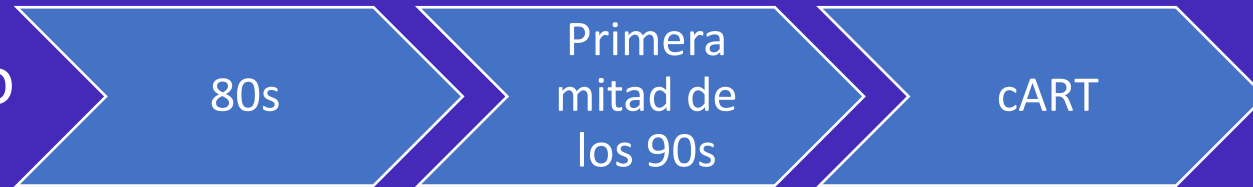


VIH SIDA

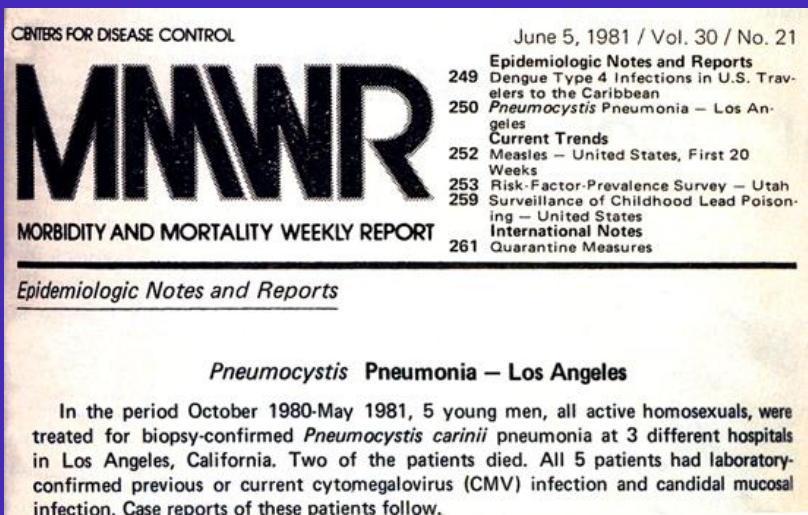
MANIFESTACIONES REUMATOLOGICAS

DAVID R. VILCAS G.

- Progresiva
- Sin tratamiento
- Mortal



- Compleja
- Con tratamiento
- Inflamatoria Crónica



- La infección crónica VIH predispone a autoinmunidad sistémica.

MANIFESTACIONES REUMATOLOGICAS

MANIFESTACIONES

- Artralgias

- 5 %, 12%

- 1 y 2

- 35 %

- Gil A. Rev Peruana Reum 2016 Vol 22.

