

ASOCIACIÓN MÉDICA ARGENTINA
SOCIEDAD ARGENTINA DE ALERGIA E INMUNOPATOLOGÍA
CURSO TRIENAL DE ESPECIALISTAS EN ALERGIA E INMUNOPATOLOGÍA

TRABAJO FINAL

MONOGRAFIA

TITULO: MECANISMOS INMUNOLÓGICOS DE LAS REACCIONES
ADVERSAS AL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON INFECCIÓN POR
HIV.

DRA YARLEIDA SALEM MONTIEL



GENERALIDADES

- HIV PERTENECE AL GENERO LENTIVIRUS
- FAMILIA RETROVIRIDAE
- SEROTIPOS HIV 1 (MAS PREVALENTE A NIVEL MUNDIAL) Y HIV 2

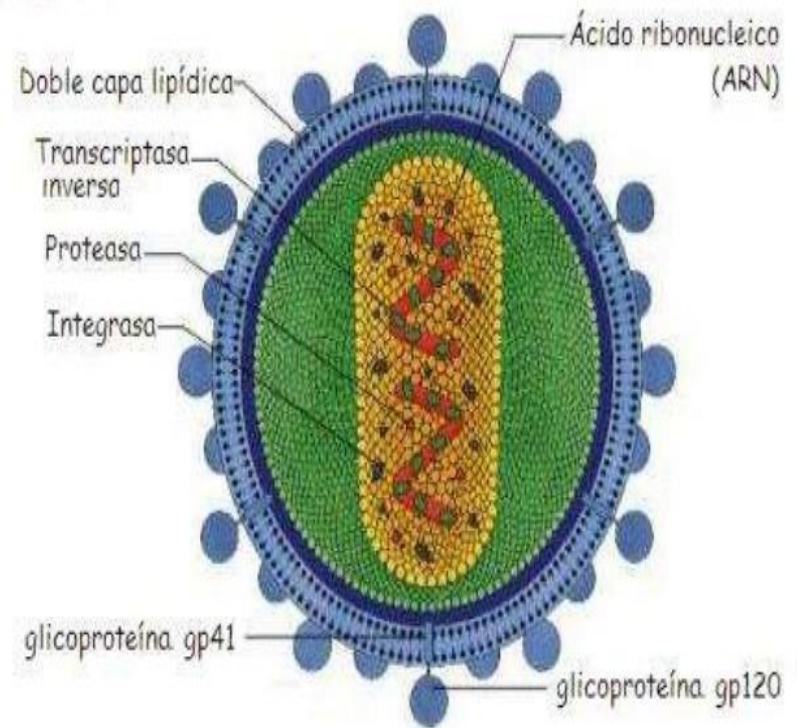
LA PARTICULA VIRAL ES ESFERICA DE 100 A 150 NM DE DIAMETRO CON 3 ESTRUCTURAS SUPERPUESTAS :



