



# Infectio

## Asociación Colombiana de Infectología

www.elsevier.es/infectio



### REVISIÓN

## Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana y afecciones fúngicas

Alicia Hidrón<sup>a,b,c,d,\*</sup> y Ángel González<sup>e</sup>

<sup>a</sup>División de Enfermedades Infecciosas, Escuela de Medicina, Universidad de Emory, Atlanta, Georgia, Estados Unidos

<sup>b</sup>Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

<sup>c</sup>Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

<sup>d</sup>Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, Colombia

<sup>e</sup>Grupo de Investigación en Microbiología Básica y Aplicada (MICROBA), Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

#### PALABRAS CLAVE

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune;  
VIH;  
*Cryptococcus*;  
*Histoplasma*;  
*Pneumocystis*

#### Resumen

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmune describe la inflamación que causa un empeoramiento paradójico de infecciones preexistentes o desenmascara infecciones subclínicas como consecuencia del inicio de la terapia antirretroviral en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana. Este síndrome se asocia con un desequilibrio en la respuesta inmunológica del paciente, que va acompañado de alteraciones en la función y redistribución de las subpoblaciones de linfocitos T CD4<sup>+</sup> ayudadores (Th1, Th2 y Th17) y reguladores, que a su vez producen citocinas con efectos anti y proinflamatorios. Varias de estas citocinas se han utilizado como posibles biomarcadores de esta entidad. Por otro lado, el número disminuido de linfocitos T CD4<sup>+</sup>, una alta carga viral y el diagnóstico de infecciones fúngicas antes del inicio de la terapia antirretroviral son considerados factores de riesgo para el desarrollo del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en estos pacientes. En este artículo, nos centraremos en hacer una revisión sobre las presentaciones del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en pacientes con infecciones micóticas, específicamente aquellos infectados con *Cryptococcus*, *Histoplasma* y *Pneumocystis*.

© 2012 ACIN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\*Autor para correspondencia.

Comité de Prevención de Infecciones

Hospital Pablo Tobón Uribe

Calle 78B N.º 69-240, Medellín, Colombia

Tel.: (574) 4459000.

Correo electrónico: ahidron@hptu.org.co (A. Hidrón)

## KEY WORDS

Immune reconstitution inflammatory syndrome;  
HIV;  
*Cryptococcus*;  
*Histoplasma*  
*Pneumocystis*;

## Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients infected with human immunodeficiency virus and fungal infections

### Abstract

The immune reconstitution inflammatory syndrome or "IRIS" describes the inflammation that causes paradoxical worsening of pre-existing infections or the unmasking of subclinical infections as a result of the initiation of antiretroviral therapy (ART) in patients infected with HIV. This syndrome is associated with disequilibrium in the immune response of the patient, which is accompanied by alterations of the function and distribution of CD4+ T helper (Th1, Th2 and Th17) and regulatory (Treg) lymphocytes which produce cytokines with anti- and pro-inflammatory effects. Several of these cytokines have been used as possible biomarkers for this entity. On the other hand, low numbers of CD4+ T cells, a high viral load and fungal infections diagnosed prior to starting ART are considered risk factors for the development of IRIS in these patients. In this article we will focus on reviewing IRIS in patients infected with fungal pathogens, specifically with *Cryptococcus*, *Histoplasma* and *Pneumocystis*.

© 2012 ACIN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

A pesar del éxito de la terapia antirretroviral (ART, en inglés *antiretroviral therapy*) en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), existe un subgrupo de pacientes que experimentan un deterioro clínico como consecuencia de la rápida restauración de una respuesta inflamatoria inmune específica excesiva y no controlada, una vez iniciado el tratamiento antirretroviral<sup>1,2</sup>. El deterioro clínico en estos pacientes que se encuentran bajo el ART se ha descrito en relación con la reactivación de infecciones subclínicas preexistentes y a ciertos desordenes inflamatorios o enfermedades autoinmunes<sup>2</sup>. Este fenómeno inflamatorio se ha descrito como el síndrome de reconstitución inmune (IRIS, en inglés *immune reconstitution inflammatory syndrome*), o enfermedad de restauración inmune<sup>3,4</sup>. Es importante anotar que aunque el IRIS fue descrito inicialmente en pacientes VIH, quienes recibían ART, este fenómeno asociado a la exacerbación de infecciones fúngicas también se ha descrito en individuos con trasplante de órganos sólidos<sup>5-7</sup>, pacientes neutrópicos<sup>8,9</sup>, mujeres en el período posparto<sup>5</sup> y en individuos que han recibido inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) como tratamiento de ciertas enfermedades inflamatorias crónicas<sup>10</sup>. No obstante, muchos aspectos de este síndrome son complejos y no son completamente entendidos. En esta revisión, se describen algunos aspectos clave del desarrollo del IRIS en pacientes VIH coinfectados con hongos de importancia clínica.

## Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune: definición, epidemiología y diagnóstico

Al presente, no existe un estándar de oro o biomarcador que permita definir o diagnosticar, de forma precisa, el IRIS en individuos VIH o en otras poblaciones de pacientes.

Es importante anotar que el IRIS puede ser desencadenado por una amplia variedad de microorganismos patógenos, entre ellos los hongos, y otros procesos patológicos; esto incluye la reactivación de una infección clínica silente o el empeoramiento de una infección oportunista previamente diagnosticada; adicional a estos procesos, se suma el hecho de excluir un nuevo proceso infeccioso o la posibilidad de que el microorganismo exhiba resistencia a los medicamentos como causa del deterioro observado en los pacientes, lo que dificulta el diagnóstico del IRIS<sup>2</sup>.

Existen varias corrientes lideradas por grupos de investigación que han propuesto diferentes criterios diagnósticos para definir un caso de IRIS. Generalmente, se acepta que se deben cumplir ciertos criterios mínimos para definir un caso de IRIS; entre estos criterios se encuentran: *a*) asociación temporal entre el inicio de la ART y el posterior desarrollo de los síntomas (usualmente, dentro de los 3 primeros meses); *b*) evidencia de una restauración inmune (respuesta virológica e inmune) demostrada por una disminución de la carga viral ( $> 1 \log_{10}$  copias/ml) y aumento en el número de linfocitos T (LT) CD4<sup>+</sup>, y *c*) presencia de signos y síntomas clínicos consistentes con un proceso inflamatorio<sup>2</sup>. Es importante anotar que el curso clínico de este síndrome no debe ser consistente con el curso normal de una infección oportunista previamente diagnosticada o un nuevo proceso infeccioso, como tampoco los signos o síntomas observados pueden ser explicados como consecuencia de una toxicidad a los medicamentos utilizados<sup>2</sup>.

En cuanto a la relación temporal, es importante anotar que el IRIS se presenta usualmente en los primeros 3 meses, luego de iniciar la terapia antirretroviral, pero está descrito desde los 4 hasta los 186 días postterapia<sup>11</sup>.

Aunque inicialmente estudios retrospectivos reportaban una incidencia cercana al 30%<sup>1,12</sup>, investigaciones más recientes reportan una incidencia que oscila entre el 7 y el 16%<sup>13-16</sup>, y una mortalidad del 4,5%<sup>14</sup>.

En la tabla 1 se describen los criterios generales más comúnmente utilizados, descritos por French et al.<sup>17</sup> y Robertson et al.<sup>18</sup> para definir un caso de IRIS. Adicional-

mente, se describen los criterios que deben ser considerados en pacientes con un diagnóstico previo de infección fúngica invasora<sup>5</sup> (tabla 1).

#### Biomarcadores del síndrome de reconstitución inmune

Dado que la patogénesis del IRIS se basa en la sintomatología asociada a un incremento exagerado de la respuesta inmune, se han propuesto diferentes citocinas, quimiocinas y marcadores inflamatorios como biomarcadores de esta entidad. Se ha identificado el interferón-gamma (INF- $\gamma$ ), el TNF- $\alpha$ , la proteína C reactiva y citocinas proinflamatorias como las interleucinas (IL)-2, 6 y 7, en el caso del IRIS asociado a tuberculosis o criptococosis<sup>19-22</sup>. Específicamente para el IRIS asociado a criptococosis, se ha evaluado el papel de estos biomarcadores tanto en suero como en

líquido cefalorraquídeo (LCR). En suero, incluso se creó una fórmula para predecir el riesgo de desarrollar IRIS que permite clasificarlo como alto, medio o bajo, basándose en los niveles de 7 marcadores: IL-4, IL-17, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), CCL2 (MCP-1), TNF- $\alpha$ , y factor de crecimiento endotelial (VEGF). Este patrón consiste en niveles elevados de proteína C reactiva, IL-4 e IL-17 y niveles bajos de TNF- $\alpha$ , G-CSF y VEGF antes del inicio de la ART<sup>19</sup>. El patrón observado en el LCR en individuos con un cuadro inicial de IRIS, en cambio, ha demostrado niveles elevados de INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , G-CSF, VEGF, y eotaxina (CCL11)<sup>23</sup>. Sin embargo, no todos los estudios muestran diferencias entre los marcadores proinflamatorios. El estudio de Bicanic et al., por ejemplo, no demostró diferencias en los niveles de INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-6<sup>24</sup>.

Tabla 1 Criterios utilizados para definir un caso de síndrome de reconstitución inmune

#### *Definición de caso propuesto por French et al. 17*

##### Criterios mayores

Presentación atípica de una infección oportunista o un tumor en pacientes que responden a la ART con las siguientes manifestaciones:

Enfermedad localizada

Reacción inflamatoria exagerada

Respuesta inflamatoria atípica en el tejido afectado

Progresión de la disfunción orgánica o aumento de las lesiones preexistentes después de una mejoría clínica con el tratamiento antifúngico específico antes de haber iniciado la ART

Disminución del número de copias del ARN en plasma ( $> 1 \log_{10}$  copias/ml)

##### Criterios menores

Incremento en el número de linfocitos T CD4<sup>+</sup> después de la implementación de la ART

Incremento en la respuesta inmune específica a un hongo de importancia clínica

Resolución espontánea de la enfermedad con continuación de la ART

#### *Definición de caso propuesto por Robertson et al. (2006)*

##### Criterios requeridos

Empeoramiento de los síntomas inflamatorios

Relación temporal entre el inicio de la terapia ART y la aparición de los signos/síntomas

Síntomas no explicados por una nueva infección o enfermedad adquirida o por el curso normal de una enfermedad o infección previamente adquirida

Disminución del número de copias del RNA en plasma ( $> 1 \log_{10}$  copias/ml)

#### *Definición de caso propuesto por Singh & Perfect (2007) en pacientes con un diagnóstico previo de infección fúngica invasora*

Aparición *de novo* o empeoramiento de manifestaciones clínicas o radiológicas consistentes con un proceso inflamatorio, tales como:

Alteraciones radiológicas o imaginológicas (tomografía computarizada, resonancia magnética, etc.)

Pleocitosis en líquido cefalorraquídeo ( $> 5$  leucocitos/ml)

Incremento de la presión intracraneal (presión abierta  $\geq 200$  mmH<sub>2</sub>O) con o sin hidrocefalos

Presencia de lesiones granulomatosas en histopatología

Hipercalcemia

Aparición de los síntomas durante el tratamiento con una terapia antifúngica apropiada que no pueden ser explicados por la adquisición de una nueva infección

Durante el estudio del proceso inflamatorio: resultados negativos de cultivos o disminución de los biomarcadores utilizados para el diagnóstico del patógeno fúngico inicial

Adaptado de: 2,5,17,18,27.

ARN: ácido ribonucleico; ART: terapia antirretroviral.

## Alteraciones de la respuesta inmune en el síndrome de reconstitución inmune

En el desarrollo del IRIS parecen intervenir diferentes factores, que incluyen: *a)* la reconstitución en el número y función de las células de la respuesta inmune; *b)* la redistribución de los LT; *c)* un defecto en la función reguladora de estas células; *d)* cambios en el perfil de los LT ayudadores (Th, en inglés *T helper*); *e)* la carga microbiana del agente asociado al desarrollo del síndrome, y *f)* la susceptibilidad genética del hospedero<sup>2</sup>.

El IRIS está asociado con una alteración o desequilibrio de la respuesta inmune celular mediada por diferentes subpoblaciones de Linfocitos T en los pacientes que reciben ART; estas subpoblaciones incluyen los LTh tipo 1 (Th1), Th2, Th17 y LT reguladores (Treg)<sup>5,21,25,26</sup>. Una vez los LT CD4<sup>+</sup> vírgenes son activados por antígenos específicos, se diferencian de las diferentes subpoblaciones específicas exhibiendo diversas funciones efectoras. Así, las células Th1 y Th17 se asocian con la producción de citocinas que inducen una respuesta tipo proinflamatoria, mientras que las células Th2 y Treg producen citocinas que tienen un efecto antiinflamatorio o inmunosupresor<sup>5,25,26</sup>. En el caso de la inflamación exagerada y no controlada observada en el IRIS, este proceso parece estar mediado por un desequilibrio entre la respuesta inflamatoria y antiinflamatoria, en donde la respuesta antiinflamatoria (mediada por las células Th2 y Treg) es demasiado débil para contrarrestar el efecto ejercido por las células Th1 y Th17. Adicional a este fenómeno, se suma el hecho de que muchos microorganismos, entre ellos ciertos patógenos fúngicos, pueden directa o indirectamente ejercer un efecto inmunomodulador que promueve la respuesta inflamatoria observada<sup>27</sup>. En un estudio controlado en pacientes que desarrollaron el IRIS después de iniciar la ART, se observó un aumento en la frecuencia de células efectoras CD4<sup>+</sup> de memoria (CD45RO<sup>+</sup>, CD27<sup>-</sup>), que expresaban altos niveles de los marcadores de activación PD-1<sup>+</sup>, Ki67<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>, LAG-3<sup>+</sup>, CTLA-4<sup>+</sup> e ICOS<sup>+</sup>; así como también un alta frecuencia de células Treg activadas (CD25<sup>+</sup>, CD127<sup>-</sup>, FoxP3<sup>+</sup>, PD-1<sup>+</sup>, Ki67<sup>+</sup>) en comparación con los pacientes bajo ART sin IRIS<sup>28</sup>; adicionalmente, en estos pacientes se observó un aumento en los niveles de IFN- $\gamma$  e IL-7, sugiriendo entonces, el papel que juegan las células Th1 y Treg en la patogénesis de este síndrome inflamatorio.

En varios estudios, se ha descrito que los pacientes con IRIS exhiben altos niveles de citocinas y quimioquinas, entre ellas, las IL-4, IL-6, IL-7, IL-8 (CCL11), IL-10, IL-17, el IFN- $\gamma$ , el TNF- $\alpha$ , el G-CSF, y el VEGF<sup>19-23,29</sup>; lo que sugiere una alta asociación entre la expresión de estas moléculas y el desarrollo del síndrome.

También se ha descrito que los macrófagos y las células asesinas naturales parecen participar en el desarrollo del IRIS<sup>30,31</sup>. En el caso de IRIS asociado a la infección por el virus del herpes, se ha observado que la actividad de las células asesinas naturales está mediada por la expresión de moléculas de superficie, como los receptores tipo inmunoglobulina, los cuales activan o inhiben su función<sup>31</sup>; en el caso de los macrófagos, parece que estas células se activan de forma inapropiada, como fuera observado en los pacientes con IRIS asociado a tubercu-

losis<sup>30</sup>. De igual manera, los linfocitos B y la respuesta inmune mediada por anticuerpos (respuesta inmune humoral) podría estar participando en el desarrollo de la respuesta observada en los pacientes con IRIS; sin embargo, el papel de estas células en la patogénesis de este síndrome aún no es claro<sup>26,32</sup>.

## Genética del hospedero y su asociación con el desarrollo de síndrome de reconstitución inmune

Varios estudios han sugerido que la genética del hospedero parece jugar un importante papel en el desarrollo del IRIS<sup>17,33-35</sup>. En un estudio en pacientes que desarrollaron IRIS asociado a citomegalovirus, se observó una alta frecuencia en la presencia de los haplotipos HLA-A2, -B44, y -DR4<sup>33</sup>, mientras que los pacientes con IRIS asociado a infección por micobacterias raramente portaban los haplotipos TNF- $\alpha$ -308\*2 e IL-6-174\*G<sup>34</sup>; resultados que sugieren el papel de ciertas citocinas como la IL-12, la IL-6 y el TNF- $\alpha$  en la patogénesis de este síndrome.

## Efecto de los antifúngicos en el desarrollo del síndrome de reconstitución inmune

Por otro lado, se ha descrito que los antimicóticos más comúnmente utilizados para tratar las infecciones fúngicas invasoras presentan propiedades inmunomoduladoras, entre ellas las proinflamatorias. Antifúngicos como la anfotericina B, los triazoles (entre ellos, el fluconazol y el voriconazol) y las equinocandinas parecen tener un efecto inmunomodulador, aumentando la actividad de las células fagocíticas (monocitos, macrófagos y neutrófilos), lo que podría a su vez, contribuir de forma indirecta a la respuesta proinflamatoria exagerada observada en ciertos pacientes con IRIS bajo tratamiento antifúngico<sup>27,36</sup>.

Tabla 2 Factores de riesgo y predictores para el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune

1. Grado de inmunosupresión
  - Células CD4<sup>+</sup> bajas al inicio de la terapia antirretroviral<sup>1,11-15</sup>
  - CD4 < 50 células/ $\mu$ l al inicio de la terapia antirretroviral<sup>14,16</sup>
  - Nadir CD4 < 100 células/mm<sup>3,11</sup>
2. Pobre control virológico
  - Carga viral alta al inicio de la terapia antirretroviral<sup>13,16</sup>
3. Grado de respuesta inmunológica y virológica a la terapia antirretroviral<sup>11,13</sup>
4. Diagnóstico previo de infección por hongos (con excepción de *Pneumocystis*)<sup>13</sup>
5. Uso de inhibidores de proteasas<sup>11</sup>

Adaptado de: 1, 3, 11-16.

## Factores de riesgo y factores predictores asociados al síndrome de reconstitución inmune

Desde el punto de vista clínico sería importante poder identificar a aquellos pacientes que tienen una alta probabilidad de desarrollar un empeoramiento paradójico mediado por una respuesta inflamatoria exagerada, para pensar en medidas preventivas y considerar el tiempo óptimo para el inicio de la ART. En general, los pacientes con un mayor grado de inmunosupresión (un bajo número de células CD4<sup>+</sup>), y por tanto, un peor control virológico (una alta carga viral), presentan reacciones inflamatorias paradójicas con una incidencia más alta. En la tabla 2 se exponen los factores de riesgo y/o predictores descritos.

## Presentación clínica y epidemiología específica del síndrome de reconstitución inmune de acuerdo con la infección fúngica

### Criptococosis

Entre las infecciones asociadas al IRIS en pacientes con VIH, la criptococosis es relativamente frecuente. En pacientes con infección preexistente, la incidencia del IRIS por criptococo varía entre el 8 y el 17%<sup>24,37,38</sup>, pero puede ser tan alta como el 19,5%<sup>14</sup>.

El diagnóstico del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune por criptococo presenta un reto importante dado que, clínicamente, las recaídas tienen la misma presentación. Por esa razón, los estudios usan los siguientes criterios: a) el paciente responde inicialmente al tratamiento para meningitis por criptococo; b) después del inicio de la ART, los síntomas originales retornan o presenta síntomas inflamatorios nuevos, y c) los cultivos del LCR son negativos, y/o el antígeno ha disminuido con respecto al previo<sup>39</sup>, o d) el diagnóstico de criptococosis se hace en un paciente que inicia ART hace menos de 2 meses<sup>37</sup>.

Los factores de riesgo específicos para el IRS por criptococo incluyen:

- 1) Título alto inicial de antígeno de criptococo<sup>19,38,39</sup>
- 2) Infección por VIH previa no conocida<sup>37</sup>
- 3) CD4 < 7 x 10 células/L<sup>37</sup>
- 4) Fungemia<sup>37</sup>: (este no fue encontrado como factor de riesgo en el estudio de Sungkanuparph et al. 2009)
- 5) Carga viral más alta<sup>39</sup>
- 6) No haber recibido tratamiento previo para VIH<sup>39</sup>
- 7) Inicio temprano (< 4-8 semanas) de ART, luego de hacer el diagnóstico de meningitis por criptococo<sup>37,39,40</sup>
- 8) Menor inflamación en LCR inicial: leucocitos  $\leq$  25 células/ $\mu$ L, proteína  $\leq$  50 mg/dL<sup>23</sup>
- 9) Niveles altos de IL-4 e IL-17 antes del inicio de la ART
- 10) Niveles bajos de TNF- $\alpha$ , G-CSF, y VEGF antes del inicio de la ART<sup>19</sup>

Los síntomas se muestran entre los 3 y 330 días, pero el 61% de los pacientes presentan los síntomas en los primeros 30 días<sup>39</sup>. Un estudio sugiere que la presentación clínica más común es la linfadenitis (56%), seguida por meningitis (40%)<sup>41</sup>. Otros estudios reportan que el síntoma más fre-

cuente es la cefalea en el 62<sup>38</sup> al 100% de los pacientes<sup>24,37</sup>, y fiebre<sup>37</sup>; otros síntomas incluyen convulsiones hasta el 40% de los pacientes<sup>37</sup>, déficit neurológico focal (15%), rigidez de nuca y fotofobia en el 8% de los pacientes<sup>38</sup> y linfadenopatías<sup>37</sup>. La presión de apertura y el porcentaje de neutrófilos en LCR son más altos durante el episodio del IRIS que durante la infección inicial; igualmente, son más frecuentes el papiledema y la alteración de la conciencia<sup>38</sup>. Estos pacientes tienden a presentar presiones de apertura, leucocitos y glucosa más altas en LCR que los que muestran una recaída<sup>39</sup>. La mayoría de los pacientes presentan anomalías imagenológicas, ya sea en la tomografía computarizada de tórax o en la resonancia magnética cerebral<sup>37</sup>. La histopatología es compatible con granulomas con o sin necrosis<sup>37</sup>.

Generalmente, los síntomas no son severos y permiten continuar la ART con monitoreo cercano del paciente. Sin embargo, también pueden presentarse síntomas severos y complicaciones como convulsiones y aumento de la presión intracraneal, entre otros. En estos casos, las guías recomiendan el uso de esteroides (el equivalente a 0,5-1,0 mg/kg/día de prednisona o dexametasona) con un desmonte progresivo en el curso de 2-6 semanas<sup>42</sup>.

La mortalidad atribuible al IRIS por *Cryptococcus* varía entre el 16 y el 36%<sup>14,19,37</sup>. Puede ser precedida por biomarcadores como la IL-17 elevada, el GM-CSF disminuido, y la proteína C reactiva > 32 antes del inicio de la ART<sup>19</sup>. Varios estudios concuerdan en que la mortalidad es más alta con el inicio temprano de la ART<sup>37,40</sup>; específicamente, la mortalidad es 3 veces más alta en los pacientes que inician la ART antes de 10 semanas, luego de realizar el diagnóstico<sup>40</sup>. Un estudio fase IV, que se inició en 2010 diseñado para aclarar si el inicio de la ART de forma temprana (más de 4 semanas después) tenía un impacto positivo en la mortalidad comparado con el inicio tardío, se suspendió recientemente al determinar en un análisis preliminar que los pacientes que iniciaban el tratamiento de forma temprana presentaban mayor mortalidad (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01075152>; <http://www.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2012/Pages/COAT.aspx>); caso contrario a lo que se recomienda en los pacientes coinfectados con VIH y tuberculosis, en quienes estudios recientes sugieren un impacto positivo en la mortalidad con el inicio temprano de la ART<sup>43-45</sup>. Por tanto, el inicio de la ART debe hacerse idealmente después de 4 semanas de iniciado el tratamiento para la criptococosis.

### Neumocistosis

La presentación de IRIS en pacientes infectados con *Pneumocystis jirovecii* se ha descrito tanto durante el tratamiento (demostrando la persistencia de este germen en el líquido broncoalveolar)<sup>46</sup>, como luego de completar el tratamiento convencional en un primer episodio de infección sin encontrar evidencia de este hongo<sup>47,48</sup>. Este síndrome se manifiesta con grados variables de disnea, tos, fiebre y la presencia de infiltrados pulmonares 5-30 días después de iniciada la terapia antirretroviral. Estos últimos pueden ser mucho más severos que los observados durante la presentación inicial de la infección micótica<sup>47,48</sup>. El líquido broncoalveolar de estos pacientes se caracteriza por un influxo de linfocitos CD4<sup>+</sup>

con una relación de células CD4/CD8 que se aproxima a 0,5 en contraste a una relación  $< 0,1$  observada en otros pacientes con VIH y otras infecciones respiratorias. Los marcadores de los linfocitos CD8 en este líquido también son diferentes<sup>47</sup>. Independientemente de la severidad de la respuesta inflamatoria, la mayoría de los pacientes se recuperan con tratamiento sintomático<sup>48</sup>, al suspender la ART y/o administrar esteroides<sup>46,47</sup>. Debido a lo poco que se conoce sobre la incidencia de esta condición, y a que —como se expuso anteriormente— la severidad no es un factor limitante, a la fecha no existen recomendaciones formales acerca de cuándo se debe iniciar la terapia ART una vez diagnosticada la neumocistosis<sup>49</sup>.

### Histoplasmosis

Existe menos información sobre fenómenos de reconstitución inmune en pacientes con histoplasmosis y VIH que para la criptococosis. En un estudio que evaluó los casos de histoplasmosis en una zona no endémica, reportan una prevalencia del 11%<sup>50</sup>. El IRIS en pacientes con histoplasmosis se manifiesta con síntomas constitucionales en la mayoría de los casos 1-4 meses después del inicio de la ART<sup>50,51</sup>. En estos pacientes, además de los síntomas focales asociados a la inflamación de lesiones preexistentes, puede haber compromiso de otros órganos diferentes a los del compromiso inicial (como granulomas hepáticos, uveítis, y artritis)<sup>52</sup>. Específicamente asociado al IRIS por *Histoplasma* se ha reportado la aparición de adenopatías necróticas, obstrucción intestinal secundaria a colitis granulomatosa, infarto esplénico, síndrome hemofagocítico, lesiones en piel y meningitis aséptica<sup>50,51</sup>. Histológicamente, las lesiones corresponden a granulomas con células gigantes y necrosis, los cuales clásicamente se observan en pacientes inmunocompetentes y no en inmunocomprometidos. No obstante, la evolución de estos pacientes es favorable a pesar de continuar con la ART. En un reporte de caso de un paciente que debutó con un cuadro de histoplasmosis diseminada y hemofagocitosis 3 semanas después de iniciar la ART con evidencia de respuesta inmunológica y virológica, el desenlace fue favorable con el tratamiento para la histoplasmosis, y el síndrome hemofagocítico mejoró sin necesidad de adicionar esteroides ni suspender la ART<sup>53</sup>.

Debido a que lo que se conoce sobre el IRIS asociado a histoplasmosis se limita a reportes de casos y series de casos, no se tiene claridad sobre cuándo debe iniciarse la ART una vez realizado el diagnóstico e instaurado el tratamiento para histoplasmosis. Lo que sí se conoce es que los pacientes que reciben ART presentan una respuesta clínica más favorable: Tobón et al. reportaron una respuesta clínica favorable en el 100% de los pacientes que estaban recibiendo ART en contraste con solo un 47% de los pacientes que no habían recibido terapia antirretroviral<sup>54</sup>. Por otro lado, se especula que la aparición del IRIS asociado a la histoplasmosis en pacientes que se encuentran recibiendo ART es una entidad poco frecuente, y cuando se presenta este síndrome, cursa con manifestaciones leves. Por tanto, las guías de la Sociedad Americana de Infectología sugieren que el tratamiento para el VIH no debe evitarse únicamente con el objetivo de prevenir el desarrollo del IRIS<sup>55</sup>.

### Prevención y tratamiento del síndrome de reconstitución inmune

Un reconocimiento oportuno de los pacientes con alto riesgo de desarrollar esta enfermedad y un adecuado manejo sobre cuándo iniciar la ART en cada caso específico, es quizá la única forma de prevenir el desarrollo del IRIS. Sin embargo, algunos estudios sugieren que el tiempo de la ART no tiene relevancia en el desarrollo de esta entidad<sup>13,38</sup>. Lo más probable es que el desarrollo de síntomas asociados a la inflamación paradójica no solo dependa del hospedero, sino también del tipo de infección. Por tanto, estudios realizados específicamente en pacientes con criptococosis demuestran que el tiempo de inicio de la ART, luego de instaurado el tratamiento para la criptococosis, está indirectamente relacionado con el desarrollo de síntomas secundarios asociados al síndrome inflamatorio<sup>39</sup>. Una vez se presenten los síntomas asociados a este síndrome, la severidad dictará la necesidad de tratar de controlar la inflamación con el uso de esteroides o antiinflamatorios no esteroideos; rara vez será necesario suspender la ART<sup>42</sup>.

### Conclusión

El IRIS se refiere a un conjunto de síntomas causados por una respuesta inflamatoria exagerada a una infección preexistente que se presenta en forma aguda, y que se relaciona, temporalmente, con el inicio de la ART. La incidencia de este síndrome, la presentación clínica, la severidad y la necesidad de un tratamiento específico varían no solo de acuerdo con el hospedero, sino con el tipo de infección. En el caso de las micosis, este síndrome se ha descrito asociado a la infección por *Cryptococcus*, *Pneumocystis* e *Histoplasma*, siendo más frecuente en pacientes con criptococosis. Se hace clara la importancia de determinar factores predictores específicos para cada infección, con el propósito de identificar los pacientes en riesgo de desarrollar este síndrome inflamatorio, y así poder prevenir o mimimizar los síntomas asociados a la reconstitución inmune.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses de ningún tipo en el trabajo realizado.

### Bibliografía

1. French MA, Lenzo N, John M, Mallal SA, McKinnon EJ, James IR, et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2000;1:107-15.
2. Sharma SK, Soneja M. HIV & immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). *Indian J Med Res.* 2011;134:866-77.
3. Shelburne SA 3rd, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC, Greenberg SB, Atmar RL, Musher DW, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine (Baltimore).* 2002;81:213-27.
4. Bosamiya SS. The immune reconstitution inflammatory syndrome. *Indian J Dermatol.* 2011;56:476-9.

5. Singh N, Perfect JR. Immune reconstitution syndrome associated with opportunistic mycoses. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:395-401.
6. Singh N, Lortholary O, Alexander BD, Gupta KL, John GT, Pursell K, et al; Cryptococcal Collaborative Transplant Study Group. Allograft loss in renal transplant recipients with *Cryptococcus neoformans* associated immune reconstitution syndrome. *Transplantation.* 2005;80:1131-3.
7. Singh N, Lortholary O, Alexander BD, Gupta KL, John GT, Pursell K, et al; Cryptococcal Collaborative Transplant Study Group. An immune reconstitution syndrome-like illness associated with *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1756-61.
8. Antinori S, Corbellino M, Necchi A, Corradini P, Vismara C, Montefusco V, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with *Aspergillus terreus* pulmonary infection in an autologous stem cell transplant recipient. *Transpl Infect Dis.* 2010;12:64-8.
9. Miceli MH, Maertens J, Buvé K, Graziutti M, Woods G, Rahman M, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in cancer patients with pulmonary aspergillosis recovering from neutropenia: Proof of principle, description, and clinical and research implications. *Cancer.* 2007;110:112-20.
10. Cadena J, Thompson GR 3rd, Ho TT, Medina E, Hughes DW, Patterson TF. Immune reconstitution inflammatory syndrome after cessation of the tumor necrosis factor alpha blocker adalimumab in cryptococcal pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;64:327-30.
11. Manabe YC, Campbell JD, Sydnor E, Moore RD. Immune reconstitution inflammatory syndrome: risk factors and treatment implications. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;46:456-62.
12. Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, Easterbrook PJ. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort. *Clin Infect Dis.* 2006;42:418-27.
13. Grant PM, Komarow L, Andersen J, Sereti I, Pahwa S, Lederman MM, et al. Risk factor analyses for immune reconstitution inflammatory syndrome in a randomized study of early vs. deferred ART during an opportunistic infection. *PLoS One.* 2010;5:e11416.
14. Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M; IeDEA Southern and Central Africa. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:251-61.
15. Murdoch DM, Venter WD, Feldman C, Van Rie A. Incidence and risk factors for the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients in South Africa: a prospective study. *AIDS.* 2008;22:601-10.
16. Novak RM, Richardson JT, Buchacz K, Chmiel JS, Durham MD, Palella FJ, et al; HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. Immune reconstitution inflammatory syndrome: incidence and implications for mortality. *AIDS.* 2012;26:721-30.
17. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS.* 2004;18:1615-27.
18. Robertson J, Meier M, Wall J, Ying J, Fichtenbaum CJ. Immune reconstitution syndrome in HIV: validating a case definition and identifying clinical predictors in persons initiating antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1639-46.
19. Boulware DR, Meya DB, Bergemann TL, Wiesner DL, Rhein J, Musubire A, et al. Clinical features and serum biomarkers in HIV immune reconstitution inflammatory syndrome after cryptococcal meningitis: a prospective cohort study. *PLoS Med.* 2010;7:e1000384.
20. Tadokera R, Meintjes G, Skolimowska KH, Wilkinson KA, Matthews K, Seldon R, et al. Hypercytokinaemia accompanies HIV-tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Eur Respir J.* 2011;37:1248-59.
21. Seddiki N, Sasson SC, Santner-Nanan B, Munier M, Van Bockel D, Ip S, et al. Proliferation of weakly suppressive regulatory CD4+ T cells is associated with over-active CD4+ T-cell responses in HIV-positive patients with mycobacterial immune restoration disease. *Eur J Immunol.* 2009;39:391-403.
22. Haddow LJ, Dibben O, Moosa MY, Borrow P, Easterbrook PJ. Circulating inflammatory biomarkers can predict and characterize tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS.* 2011;25:1163-74.
23. Boulware DR, Bonham SC, Meya DB, Wiesner DL, Park GS, Kambugu A, et al. Paucity of initial cerebrospinal fluid inflammation in cryptococcal meningitis is associated with subsequent immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Infect Dis.* 2010;202:962-70.
24. Bicanic T, Meintjes G, Rebe K, Williams A, Loyse A, Wood R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated cryptococcal meningitis: a prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51:130-4.
25. Sun HY, Singh N. Immune reconstitution inflammatory syndrome in non-HIV immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22:394-402.
26. Sun HY, Singh N. Opportunistic infection-associated immune reconstitution syndrome in transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2011;53:168-76.
27. Perfect JR. The impact of the host on fungal infections. *Am J Med.* 2012;125(1 Suppl):S39-51.
28. Antonelli LR, Mahnke Y, Hodge JN, Porter BO, Barber DL, DerSimonian R, et al. Elevated frequencies of highly activated CD4+ T cells in HIV+ patients developing immune reconstitution inflammatory syndrome. *Blood.* 2010;116:3818-27.
29. Worsley CM, Suchard MS, Stevens WS, Van Rie A, Murdoch DM. Multi-analyte profiling of ten cytokines in South African HIV-infected patients with Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS). *AIDS Res Ther.* 2010;7:36.
30. French MA. The immunopathogenesis of mycobacterial immune restoration disease. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:461-2.
31. Price P, Witt C, De Santis D, French MA. Killer immunoglobulin-like receptor genotype may distinguish immunodeficient HIV-infected patients resistant to immune restoration diseases associated with herpes virus infections. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45:359-61.
32. Blanco JL, Garcia ME. Immune response to fungal infections. *Vet Immunol Immunopathol.* 2008;125:47-70.
33. Price P, Keane NM, Stone SF, Cheong KY, French MA. MHC haplotypes affect the expression of opportunistic infections in HIV patients. *Hum Immunol.* 2001;62:157-64.
34. Price P, Morahan G, Huang D, Stone E, Cheong KY, Castley A, et al. Polymorphisms in cytokine genes define subpopulations of HIV-1 patients who experienced immune restoration diseases. *AIDS.* 2002;16:2043-7.
35. Stone SF, Price P, French MA. Immune restoration disease: a consequence of dysregulated immune responses after HAART. *Curr HIV Res.* 2004;2:235-42.
36. Ben-Ami R, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Immunocompromised hosts: immunopharmacology of modern antifungals. *Clin Infect Dis.* 2008;47:226-35.
37. Lortholary O, Fontanet A, Mémain N, Martin A, Sitbon K, Dromer F; French Cryptococcosis Study Group. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France. *AIDS.* 2005;19:1043-9.
38. Sungkanuparph S, Filler SG, Chetchotisakd P, Pappas PG, Nolen TL, Manosuthi W, et al. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy in AIDS patients with cryptococcal meningitis: a prospective multicenter study. *Clin Infect Dis.* 2009;49:931-4.
39. Shelburne SA 3rd, Darcourt J, White AC Jr, Greenberg SB, Hamill RJ, Atmar RL, et al. The role of immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS-related *Cryptococcus neoformans* disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1049-52.

40. Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, Reid M, Kurangwa M, Gona P, et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-saharan Africa. *Clin Infect Dis*. 2010;50:1532-8.
41. Skiest DJ, Hester LJ, Hardy RD. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome: report of four cases in three patients and review of the literature. *J Infect*. 2005;51:e289-97.
42. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2010;50:291-322.
43. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray AL, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med*. 2011;365:1492-501.
44. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrinet E, et al; CAMELIA (ANRS 1295-CIPRA KH001) Study Team. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1471-81.
45. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba SS, et al; AIDS Clinical Trials Group Study A5221. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1482-91.
46. Wislez M, Bergot E, Antoine M, Parrot A, Carette MF, Mayaud C, et al. Acute respiratory failure following HAART introduction in patients treated for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:847-51.
47. Barry SM, Lipman MC, Deery AR, Johnson MA, Janossy G. Immune reconstitution pneumonitis following *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected subjects. *HIV Med*. 2002;3:207-11.
48. Koval CE, Gigliotti F, Nevins D, Demeter LM. Immune reconstitution syndrome after successful treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in a man with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Infect Dis*. 2002;35:491-3.
49. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2009;58(RR-4):1-207; quiz CE1-4.
50. Peigne V, Dromer F, Elie C, Lidove O, Lortholary O; French Mycosis Study Group. Imported acquired immunodeficiency syndrome-related histoplasmosis in metropolitan France: a comparison of pre-highly active anti-retroviral therapy and highly active anti-retroviral therapy eras. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;85:934-41.
51. Shelburne SA 3rd, Visnegarwala F, Adams C, Krause KL, Hamill RJ, White AC Jr. Unusual manifestations of disseminated Histoplasmosis in patients responding to antiretroviral therapy. *Am J Med*. 2005;118:1038-41.
52. Breton G, Adle-Biasette H, Therby A, Ramanoelina J, Choudat L, Bissuel F, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients with disseminated histoplasmosis. *AIDS*. 2006;20:119-21.
53. De Lavaissière M, Manceron V, Bourée P, Garçon L, Bisaro F, Delfraissy JF, et al. Reconstitution inflammatory syndrome related to histoplasmosis, with a hemophagocytic syndrome in HIV infection. *J Infect*. 2009;58:245-7.
54. Tobón AM, Agudelo CA, Rosero DS, Ochoa JE, De Bedout C, Zuluaga A, et al. Disseminated histoplasmosis: a comparative study between patients with acquired immunodeficiency syndrome and non-human immunodeficiency virus-infected individuals. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;73:576-82.
55. Wheat J, Sarosi G, McKinsey D, Hamill R, Bradsher R, Johnson P, et al. Practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis*. 2000;30:688-95.