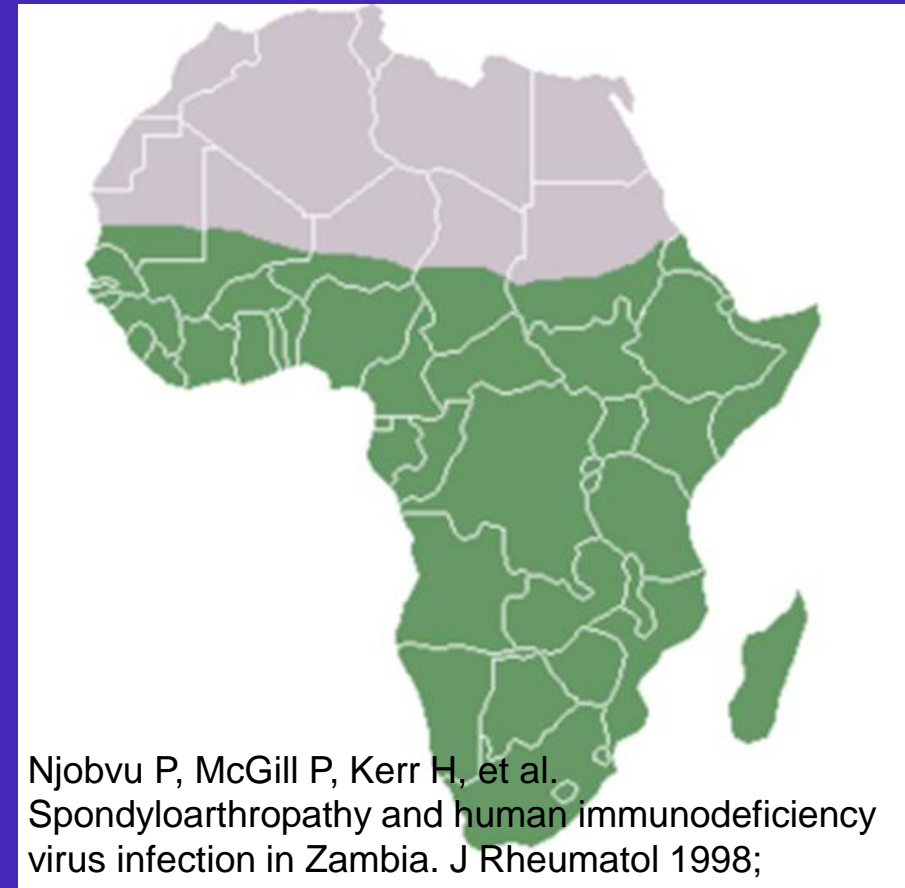
Yao Q, Frank M, Glynn M, Altman RD. Rheumatic manifestations in HIV-1 infected in-patients and literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(5):799–806.

Lawson E, Walker-Bone K. The changing spectrum of rheumatic disease in HIV infection. *Br Med Bull*. 2012;103(1):203–221.

ARTROPATIAS INFLAMATORIAS

- Síndrome doloroso articular
- Artritis asociada a VIH
- Síndrome infiltrativo linfocitario difuso (3 – 4 %)

- **Artritis reactiva**
- **Artritis psoriática**
- **Espondiloartropatías seronegativas**
- Vasculitis
- Enfermedades miopáticas



Njobvu P, McGill P, Kerr H, et al. Spondyloarthropathy and human immunodeficiency virus infection in Zambia. *J Rheumatol* 1998; 25:1553–1559.

Nguyen BY, Reveille JD. *Curr Opin Rheumatol*. 2009 Jul;21(4):404-10. Rheumatic manifestations associated with HIV in the highly active antiretroviral therapy era.

- **Síndrome doloroso articular**
 - Dolor articular severo
 - No asociado a sinovitis
 - De corta duración
- **Artritis asociada a VIH**
 - Se duda de su existencia
 - Pacientes varones (cuarta década de vida)
 - Oligoarticular. Asimétrico. Predominio de miembros inferiores.
 - Serología negativa.
 - Resolución espontánea en general en menos de 6 semanas.

Berman A, **Espinoza LR**, Diaz JD, et al. Rheumatic manifestations of Human Immunodeficiency Virus infection. Am J Med. 1988; 85:59–64.

Table 3 Rheumatic Disease Classification

Controls	343 (87%)
Arthritis	26 (7%)
Reactive arthritis	6
Psoriatic arthritis	3
Mono/oligo/polyarthritis	17
Myositis	13 (3%)
Noninflammatory	10
Inflammatory	3
DILS	9 (2%)
Vasculitis	2 (0.5%)

DILS = diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome.

Table 4 Onset of Rheumatic Disease

	Never Received HAART	On HAART
Arthritis		
Reactive arthritis	6	0
Psoriatic arthritis	3	0
Mono/oligo/polyarthritis	14	3
Myositis		
Noninflammatory	8	2
Inflammatory	2	1
DILS	5	4
Vasculitis	1	1

Calabrese LH, Kirchner E, Shrestha R. Rheumatic complications of human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy: emergence of a new syndrome of immune reconstitution and changing patterns of disease. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35:166– 174.

MANIFESTACIONES NO INFLAMATORIAS

NUEVAS MANIFESTACIONES

- Necrosis avascular
- Osteoporosis
- Síndrome de reconstitución inmune

NECROSIS AVASCULAR

- Infección HIV, corticoterapia y TARGA están asociados con necrosis avascular.
- Cadera. Articulación más afectada. Prevalencia estimada de 4.4% por RMN.
- 0.3–3.4/1,000 person years compared with the general population, in which the incidence is estimated at 0.03–0.04/1,000 person years.