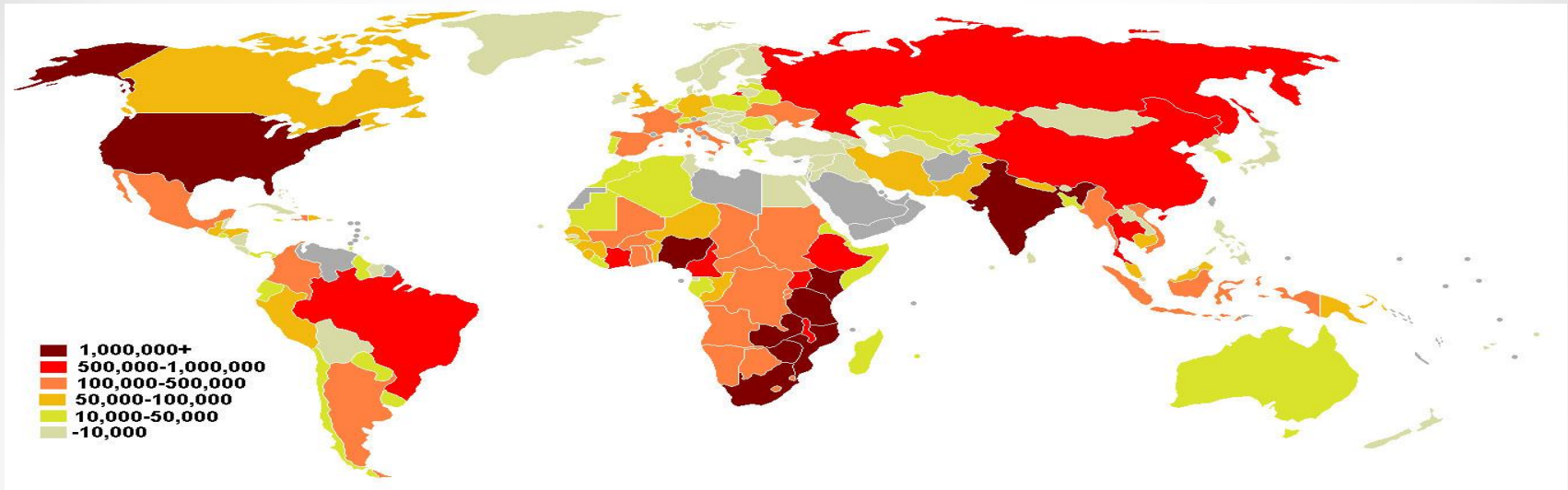
GENOMA DE HIV TIENE 9 GENES QUE DA ORIGEN A 15 PROTEINAS VIRALES
CICLO DE LA INFECCION VIRAL

ESTRUCTURA DEL VIH

Virus VIH



La infección por el virus del hiv genera gran impacto a niv elmundial ●



EPIDEMIOLOGIA

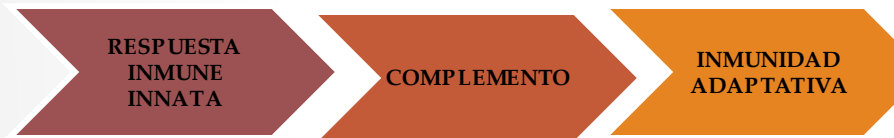
2019 oms/onu estima que **38 millones** de personas con el virus hiv

- En la **argentina** según el boletín sobre hiv / sida del ministerio de salud en 2017 había **129 mil personas con hiv**, de estas el **80 %** conoce su situación y **83%** esta en Tratamiento.
- la tasa de transmisión perinatal fue del **5%** y **1.500 personas murieron por causas relacionadas con el sida en ese año.**
- 68% de las personas logra la supresión virológica con la TARGA
- mortalidad por sida 3.4 x 100.000
- TARGA reporta RAM+ frecuente las **toxicodermias 3-22 %**

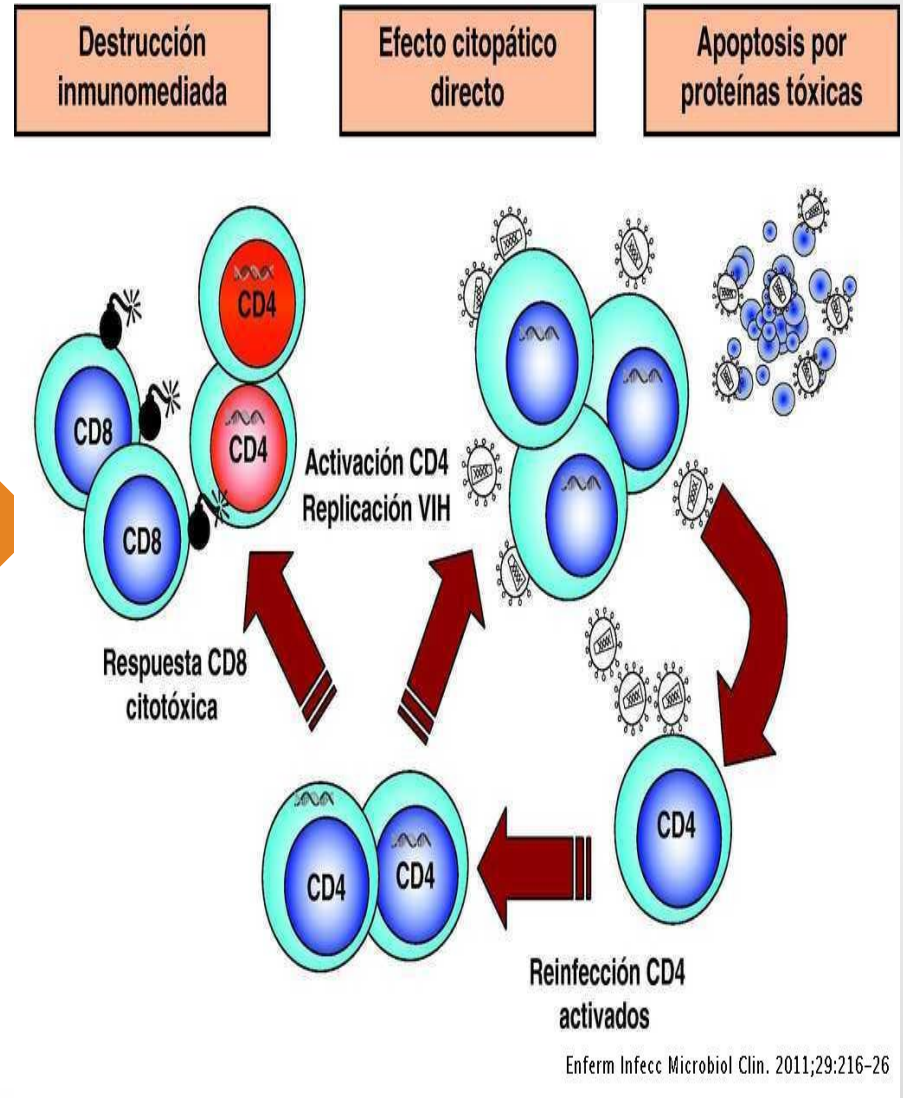
INMUNOPATOGENESIS DE LA INFECCION POR HIV

INFECCION AGUDA

- 7-10 días hay una viremia inicial, controlada por el sistema inmune



- generación de ac, linfocitos tCD8, con el objetivo de detener la infección y destruir las células infectadas