Miller KD, Masur H, Jones EC, et al. High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV-infected adults. *Ann Intern Med* 2002; 137:17–25.

Gedmintas L, Solomon DH. HIV and its effects on bone: A primer for rheumatologists . *Curr Opin Rheumatol*. 2012 Sep;24(5):567–575.

OSTEOPOROSIS

- Factores de riesgo tradicionales y relacionados a la enfermedad. Incluyendo el empleo de TARGA.
- Se ha observado una pérdida del 2 a 6% en la DMO durante los primeros 2 años de terapia.

Gedmintas L, Solomon DH. HIV and its effects on bone: A primer for rheumatologists . *Curr Opin Rheumatol*. 2012 Sep;24(5):567–575.

McComsey GA, Tebas P, Shane E, et al. Bone disease in HIV infection: A practical review and recommendations for HIV care providers. *Clin Infect Dis*. 2010 Oct 15;51(8):937–946.

SINDROME DE RECONSTITUCION INFLAMATORIA

- Complicación de gran interés clínico en VIH.
- Con más frecuencias en sujetos con enfermedad avanzada.
- Reacción inflamatoria paradógica asociada a infecciones previas ocultas enfermedades autoinmunes quiescentes.

HIV Y ARTRITIS

ARTRITIS REUMATOIDE

- Prevalencia 0.1 – 5%
- Aparentemente la mayoría de casos ocurren en estadíos poco avanzados de la enfermedad
 - CD4+ >200 cels/mm³
 - Carga viral indetectable
- Está descrito que puede iniciar durante SIRI
- Predominio sexo masculino ?

ARTRITIS REUMATOIDE DIAGNOSTICO

Auto Anticuerpos

- Anticuerpo anti Péptido Cíclico Citrulinado y Factor Reumatoide
 - Anticuerpo anti péptido cíclico citrulinado.
 - Presente en valores bajo a intermedios hasta en 15% de sujetos infectados con VIH con enfermedad avanzada.
 - Los niveles decrecen luego de iniciar TARGA.
 - Ha sido descrito el hallazgo de factor reumatoide y Ac CCP en sujetos sin manifestaciones reumatológicas.

du Toit R, Whitelaw D, Taljaard JJ, du Plessis L, Esser M. Lack of specificity of anticyclic citrullinated peptide antibodies in advanced human immunodeficiency virus infection. *J Rheumatol*. 2011;38(6):1055–1060.

Romic Z, Derek L, Burek V, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in HIV positive patients. *Rheumatol Int*. 2011;31(12):1607–1610.

**REMISION DE AR
CONCOMITANTE A VIH -
SIDA**

- Es incierto si el desarrollo de SIDA puede llevar a remisión de Artritis Reumatoide. Debido a primeras publicaciones que inferían que la presencia de una excluía a la otra.
- Existen reportes de coexistencia de ambas patologías en condiciones de severa inmunosupresión.

Bijlsma JWJ, Derksen RHW, Huber-Bruning O, Borleffs JCC. Does AIDS 'cure' rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 1988; 47:350–1.

Cunha BM, et al, HIV/AIDS and rheumatoid arthritis, *Autoimmun Rev* (2015),

TARGA

- Control de la replicación viral
- Reconstitución de la inmunidad
- Disminución de la frecuencia y severidad de ciertas manifestaciones reumatológicas.

L Calabrese, N Zein, and D Vassilopoulos. Safety of antitumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection *Ann Rheum Dis*. 2004 Nov; 63(Suppl 2)

ARTRITIS REUMATOIDE Y SINDROME DE RECONSTITUCION INMUNE

- Puede suceder el desencadenamiento de una enfermedad quiescente o la aparición de una enfermedad de novo.
- De manera aislada puede ocurrir el inicio de la Artritis Reumatoide durante la reconstitución inmune.

Calabrese LH, Kirchner E, Shrestha R. Rheumatic complications of human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy: emergence of a new syndrome of immune reconstitution and changing patterns of disease. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:166–74.

ARTRITIS REUMATOIDE TRATAMIENTO

CORTICOIDES

- Experiencias tempranas negativas. Era pre TARGA.
- En general son seguros en pacientes con TARGA.
- Considerar riesgo de **osteonecrosis**.
- Considerar interacción con inhibidores de proteasas (ritonavir).

Fox and Walker-Bone. EVOLVING SPECTRUM OF HIV-ASSOCIATED RHEUMATIC SYNDROMES. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2015 April ; 29(2): 244–258

Wallis RS, Kalayjian R, Jacobson JM, Fox L, Purdue L, Shikuma CM, et al. A study of the immunology, virology, and safety of prednisone in HIV-1-infected subjects with CD4 cell counts of 200 to 700 mm³. J Acquir Immune Defic Syndr 2003;32:281–6.

HIDROXICLOROQUINA

- Efecto inhibidor de la replicación de HIV
- Disminución de conteo de CD4-T Cell, incremento de carga viral. En pacientes sin TARGA.
- Seguro y bien tolerado. Puede acelerar el efecto inmuno supresivo del VIH en ausencia de TARGA.

Nguyen BY, Reveille JD. Curr Opin Rheumatol. 2009 Jul;21(4):404-10. Rheumatic manifestations associated with HIV in the highly active antiretroviral therapy era.

SULFASALAZINA

- Efectivo en el tratamiento de artritis
- Efectivo en incrementar los CD4
- Disminuye la infectividad de VIH

Fox and Walker-Bone. EVOLVING SPECTRUM OF HIV-ASSOCIATED RHEUMATIC SYNDROMES. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2015 April ; 29(2): 244–258

METOTREXATO

- Estudios tempranos. Resultados negativos (era pre TARGA).
- Pocos estudios.
- Algunos reportan no incremento de infecciones oportunistas.

- Leflunomida

- Información limitada
- Efectos virostáticos
- Considerar hepatotoxicidad

- Ciclosporina

Experiencia extrapolable de transplante de órganos sólidos en paciente VIH positivos

- MMF

Muy poca información.

DMARDs BIOLOGICOS

- Experiencia limitada respecto al empleo de anti TNF. Pero puede considerarse en pacientes con tratamiento estable y no inmunocomprometidos.

L Calabrese, N Zein, and D Vassilopoulos. Safety of antitumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection *Ann Rheum Dis*. 2004 Nov; 63(Suppl 2)

ANTI TNF

- Revisión de 27 casos reportados. 9 PsA y 4 RA.
- Se necesitan mayores estudios clínicos.
- Pueden ser usados en pacientes con ART y CD4 estable.
- Monitoreo mensual de CD4 y carga viral.
- Evaluación de tuberculosis latente.
- Considerar cambios de tratamiento ART en caso de disminución de CD4.

Gallitano SM, McDermott L, Brar K, Lowenstein E. Use of tumor necrosis factor (TNF) inhibitors in patients with HIV/AIDS. *J Am Acad Dermatol.* 2016 May;74(5):974-80

ANTI TNF

- La serie más grande

- Restringe tratamiento a pacientes con
 - Conteo celular de CD4
 - Carga viral

8 pacientes.

mayor de 200 cells/ μ l
menor a 60 000 copias copias/ μ l

- Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, et al. The use of antitumour necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:710–712.

- La experiencia más larga

- Gaylis N. Long-Term Follow-Up of an HIV-Infected Patient With Reactive Arthritis Treated With Infliximab. *J Clin Rheum*. 2012; 18(3):153.

TRANSPLANTE DE ORGANOS SOLIDOS EN PACIENTES VIH POSITIVOS

- La infección VIH no es una contraindicación de transplante de órganos sólidos.