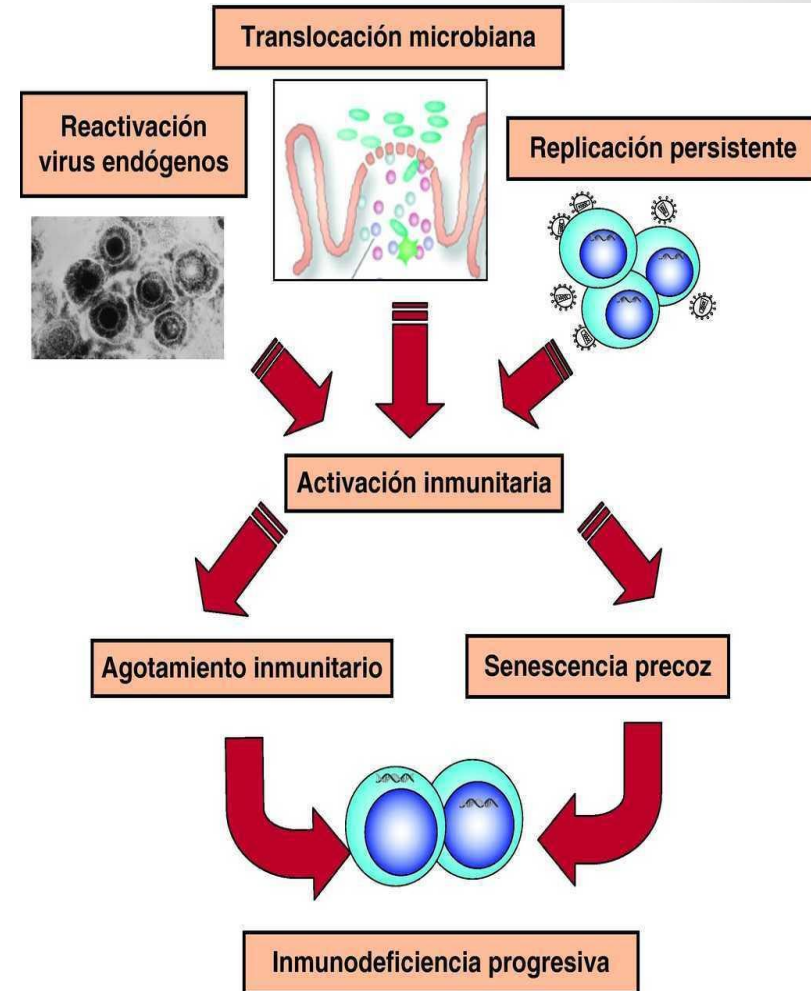


FASE CRONICA

estado inflamatorio crónico con hiperactividad inmune y deterioro progresivo de órganos linfoides primarios y secundarios

caracterizada por :

- alta producción de **citoquinas** pro inflamatorias
- inadecuada presentación antigénica
- **anergia** producida x la viremia
- inducción de apoptosis mediada por LTR , DR5, FAS Y FASL
- pérdida acelerada de linfocitos
- envejecimiento acelerado del sistema inmune x desgaste , fenómeno de senescencia inmune precoz.



Drugs associated with hypersensitivity reactions in HIV

A.	Drug class	Drug(s) in class	Commonest offending drugs for IM-ADRs	Types of reactions and estimated incidence		
Antiretrovirals	NRTI	Tenofovir	Abacavir	Abacavir hypersensitivity reactions (2.3–9% – population dependent) [80–83]		
		Abacavir				
		Emtricitabine				
		Lamivudine				
		Zidovudine				
	NNRTI	Nevirapine	Tenofovir Nevirapine	CADR – including MPE, photoallergic dermatitis, LDE 5–7% [84–86,20] CADR: 15–32%		
		Efavirenz		DRESS: 5%		
		Rilpivirine		SJS/TEN: 0.3–10% [8,9,20,87]		
		Etravirine				
		Efavirenz		CADR: 0% [9,00] SCAR 0.1% [88]		
PI	Lopinavir Atazanavir Ritonavir Saquinavir Darunavir Fosamprenavir Tipranavir Indinavir	Fosamprenavir	Fosamprenavir	CADR, SCAR 3–8% [84,89]		
		Dolutegravir	Dolutegravir	DHS, DILI 1% [17]		
		Raltegravir				
		Etravirine				
		Rilpivirine				
		Integrase strand transfer inhibitors	Maraviroc Enfuvirtide Tenofovir/emtricitabine	Enfuvirtide	Enfuvirtide	CADR <1% [89]
				Tenofovir/emtricitabine	Tenofovir/emtricitabine	DHS, rare, case report [90]
		Fusion or CCR5 inhibitor	Maraviroc Enfuvirtide	Enfuvirtide	Enfuvirtide	CADR <1% [89]
				Tenofovir/emtricitabine	Tenofovir/emtricitabine	DHS, rare, case report [90]
Fixed dose combinations	Tenofovir/emtricitabine	Tenofovir/emtricitabine	Tenofovir/emtricitabine	DHS, rare, case report [90]		

Inhibidores de la transcriptasa inversa viral análogos de nucleósidos

Inhibidores de la transcriptasa inversa viral NO análogos de nucleósidos

Inhibidores de la proteasa viral

Inhibidores de la integrasa viral

Inhibidores de la entrada y de la fusión

TARGA / Terapia antirretroviral de gran actividad.

Mecanismos inmunes que favorecen la RAM

- **factores de riesgo elevados de ram en hiv**

- Alteración del estado inmune
- Etapa de la infección
- Polifarmacia
- Superposición de toxicidades farmacológicas
- interacciones farmacológicas
- co- infecciones
-

Cuadro 1. Reacciones adversas a medicamentos más frecuentes por la administración de combinaciones de antirretrovirales

Toxicidad mitocondrial, manifestada como: acidosis láctica, hepatotoxicidad, pancreatitis, neuropatía periférica
Anormalidades metabólicas, entre las que destacan: redistribución grasa, cambios en la composición corporal, hiperlipidemia, hiperglucemia, resistencia a la insulina
Eventos hematológicos adversos encontrados en: anemia, neutropenia, trombocitopenia
Reacciones alérgicas, las más frecuentes son: exantema cutáneo, reacciones de hipersensibilidad

El síndrome de reconstitución inmunológica es el conjunto de reacciones producidas por la mejoría inmunológica inducida por el TARGA.



- Las CADR 100 veces mas frecuentes en personas con hiv , que en la población en general. Las mas comunes descripta son
 - NET / S-J
 - EXANTEMA FARMACOLOGICO CON EOSINOFILIA
 - DILI - Lesión hepática inducida por fármacos

FAVORECE LAS RAM

- aumento de metabolitos tóxicos
- alteración del citocromo p450
- aumento del estrés oxidativo

TARGA COMBINADA :

- aumenta la expresión de **CD 28** (activador)
- ❖ **Linf T CD8+** aumenta la supervivencia y respuesta a la estimulación antigénica
- ❖ perdida de **LT reguladores**
- ❖ agotamiento del glutatión
- ❖ **IP-10 y MIG (quimio cinas inducidas por interferón-γ), TNF-α, IL-6, IFN-α e IL-10,** y recientes Los hallazgos sugieren que los polimorfismos en los genes de las citocinas podrían influir en la susceptibilidad de Hipersensibilidad.
- ❖ **La activación inmune** y un aumento de Los niveles de **interferón-gamma** pueden aumentar la presentación del fármaco a través de la **regulación positiva de la molécula de HLA y otras moléculas estimuladoras.**

DX RAM – TARGA

- **DPT** : prueba de provocación farmacológica , Gold estándar
- 4-6 semanas post evento agudo

INDICACIONES de DPT:

- I. ausencia de alternativas farmacológicas, bien tolerada y fármacos eficaces
- II. en ausencia de fármacos alternativos
- III. enfermedad grave sintomática
- IV. bajo estricta supervisión en un lugar idóneo.

- **PRUEBA DEL PARCHE**
- **PRUEBA DE PUNCIÓN CUTANEA**
- **PRUEBA INTRADERMICA**

IMPLICAN MENOS RIESGOS

sensibilidad 64% en dress
30 % en sjj/ten

CRIBADO GENETICO

HLAB 5701, PREDICTOR
NEGATIVO para las
reacciones por Abacavir.

TRATAMIENTOS PROPUESTOS

- corticoides tópicos/ sistémicos
- suspender droga infractora , cambiar medicación.
- **Desensibilizar cuando esté indicado !!!**

thong y col diseño régimen de desensibilización basado en la gravedad





CONCLUSIONES

- Se requiere un número considerable de fármacos para el tratamiento de la infección por VIH y de las comorbilidades asociadas a esta enfermedad, por lo que se hace necesario un **manejo multidisciplinario**.
- **La alteración del sistema inmune, la polifarmacia, la alteración del metabolismo hepático y**

otras múltiples consecuencias de la infección hacen que el paciente con HIV tenga una mayor predisposición a realizar RAM.

- Las reacciones cutáneas son las más comunes y pueden tener o no un compromiso sistémico.
- **La presentación clínica puede ser variable** desde una reacción leve hasta una presentación grave que puede comprometer la vida del paciente, por esta razón es de vital importancia que podamos identificar, diagnosticar y tratar a tiempo estas reacciones.
- **El cribado genético** es un prometedor método de prevención de las RAM a TARGA (Abacavir) antes del inicio de la medicación.
- **Las pruebas de parche y las pruebas de provocación** son herramientas útiles para hacer diagnóstico de causalidad del fármaco infractor, pero también se ha propuesto tener una utilidad para la **reintroducción o cambio del tratamiento después de una RAM**.
- Afortunadamente la mayoría de las reacciones son benignas y la interrupción del tratamiento suele, a veces no ser innecesario.
- Alternativamente hay protocolos de desensibilización eficaces bien establecidos y están disponibles.

GRACIAS