Harbell J, Terrault NA, Stock P. Solid organ transplants in HIV-infected patients. Curr HIV/AIDS Rep. 2013 Sep;10(3):217-25.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Rheumatology Drug	HIV Drug(s)	Interactions	Recommendations
Methotrexate	Cobicistat Darunavir Lopinavir Ritonavir Saquinavir SMZ/TMP	These HIV drugs may ↑ the serum concentration of MTX and increase absorption, decrease elimination and enhance distribution.	Monitor for ↑ effects of MTX.
Colchicine	Atazanavir Cobicistat Darunavir Delavirdine Fosamprenavir Indinavir Lopinavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir	All of these drugs can ↑ the serum concentration of colchicine (e.g., ritonavir + colchicine = 296% ↑ in colchicine AUC and 184% ↑ in colchicine Cmax).	↓ colchicine dose. Gout flare: 0.6 mg x1 dose, followed by 0.3 mg 1 hour later, with next dose no sooner than 3 days later. Gout prophylaxis: if target = 0.6 mg qd, change to 0.3 mg qod; if target = 0.6 mg bid, change to 0.3 mg qd. FMF: no more than 0.6 mg qd. Coadministration of these HIV drugs with colchicine is NOT RECOMMENDED in patients with renal or hepatic impairment.
Glucocorticoids	Cobicistat Ritonavir All PIs, but especially Darunavir Lopinavir Saquinavir Atazanavir *Etravirine	All of these HIV drugs (except *) may ↑ the serum concentration of glucocorticoids and may also enhance the distribution of hydrocortisone to specific areas where p-glycoprotein is present in large amounts (e.g., brain, T cells, testes).	Monitor for ↑ effects of glucocorticoids. Formal management recommendations are lacking; case reports have shown resolution of side effects after corticosteroid dose was reduced by 80%. ²¹ In addition, systemic corticosteroids may decrease levels of cobicistat, darunavir, atazanavir and etravirine, possibly leading to loss of therapeutic effect and development of resistance to these medications.
Celecoxib	Efavirenz Etravirine Fluconazole Leflunomide SMZ/TMP	All of these HIV drugs can ↓ the metabolism of celecoxib.	Monitor for ↑ effects (including adverse effects) of celecoxib.

CONCLUSIONES

- El perfil de las manifestaciones reumatológicas ha cambiado desde el inicio de la era TARGA
- La artritis reumatoide, considerada antes en remisión durante enfermedad SIDA, coexiste, puede presentarse de novo y durante el síndrome inflamatorio de reconstitución autoinmune.
- En pacientes estables (conteo CD4 y carga viral adecuados) los pacientes VIH positivos pueden ser tratados con terapia anti reumática convencional

GRACIAS

Rheumatic manifestations occurring any time in the course of HIV infection

Spondyloarthritis

- Reactive arthritis

- Psoriatic arthritis

- Ankylosing Spondylitis

- Undifferentiated Spondyloarthritis

Diffuse Infiltrative Lymphocytosis syndrome (DILS)

HIV-associated arthralgia

HIV-associated inflammatory arthritis

Vasculitis

- Polyarteritis nodosa

- Henoch-Schönlein purpura

- Wegener's granulomatosis

- Microscopic polyangiitis

Myopathy

- Polymyositis

- Rhabdomyolysis

- Nemaline rod myopathy

- Inclusion-body myositis

Rheumatic Manifestations Associated with Advanced HIV Infection

Myopathy

- Pyomyositis

- HIV-wasting syndrome

Vasculitis

- Isolated CNS angiitis

Infection

- Atypical mycobacterial arthritis/osteomyelitis

- Fungal musculoskeletal infection

- Sporotrichosis schenkii* arthritis/tenosynovitis

Severe and widespread psoriasis

Bone disease

- Osteoporosis

Rheumatic manifestations associated with HIV treatment

Bone disease

- Osteoporosis

- Avascular necrosis

Parotid lipomatosis (as a mimic of DILS)

Hypersensitivity vasculitis

Myopathy

- Zidovudine myopathy

- Rhabdomyolysis (because of protease inhibitors)

Manifestations associated with IRIS

Autoimmune disease

Systemic lupus erythematosus

Rheumatoid arthritis

Autoimmune thyroiditis

Sarcoidosis

Worsening of a treated opportunistic infection

Tuberculosis

Leprosy

Mycobacterium avium intracellulare

Cryptococcal infections

Sporotrichosis schenkii arthritis/tenosynovitis

Malignancy

Kaposi's sarcoma

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy