

Revisión de la literatura

Estrategia diagnóstica y terapéutica dirigida a pacientes con VIH en unidades de cuidados intensivos: Revisión narrativa.

Diagnostic and therapeutic strategy aimed at patients with HIV in intensive care units: Narrative review.

Jorge Álvarez-Payares^{1,a,b}, Jorge Fernando Miño-Bernal^{2,a,c}, Andrés Fabricio Caballero-Lozada^{3,a,c,d,e}

1. Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Infectología, profesor Facultad de Salud.
2. Médico, Especialista en Medicina de Urgencias, Residente de Medicina Crítica y Cuidados Intensivos
3. Médico, Especialista en Anestesiología y Reanimación, Subespecialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Doctor (e) en Ciencias Biomédicas, Profesor Facultad de Salud.

- a. Universidad del Valle (Colombia).
- b. Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario del Valle (Colombia).
- c. Departamento de Anestesiología y Resucitación, Hospital Universitario del Valle (Colombia)
- d. Fundación Hospital San José de Buga (Colombia).
- e. Unidad Central del Valle del Cauca (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Andrés Fabricio Caballero-Lozada
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-4161-4805>
Universidad del Valle (Colombia).
E-mail: andres.caballero@correounivalle.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 23 de mayo de 2022.

ACEPTADO: 24 de junio de 2023.

RESUMEN

Desde la aparición de la terapia antirretroviral efectiva, en los últimos 20 años, la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se ha convertido en una enfermedad infecciosa crónica. En este contexto, el objetivo de esta revisión narrativa fue presentar un enfoque diagnóstico organizado y una terapia ajustada a la condición del paciente en unidades de cuidados intensivos. Se realizó una revisión del tema mediante una búsqueda bibliográfica en bases de datos empleando los términos MeSH “*intensive care*”, “*HIV*”, “*critical illness*”, “*human immunodeficiency virus*”. Se emplearon filtros para seleccionar los artículos en idioma inglés y español. La búsqueda en diferentes bases de datos arrojó un total de 3243 resultados, y tras descartar duplicados y seleccionar por título y resumen, se obtuvieron 151 artículos. Finalmente, 46 artículos se incluyeron en esta revisión de tema, seleccionados después de revisar el texto completo. La terapia antirretroviral oportuna está demostrada que disminuye la morbilidad y mortalidad. Además, es necesario estar alerta frente a la aparición de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, diagnosticarlo y tratarlo. Desde su ingreso a urgencias, los pacientes deben ser evaluados completa, rigurosa y regularmente para identificar cambios clínicos, complicaciones o factores pronósticos. Mediante el inicio oportuno de una estrategia diagnóstica y terapéutica y el traslado a una unidad de cuidados intermedios o intensivos para una monitorización, los pacientes con VIH pueden obtener un manejo adecuado de la condición crítica y mejorar su pronóstico.

Palabras clave: VIH, virus de la inmunodeficiencia humana, unidad de cuidados intensivos, cuidados críticos, enfermedad crítica, prognosis.

ABSTRACT

Since the advent of effective antiretroviral therapy in the last 20 years, human immunodeficiency virus (HIV) infection has become a chronic infectious disease. In this context, the objective of this narrative review was to present an organized diagnostic approach and a therapy adjusted to the condition of the patient in intensive care units. A review of the subject was carried out through a bibliographic search in databases using the MeSH terms “*intensive care*”, “*HIV*”, “*critical illness*”, “*human immunodeficiency virus*”. Filters were used to select articles in English and Spanish. The search in different databases yielded a total of 3243 results, and after discarding duplicates and selecting by title and abstract, 151 articles were obtained. Finally, 46 articles were included in this topic review, selected after reviewing the full text. Timely antiretroviral therapy has been shown to decrease morbidity and mortality. In addition, it is necessary to be alert to the appearance of immune reconstitution inflammatory syndrome, diagnose it and treat it. Upon admission to the emergency room, patients must be fully, rigorously, and regularly evaluated to identify clinical changes, complications, or prognostic factors. Through the timely initiation of a diagnostic and therapeutic strategy and transfer to an intermediate or intensive care unit for monitoring, HIV patients can obtain adequate management of the critical condition and improve their prognosis.

Key words: HIV, human immunodeficiency virus, intensive care unit, critical care, critical illness, prognosis.

Álvarez-Payares J, Miño-Bernal JF, Caballero-Lozada AF. Estrategia diagnóstica y terapéutica dirigida a pacientes con VIH en unidades de cuidados intensivos: Revisión narrativa. *Salutem Scientia Spiritus* 2023; 9(3):53-63.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), es una enfermedad infecciosa crónica asociada a alta morbilidad y mortalidad, especialmente cuando el diagnóstico se realiza en una fase tardía, aun a pesar de vivir en una época de avances en terapia antirretroviral.¹ Desde que el virus comenzó a tratarse con la terapia antirretroviral (TAR) en 1996, la morbimortalidad ha disminuido de forma sustancial mejorando el pronóstico a corto y largo plazo, enfrentados a complicaciones derivadas y no derivadas del VIH, como enfermedades cardiovasculares, gastrointestinales, neoplasias, fragilidad, desnutrición, entre otras.²

El VIH hace parte de la familia Retroviridae y del género Lentiviridae. Este lentivirus que infecta los linfocitos T CD4+, macrófagos y células dendríticas produce una enfermedad crónica caracterizada principalmente en sus estados avanzados por una profunda inmunosupresión, con destrucción de linfocitos CD4+ y otras alteraciones inmunitarias e inflamatorias, que favorecen la aparición de infecciones oportunistas (IO), algunos tipos de tumores y otras afecciones de sistemas y órganos.¹ Por otro lado, con el inicio de la TAR, aumentó la incidencia de las IO en los pacientes con VIH.

De acuerdo con su patología y gravedad los pacientes con infección por VIH pueden requerir la necesidad de atención en las unidades de cuidado intensivo (UCI), con un pronóstico variable según la condición crítica del paciente. El adecuado abordaje médico de este tipo de pacientes desde las salas de emergencia hasta las unidades de cuidados intensivos representa importantes diferencias en las consecuencias.³ En este contexto, el objetivo de esta revisión fue presentar un enfoque diagnóstico organizado y una terapia ajustada a la condición del paciente en las UCI.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión narrativa del tema a fin de presentar un enfoque diagnóstico organizado y una terapia ajustada a la condición del paciente en las UCI. Para esto, se realizó una búsqueda en febrero de 2020 en PubMed (n=573), Google scholar (n= 328), NICE (n=1285), Trip (n=910), Science Direct (n = 36), Wolters Kluwer (n=17), NEJM (n=14), BMC (n=11), SAGE (n=13), Wiley (n=6), ATS (n=4), PLOS (n=3), Springer (n=5), Oxford (n=1), Taylor & Francis (n=3), y otras (n=34) como BMJ, Hindawi, NIH, Bentham Science, Chinese Medical Journal, Circulation, Dove Press, HMPG, INS Colombia, JAMA, JMIR, JStage, Mary Ann Lieber, New Microbiologica, Premayer, Scielo, Theme Connect, y Topics in Antiviral Medicine, empleando palabras clave mediante términos medical subject heading (MeSH): “intensive care”, “HIV”, “critical illness”, “human immunodeficiency virus”. La búsqueda en diferentes bases de datos arrojó un total de 3243 resultados descartando artículos que incluían población

pediátrica, manejo hospitalario, manejo ambulatorio, poblaciones especiales, artículos repetidos, cartas al editor y editoriales. Adicionalmente se aplicaron los filtros para el idioma inglés y español publicados sin restricción de tiempo. Tras descartar duplicados y seleccionar los artículos que por título y resumen se ajustaban al tema de la revisión, se obtuvieron 151 artículos. Finalmente, 46 artículos se incluyeron en esta revisión de tema, seleccionados después de revisar el texto completo. Es de considerar que además se realizó una búsqueda manual revisando las referencias de las publicaciones más relevantes.

ADMISIÓN A UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI)

Históricamente las tasas de mortalidad y las admisiones en UCI han cambiado. En la década de los 80 la media de sobrevivida era de siete meses; las tasas de mayor complicación eran debidas a infección por *Pneumocystis jirovecii*, la admisión en UCI era limitada y percibida como fútil, con una mortalidad cercana al 70%.⁴⁻⁶ Este porcentaje se reduce desde 1996 con el advenimiento de la terapia antirretroviral, evidenciando a la TAR como factor protector de mortalidad (OR, 0,278; 95% CI, 0,082-0,939; p=0,0393).⁷⁻⁹

El porcentaje de pacientes con infección por VIH que requieren UCI, varía entre un 4% al 12%; sin embargo, según el tipo de institución y el área geográfica, los pacientes con VIH pueden alcanzar una proporción de hasta un 33% del total de admitidos en la UCI.^{10,11} La reducción de la mortalidad de pacientes con VIH más allá de uso de la TAR radica también en la admisión temprana a la UCI. Este fenómeno fue reportado en el *Beth Israel Medical Center* de New York donde la mortalidad en 1991 fue del 51% con una reducción hasta el 29% en 2001.¹² De los pacientes ingresados a UCI solo 22% a 52% de los pacientes con VIH reportaron consumo de TAR.⁸

El uso concomitante de TAR en EE. UU. ha generado la sobrevivida del 56% - 71% de los pacientes con VIH ingresados en UCI, estas cifras se reproducen en estudios de diferentes latitudes (43% - 80%).¹³⁻¹⁶ Entre 1999 y 2005 Dickson *et al*¹⁶ registraron (n=306) una mortalidad intrahospitalaria del 24% en pacientes ingresados a UCI. Posteriormente Barbier *et al*¹⁴ (n=2884) registraron una mortalidad en UCI de 16% entre 2005 y 2010. Demostrándose una reducción del número de complicaciones y de fallecimientos relacionados con la infección por VIH.^{5,17} Un estudio colombiano realizado entre 2014 y 2015, tuvo en cuenta a 6 hospitales de referencia, de 551 pacientes admitidos con VIH, un 10,3% ingresaron a la UCI, de los cuales 33% presentaban tuberculosis (TB), con una mortalidad del 5,4% de los casos.¹⁵

INGRESO DEL PACIENTE VIH A CUIDADOS INTENSIVOS

El retraso mayor a 24 horas en la admisión a UCI de un paciente grave también está asociado a un peor pronóstico, así como aquellos pacientes con peor pronóstico manejados sin terapia TAR con enfermedad avanzada.^{5,6}

Los pacientes con infección por VIH pueden presentarse con:

1. Diagnóstico de VIH de novo.
2. Diagnóstico previo de VIH, sin control de la infección sea por resistencia a los antirretrovirales o abandono de la TAR, y progresión de la enfermedad
3. En TAR con supresión virológica

“Los criterios de ingreso a UCI de los pacientes con VIH son similares a los pacientes que no presentan esta comorbilidad”. La *Society of Critical Care Medicine* y la *American College of Critical Care Medicine* describen en 2016 los criterios de ingreso a UCI considerando los siguientes estamentos:¹⁸

- Se ingresan pacientes con necesidad de intervenciones con alta probabilidad de recuperación y que acepten maniobras de reanimación cardiocerebro pulmonar (Nivel de evidencia y grado de recomendación 2D).
- Necesidad de ventilación mecánica invasiva, con imposibilidad de extubación en áreas periféricas o condiciones que amenacen la vida del paciente que pueden ser manejadas en UCI (Nivel de evidencia y grado de recomendación 2C).
- Pacientes con pronóstico y calidad de vida aceptables, sin embargo, es de considerar edad, comorbilidades, diagnósticos de base y tratamiento que podrían modificar la supervivencia del paciente (Nivel de evidencia y grado de recomendación por establecer).¹⁹
- Sugerimos minimizar el tiempo de traslado de los pacientes críticos de la sala de emergencias a la UCI en menos de seishoras desde su ingreso a TRIAGE (Nivel de evidencia 2 y grado de recomendación D).

ENFOQUE DEL PACIENTE VIH EN LA UCI

Una vez confirmado el diagnóstico de infección por VIH se recomienda una evaluación completa y ordenada del paciente con el fin de identificar su estado de inmunosupresión, presentación clínica, gravedad y otras condiciones, para definir un plan de diagnóstico y tratamiento. Solicite la evaluación del infectólogo, de otras especialidades médicas requeridas y del equipo multidisciplinario del programa VIH de su institución.^{7,20}

La evaluación inicial, además de una historia clínica completa, debe dar respuesta a las siguientes preguntas:

1. ¿Hace cuánto tiene el diagnóstico de VIH?
2. Si tiene TAR, preguntar desde cuándo, además del tipo de

esquema antirretroviral actual o previos, si ha logrado la supresión virológica y recuperación inmunológica.

3. ¿Cuántos son los linfocitos CD4+ actuales? Se debe averiguar el conteo histórico de CD4+, pues durante la fase aguda de la sepsis estas células pueden descender de forma transitoria, y los valores de CD4+ son de vital importancia para predecir la etiología del trastorno, sobre todo en los casos de falla ventilatoria o trastornos neurológicos, ya que, con excepción de la tuberculosis, casi siempre las IO se presentan con conteos de linfocitos T CD4+ menores a 200 células/mm³, así mismo, en presencia de conteo de CD4+ menor a 50 células/mm³ pueden aparecer infecciones poco comunes como las debidas a citomegalovirus o aspergilosis invasiva.²¹
4. ¿Cuál es la presentación clínica que motivó la consulta y el ingreso a la UCI (complicaciones respiratorias, neurológicas, sepsis o shock séptico, etc.)?
5. Evalué la gravedad del paciente por *Score* APACHE II, SOFA y/o SAPS III.
6. Identifique otros factores pronósticos, entre ellos estado nutricional, Karnofsky, entre otros.²²
7. Identificar y completar estudios de la evaluación inicial para detectar coinfecciones y comorbilidades. (Sífilis, hepatitis B y C, diabetes mellitus, cardiopatías, neumopatías, hepatopatías, neoplasias asociadas y no asociadas al VIH, etc.)
8. Identificar factores de riesgos o epidemiológicos para considerar ciertas etiologías: residencia y procedencia, infecciones previas, exposición a ciertos agentes infecciosos.

Se busca evidenciar si la causa del ingreso a la UCI está relacionada a:

- a. Primoinfección por VIH.
- b. Inmunodepresión relacionadas con el sida:
 - IO (neumonía por *P. jirovecii*, TB, etc.).²³
 - Neoplasias (sarcoma de Kaposi, linfoma no hodgkiniano, etc.).
- c. El tratamiento de la infección por VIH:
 - Efectos secundarios directos: acidosis láctica, reacciones de hipersensibilidad, hepatitis toxica, etc.
 - Efectos secundarios a largo plazo (incremento de factores de riesgo cardiovascular): cardiopatía isquémica, ictus.^{24,25}
 - Síndromes de reconstitución inmunológica: TB, neumonía por *P. jirovecii*, Sarcoma de Kaposi, CMV, *Cryptosporidium* y *Microsporidium*, leucoencefalopatía multifocal progresiva, entre otros.
 - Interacciones farmacológicas.²⁶
- d. Los factores de riesgo de adquisición de infección por VIH:
 - Relacionadas con la enfermedad hepática por VHB o VHC: hemorragia digestiva, encefalopatía hepática, etc.²³
 - Relacionadas con el uso de drogas ilegales: sobredosis, endocarditis, infecciones necrosantes de tejidos blandos.
- e. No relacionadas con la infección por VIH:

- Traumatismo, postrasplante, posquirúrgico, hemorragia digestiva, shock séptico, reacciones adversas a medicamentos no antirretrovirales, entre otras.^{27,28}

ENFOQUE DEL PACIENTE CON FALLA RESPIRATORIA

Aunque no hay un consenso en la aproximación diagnóstica de estos pacientes, si hay ciertas claves de la anamnesis, la exploración física, epidemiológicas y radiográficas que ayudan a determinar las probabilidades de IO específicas y otros diagnósticos infecciosos y no infecciosos.²⁹⁻³¹ Por lo tanto, deben interrogarse y evaluar:

- En la anamnesis: ocupación actual y previas, hábitos y pasatiempos, residencia, procedencia, viajes recientes, evaluación de exposición a tuberculosis activa, uso de drogas endovenosas, antecedente de infecciones previas (riesgo de reactivación en caso de disminución del conteo de CD4+), uso previo de antibióticos (por riesgo de resistencia a los antimicrobianos), uso actual de profilaxis para IO, historia de uso de terapia antirretroviral, uso actual y adherencia a la terapia antirretroviral, recuento de CD4+ más recientes y tipo y duración de los síntomas respiratorios. El patrón radiográfico es típico en las primeras etapas de la infección por VIH, pero cuando los CD4+ son menores a 200/ml, pueden observarse infiltrados alveolares con patrón miliar o difuso sin cavitaciones y aumenta el riesgo de afectación extrapulmonar; la baciloscopia en esputo puede ser negativa y las pruebas moleculares, la prueba de lipoarabinomano en orina (LAM), el cultivo de micobacterias y el estudio histopatológico pueden mejorar el diagnóstico (Figura 1).
- En el examen físico: Signos de enfermedad extrapulmonar o diseminada, manifestaciones dermatológicas de infecciones bacterianas, fúngicas o virales asociadas a enfermedad pulmonar y fundoscopia.

La Tabla 1 muestra la relación entre el conteo de CD4+ y las etiologías infecciosas y no infecciosas en pacientes con falla respiratoria.²⁹ El patrón radiológico es fundamental para orientar un plan diagnóstico y terapéutico, pues determinadas patologías tienen ciertas características particulares.

Los pacientes que ingresarían a la UCI se beneficiarían de soporte ventilatorio, hemodinámico, terapia nutricional, terapia de remplazo renal y manejo con hemoderivados. Encontrando una adecuada respuesta referente a la mortalidad, y calidad de vida en estos pacientes.²⁰ En la Figura 2 se presenta un algoritmo diagnóstico de disfunción neurológica en el paciente VIH de acuerdo con el conteo de CD4+ del paciente y la ruta de estudios diagnósticos a considerar.

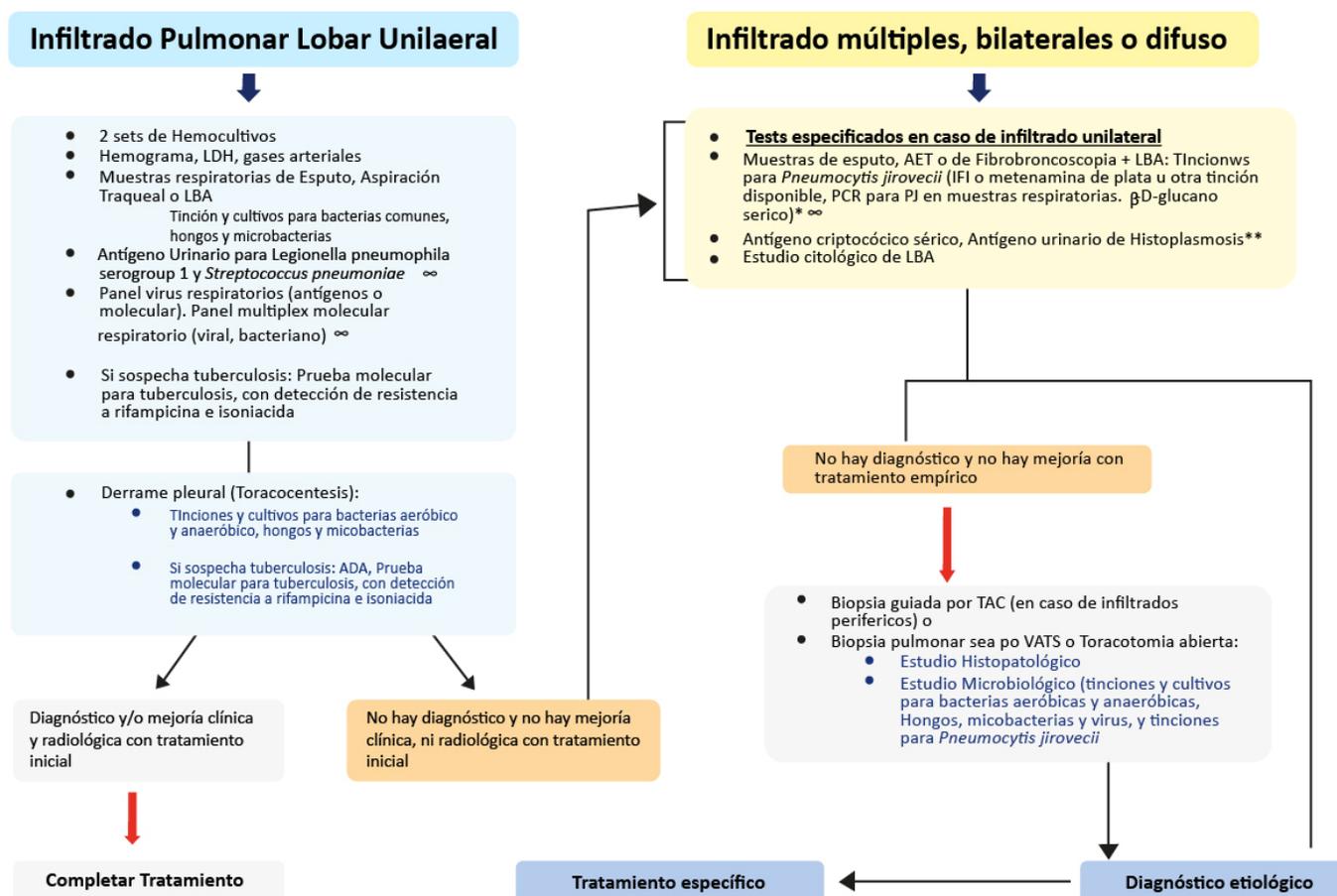
ENFOQUE DEL PACIENTE CON DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA

Tabla 1. Etiología de la falla respiratoria aguda según conteo de linfocitos CD4+. Fuente: Elaboración propia.

| Falla respiratoria aguda en pacientes con infección por VIH | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Etiología según conteo de linfocitos T CD4+ | |
| Cualquier conteo de CD4+ | CD4+ < 200 cels/μL |
| <p>Más comunes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neumonía bacteriana • Neumonía por virus no oportunistas (Ej. influenza) • Tuberculosis** | <p>Infección oportunista más común:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> |
| <p>Considerar en especial con CD4+ >200 cels/μL.</p> <p>Enfermedades no asociadas con VIH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad pulmonar obstructiva crónica • Bronquiectasias • Cáncer de pulmón • Hipertensión pulmonar • Fibrosis pulmonar • Insuficiencia cardiaca congestiva <p>Enfermedades no relacionadas con el VIH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Otras neumonitis intersticiales • Toxicidad medicamentosa • Asma • Tromboembolismo pulmonar | <p>Tuberculosis diseminada o extrapulmonar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neumonía por <i>Cryptococcus neoformans</i> <p>CD4+ < 100 cels/μL</p> <p>Neumonía bacteriana por:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • <i>Toxoplasma gondii</i> • <i>Nocardia spp</i> • <i>Rhodococcus equi</i> • <i>Aspergillus spp</i> • <i>Histoplasma capsulatum</i> * • <i>Coccidioidomycetes</i>* • <i>Talaromyces marneffe</i>* • Sarcoma de Kaposi (HHV8) <p>CD4+ < 50 cels/μL</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycobacterium avium complex</i> diseminado u otras micobacterias no tuberculosas • Citomegalovirus <p>Inicio reciente de terapia antirretroviral:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SIRI |
| <p>*Corresponde a Hongos endémicos en ciertas regiones o países.</p> <p>**Mayor en países con alta endemicidad de tuberculosis, preguntar por origen, residencia y procedencia del paciente.</p> | |

En la evaluación de estos pacientes se debe considerar:

1. El tiempo de evolución de los síntomas.
2. El grado de inmunosupresión.
3. Si el paciente presenta signos focales evidentes clínicamente o bien radiológicamente.



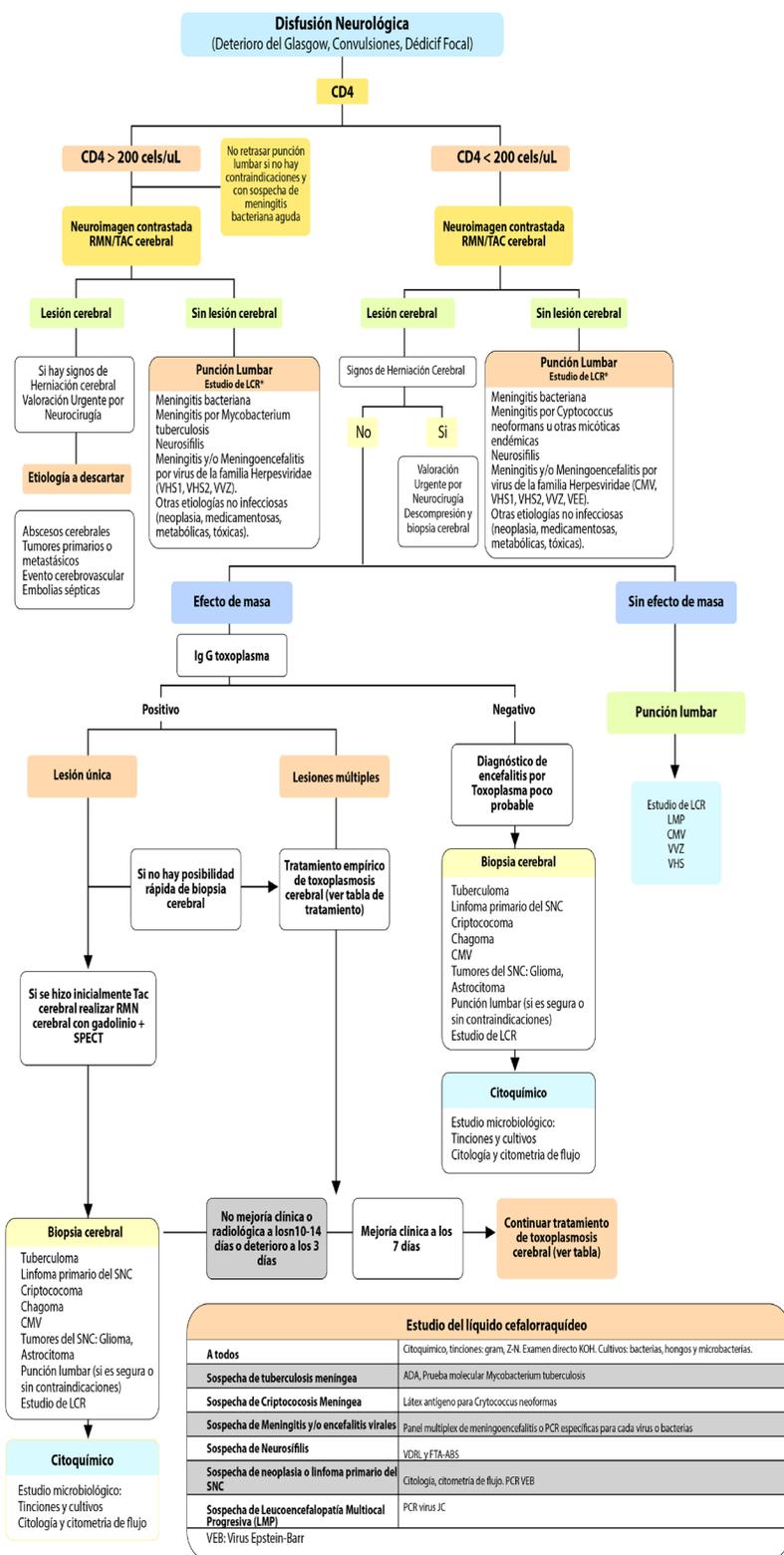
Tratamiento antimicrobiano empírico con sospecha de causa infecciosa

| Patrón radiológico | Tratamiento antimicrobiano empírico |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infiltrado pulmonar lobar | Antibiótico según la guía de NAC institucional |
| Infiltrados Difusos intersticial o alveolar o mixto | Antibiótico según la guía de NAC institucional + TMP/SMX para NPJ + esteroides sistémicos. El uso empírico de antituberculosos y/o antifúngicos se sugiere discutir caso a caso con Infectología. |
| Ajustar tratamiento según resultados microbiológicos de las muestras tomadas y evolución clínica | |

Figura 1. Algoritmo diagnóstico y terapéutico pulmonar en el paciente con VIH. Fuente: Elaboración propia.

El primer paso es evaluar la presencia de cefalea la cual determina cuan agudo es el cuadro. La mayoría de las IO se manifiestan con un curso agudo. Este tipo de pacientes presentan cefalea y fiebre (< 3 días) los patógenos a considerar son las bacterias típicas para meningitis y el virus herpes simple.³² El grado de inmunosupresión según el valor de CD4+ sugeriría el agente etiológico. Los casos de focalización son compatibles con masas intracraneales del tipo

toxoplasmosis, y las lesiones difusas se correlacionan con meningitis criptocócicas, meningitis, coccidiodomicosis histoplasmosis y tuberculosis.³³ Para confirmar estos diagnósticos es necesaria la realización de una neuroimagen, más una punción lumbar, si no está contraindicada, para el estudio del líquido cefalorraquídeo. La Tabla 2 muestra las etiologías que debemos sospechar según los CD4+ del paciente.



Estudio del líquido cefalorraquídeo

| | |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A todos | Citoquímico, tinciones: gram, Z-N. Examen directo KOH. Cultivos: bacterias, hongos y micobacterias. |
| Sospecha de tuberculosis meningea | ADA, Prueba molecular: Mycobacterium tuberculosis |
| Sospecha de Cryptococosis Meningea | Látex antígeno para Cryptococcus neoformans |
| Sospecha de Meningitis y/o encefalitis virales | Panel multiplex de meningoencefalitis o PCR específicas para cada virus o bacterias |
| Sospecha de Neurosifilis | VDRL y FTA-ABS |
| Sospecha de neoplasia o linfoma primario del SNC | Citología, citometría de flujo. PCR VEB |
| Sospecha de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) | PCR virus JC |

VEB: Virus Epstein-Barr

Figura 2. Algoritmo diagnóstico de disfunción neurológica en el paciente con VIH. Fuente: Elaboración propia.

En la unidad de cuidados intensivos además del enfoque diagnóstico y terapéutico de la disfunción neurológica, se deben detectar las complicaciones mortales que traen ciertas etiologías como son la hipertensión endocraneal que requiere manejo con colocación de ventriculostomía externa como el caso de la criptococos meningea, o bien requieren descompresión craneal por lesiones con efecto de masa.^{32,34}

ENFOQUE DEL PACIENTE CON SEPSIS

La sepsis es una causa frecuente de mortalidad en pacientes con VIH.³⁵ Su manejo es similar a los pacientes no infectados con VIH siguiendo las recomendaciones del “*Surviving sepsis campaign*” para el tratamiento de sepsis. Dada la baja especificidad del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), se han desarrollado una nueva definición de sepsis y compromiso orgánico para identificar al paciente séptico.³⁶ La disfunción orgánica está basada en el puntaje *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) y con el fin de identificar los pacientes con sepsis, se planteó el *quick-SOFA* (qSOFA), constituido por parámetros como la frecuencia respiratoria >22/min, la tensión arterial sistólica <100 mmhg y el deterioro del nivel de conciencia. Este modelo quiere identificar en forma rápida a los pacientes con sospecha de infección con alta probabilidad de deterioro clínica. Los pacientes más graves son aquellos en situación de *shock* séptico, representaría una condición grave donde la mortalidad puede ser mayor al 40%.^{37,38}

La sepsis y el choque séptico son emergencias médicas y se recomienda en general realizarse sin demora y conjuntamente las siguientes medidas:

1. Mantener la estabilidad hemodinámica y la perfusión tisular
2. Definir el foco infeccioso, el manejo antibiótico u otros procedimientos requeridos como drenajes por cirugía o radiología intervencionista.
3. Iniciar las medidas para prevenir y tratar la disfunción orgánica

TERAPIA ANTIRRETROVIRAL (TAR) EN CUIDADOS INTENSIVOS

La TAR ha modificado el curso de la infección por VIH transformándola de una patología incurable a una patología crónica.¹⁰ Actualmente el inicio de TAR debe hacerse a todos los pacientes con infección por VIH-1, independiente del conteo de linfocitos CD4+. Son varios los estudios observacionales, subanálisis de ensayos clínicos, y ensayos clínicos, que evidencian ésta recomendación.^{39,40} Estos dos ensayos clínicos son el START (*Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment*) y el TEMPRANO.⁴¹

Inicio de TAR en UCI

Tabla 2. Etiología de disfunción según conteo de linfocitos CD4+. Fuente: Elaboración propia.

| Disfunción Neurológica (Deterioro del Glasgow, convulsiones, focalización) | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cualquier conteo de CD4+ | CD4+ < 200 cels/μL |
| <p>Más comunes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Meningitis bacteriana (<i>Streptococcus pneumoniae</i>). <p>Considerar en especial con CD4+ >200 cels/μL</p> <p>Enfermedades del SNC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Accidente cerebrovascular. • Epilepsia. • Encefalitis no infecciosa • Absceso cerebral bacteriano. <p>Enfermedades sistémicas con compromiso cerebral</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sepsis. • Endocarditis. • Hipoxemia (p. e. Paro cardiaco). • Enfermedades metabólicas. • Intoxicaciones. • Efectos adversos de medicamentos. • Tumores sólidos. • Malignidad hematológica • Microangiopatías trombóticas. | <p>Infecciones oportunistas en SNC más comunes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Encefalitis por <i>T gondii</i>. • Tuberculosis • Meningoencefalitis por <i>Cryptococcus</i>. <p>Enfermedades oportunistas raras:</p> <p>CD4+ < 100 cels/μL</p> <ul style="list-style-type: none"> • CMV • <i>Nocardia spp</i> • <i>Aspergillus spp</i> • <i>H capsulatum</i> • Virus JC. • Encefalitis por VIH. • Linfoma no-Hodgkin. • Neurosífilis. <p>Inicio reciente de terapia antirretroviral:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SIRI |

Si bien es fundamental iniciar manejo TAR lo más pronto posible en pacientes con VIH, debemos aclarar que el comportamiento de un paciente ambulatorio, o que permanece hospitalizado en el piso es muy diferente al paciente internado en las unidades de cuidados intensivos debido al mayor compromiso orgánico y al mayor riesgo de interacciones farmacológicas.^{26,42} El inicio temprano de TAR se ha asociado con reducción de todas las causas de mortalidad, sin embargo, aumenta la posibilidad de SIRI (Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune Inflamatoria), donde el asociado a tuberculosis incrementa la mortalidad en ese contexto clínico.⁴³

En pacientes coinfectados con *Pneumocystis jirovecii* se documenta una diferencia significativa entre aquellos manejados con TAR durante su hospitalización (25%) y en aquellos que prescindieron de este manejo (63%).

Esquemas para inicio de TAR

Las pautas actuales para el inicio tratamiento de la infección por el VIH implican por lo general un *backbone* o esqueleto de la TAR con dos antirretrovirales Inhibidores de transcriptasa inversa análogos nucleosídico o nucleotídico, más un tercer medicamento que puede ser un Inhibidor de transcriptasa inversa no análogo, o un inhibidor de proteasa o un inhibidor de integrasa, y recientemente algunas pautas con biterapia bajo ciertas condiciones.^{40,42} Los esquemas aprobados de TAR en las distintas guías son eficaces en el control del VIH, sin embargo, algunos esquemas son mejor tolerados, tiene una alta barrera genética, más simplicidad en dosificación, con menos interacciones medicamentosas, entre otras diferencias; por ello los inhibidores de integrasa son preferidos en la actualidad.⁴² En este sentido encontramos variaciones entre las guías de países e internacionales de la primera opción y alternativas en el inicio de TAR, donde el aspecto de costo de la TAR influye en la elección del tratamiento.¹

¿Cuándo es el momento para iniciar TAR?

La recomendación es iniciar TAR tempranamente sino existe contraindicaciones y elegir el esquema adecuado para la condición, comorbilidades y medicamentos que recibe el paciente en la UCI, una decisión que debe tomarse en conjunto con un especialista en infectología o médico experto en VIH.⁴⁰

En el contexto de IO la TAR mejora la función inmune, incrementando el éxito terapéutico. El inicio se indica en las primeras dos semanas exceptuando los casos de criptococosis, meningitis tuberculosa, donde aumenta el riesgo de SIRI. Sin embargo, respecto a los pacientes con meningitis tuberculosa y VIH el estudio SAPIT, A5221 STRIDE Trial y el CAMELIA investigaron sobre este punto y se concluyó que aquellos con conteos bajos de CD4+ pueden presentar un alto riesgo de complicaciones.⁴³⁻⁴⁵ Siendo así, el momento óptimo depende del recuento de células linfocitos CD4+. Si el recuento es inferior a 50 células/ μ L, la TAR debe iniciarse lo antes posible, tras comprobar la tolerancia al tratamiento antituberculoso y no más tarde de las dos primeras semanas (AI). Si el recuento de linfocitos CD4+ es superior a 50 células/ μ L, puede retrasarse el inicio del TAR hasta finalizar la primera fase del tratamiento antituberculoso (ocho semanas). De este modo se disminuye el riesgo de efectos adversos y el desarrollo de SIRI, sin comprometer la supervivencia.^{39,43-45}

Otro escenario de debate es el paciente con VIH y criptococosis meníngea, donde el rango óptimo oscila entre 2 a 10 semanas desde el inicio del manejo antifúngico. Esto se pudo comprobar en el estudio COAT donde la mortalidad a sis meses era mayor en los pacientes con meningitis criptocócicas que iniciaron TARV antes de dos semanas del inicio de la terapia fúngica. Bajo esta evidencia en los pacientes con criptococosis meníngea se reco-

mienda iniciar TAR recién completadas las primeras cuatro a seis semanas, particularmente en aquellos pacientes con enfermedad severa y elevada presión intracraneal.⁴⁶

Continuación de TAR en UCI

Es causal de gran debate ya que no existen estudios prospectivos que evalúen la seguridad, la eficacia, y el tiempo de administración de TAR dentro de la UCI. En pacientes críticamente enfermos con VIH y supresión viral debe continuar la terapia TAR de forma segura con mínimo riesgo de toxicidad o interacciones medicamentosas.^{8,14,40} Sin embargo, en condiciones de pacientes con toxicidad por TAR que compromete la vida, o bien incapacidad de tolerar la vía oral es necesario realizar una breve suspensión de antirretrovirales. En procedimientos quirúrgicos se puede suspender durante uno o dos días vigilando la tolerancia a la vía oral.^{28,40} Croda *et al* encontraron mayor mortalidad en pacientes con TAR suspendida vs pacientes con TAR continuada (HR: 2,00 [95% CI: 0,971-4,13] vs 1,00 [95% CI: 0,3-1,53]).¹⁷ La TAR, entonces, debe continuar en pacientes de UCI con una terapia antirretroviral ya establecida, especialmente si han logrado una supresión viral con una carga menor a 50 copias/cc, siempre y cuando pueda ser administrada de forma segura con las mínimas interacciones farmacológicas posibles, o bien limitando el riesgo de toxicidad.^{17,40}

SIRI en UCI

Después del inicio de la TAR algunos pacientes experimentan empeoramiento paroxístico de su sintomatología clínica relacionada con la recuperación de la función del sistema inmune a medida que la carga viral se reduce y el conteo de CD4+ incrementa. El SIRI es frecuentemente un diagnóstico de exclusión y con frecuencia puede estar relacionado con un origen infeccioso.⁴⁷

Existen dos tipos de SIRI: por reacción paradójica y por desenmascaramiento. La primera se manifiesta por un aumento estructural de las IO asociado a una exacerbación de la respuesta inflamatoria (Tuberculosis, Complejo *Mycobacterium avium*, *Cryptococcus* y sarcoma de Kaposi). Mientras que el SIRI por desenmascaramiento se caracteriza por la manifestación clínica de una patología subclínica o latente (hepatitis C, hepatitis B, lepra o enfermedades autoinmunes).⁴⁸ La epidemiología es desconocida, pero se estima que ocurre entre el 10% y el 25% de los pacientes con VIH y TAR.⁴⁸ Aquellos pacientes con criterios de SIDA presentaron SIRI en un 37% con una mortalidad de 4,5%. Los datos de mortalidad dependen de la cantidad de IO asociadas, el acceso al tratamiento, y el grado de inmunosupresión. En general la tasa de mortalidad (13% - 75%) se ha reportado en pacientes con compromiso del sistema nervioso central. El SIRI ocurre desde pocos días hasta varios meses después del inicio de la TARV (90 días promedio); el tiempo de inicio de TARV se correlaciona con mortalidad,

principalmente neuroinfecciones oportunistas como es el caso de la meningitis criptocócicas, y las infecciones por tuberculosis del sistema nervioso central.^{44,46} Los principales patógenos que ocasionan SIRI son *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium complex*, Cytomegalovirus, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis jirovecii*, Herpes simplex virus, Hepatitis B virus, y *Human herpes virus 8* (asociado con sarcoma de Kaposi).⁴⁸

Los Criterios son:⁴⁷

1. Síntomas que ocurren en pacientes con VIH manejados con TAR.
2. Reducción de los niveles ARN - VIH 1 e incremento de la CD4
3. Síntomas clínicos consistentes en un proceso inflamatorio
4. Curso clínico que no se correlaciona con:
 - a. Curso esperado por alguna infección oportunista
 - b. Toxicidad por medicamentos

Se debe valorar la gravedad del cuadro, estableciendo la necesidad de tratamiento y el Riesgo/beneficio de las posibles intervenciones. Su manejo puede ser con Aines en casos leves o con esteroides como en tuberculosis y claramente contraindicados en criptococosis meníngea y sarcoma de Kaposi.⁴⁸⁻⁵⁰

Efectos adversos y toxicidad por TAR

La toxicidad secundaria a la TAR se presenta en dos perfiles temporales: la toxicidad precoz, a corto plazo o tolerabilidad, y la toxicidad a largo plazo o toxicidad crónica. Afortunadamente los nuevos y actuales antirretrovirales que se usan en los esquemas de tratamiento tienen una toxicidad tanto a corto como a largo plazo mucho menor que la de los antirretrovirales de las primeras generaciones.⁴² Sin embargo, se debe tener en cuenta que cada una de las clases farmacológicas de la TAR poseen diferentes particularidades y por ende debemos considerar toxicidad, e interacciones farmacológicas las cuales son muy frecuentes con sedantes, antimicrobianos, antiácidos, anticoagulantes, antiarrítmicos, anticonvulsivantes y corticosteroides y dichos efectos adversos, y síndromes podrían incluso comprometer la vida del paciente.²⁶

CONCLUSIONES

Cada año se presentan nuevas infecciones en el mundo y en algunos países la tendencia de la incidencia de las infecciones por VIH es hacia el ascenso. Muchos de estos pacientes tienen un diagnóstico tardío y avanzado de la enfermedad y debutan con una infección oportunista o neoplasia asociada al VIH. Las UCI seguirán recibiendo pacientes con infección por VIH sea en el contexto de infección reciente o con TAR, en control o no de la replicación viral. Existe evidencia que la identificación y manejo

adecuado de pacientes en condición crítica puede favorecer un mejor pronóstico. La TAR oportuna está demostrada que favorece la morbilidad y mortalidad; la epidemiología de las causas a ingreso a la UCI ha cambiado desde el inicio de esta terapia, sin embargo el espectro de presentación de pacientes varía según las condiciones de cada país, en relación con el diagnóstico temprano, inicio y mantenimiento de la TAR y el logro de la supresión virológica en estos pacientes. Además, es necesario estar atentos a la aparición de SIRI, diagnosticarlo y tratarlo. Desde su ingreso a urgencias los pacientes deben ser evaluados completa, rigurosa y regularmente para identificar cambios en su clínica o aparición de complicaciones o factores pronósticos que han sido descritos en la literatura. Con ello, se inicia oportunamente una estrategia diagnóstica y terapéutica y el traslado a una unidad de cuidados intermedios o intensivos para una monitorización y manejo adecuado de la condición crítica, propendiendo así a un desenlace favorable. En esta revisión narrativa se logra presentar un enfoque diagnóstico organizado y una terapia ajustada a la condición del paciente en cuidados intensivos; además de las pautas actualizadas sobre inicio de TAR, medicamentos antirretrovirales, tratamiento de IO y síndrome de reconstitución inmune.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al doctor Ernesto Martínez-Buitrago, médico internista e infectólogo y a la doctora Andrea Isabel Arcos-Pérez, residente de la especialidad de medicina interna de la Universidad del Valle y del Hospital Universitario del Valle Evaristo García E.S.E., por sus aportes como especialistas de medicina interna para el desarrollo de la presente revisión.

REFERENCIAS

1. Ghosn J, Taiwo B, Seedat S, Autran B, Katlama C. HIV. Lancet. 2018; 392(10148):685-97. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31311-4
2. Zaaqoq AM, Khasawneh FA, Smalligan RD. Cardiovascular Complications of HIV-Associated Immune Dysfunction. *Cardiol Res Pract.* 2015; 2015:302638. DOI: 10.1155/2015/302638
3. Huang L, Quartin A, Jones D, Havlir D V. Intensive Care of Patients with HIV Infection. *N Engl J Med.* 2006; 355(2):173-81. DOI: 10.1056/NEJMra050836
4. Sobrino-Vegas P, Moreno S, Rubio R, Viciano P, Bernardino JJ, Blanco JR, *et al.* Impact of late presentation of HIV infection on short-, mid- and long-term mortality and causes of death in a multicenter national cohort: 2004-2013. *J Infect.* 2016; 72(5):587-96. DOI: 10.1016/j.jinf.2016.01.017
5. Akgün KM, Pisani M, Crothers K. The changing epidemiology of HIV-infected patients in the intensive care unit. *J Intensive Care Med.* 2011; 26(3):151-64. DOI: 10.1177/0885066610387996
6. Adlakha A, Pavlou M, Walker DA, Copas AJ, Duffy N, Batson S, *et al.* Survival of HIV-infected patients admitted to the intensive care unit in the era of highly active antiretroviral therapy. *Int J STD*

- AIDS. 2011; 22(9):498-504. DOI: 10.1258/ijsa.2011.010496
7. Corona A, Raimondi F. Caring for HIV-Infected Patients in the ICU in The Highly Active Antiretroviral Therapy Era. *Curr HIV Res.* 2009; 7(6):569-79. DOI: 10.2174/157016209789973592
 8. Ganesan A, Masur H. Critical Care of Persons Infected with the Human Immunodeficiency Virus. *Clin Chest Med.* 2013; 34(2):307-23. DOI: 10.1016/j.ccm.2013.01.011
 9. Coquet I, Pavie J, Palmer P, Barbier F, Legriel S, Mayaux J, *et al.* Survival trends in critically ill HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era. *Crit Care.* 2010; 14(3):R107. DOI: 10.1186/cc9056
 10. Palacios R, Hidalgo A, Reina C, de la Torre M V., Márquez M, Santos J. Effect of antiretroviral therapy on admissions of HIV-infected patients to an intensive care unit. *HIV Med.* 2006; 7(3):193-6. DOI: 10.1111/j.1468-1293.2006.00353.x
 11. Turtle L, Vyakernam R, Menon-Johansson A, Nelson MR, Soni N. Intensive care usage by HIV-positive patients in the HAART era. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2011; 2011:847835. DOI: 10.1155/2011/847835
 12. Narasimhan M, Posner AJ, DePalo VA, Mayo PH, Rosen MJ. Intensive care in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Chest.* 2004; 125(5):1800-4. DOI: 10.1378/chest.125.5.1800
 13. Verdugo F, Pinto F, Charpentier P, Von Mühlenbrock C, Soto A, Dabanch J, *et al.* HIV/AIDS patients in a critical care unit. The experience of a general hospital in a developing country. *Rev Chil Infectol.* 2015; 32(3):294-303. DOI: 10.4067/S0716-10182015000400007
 14. Barbier F, Roux A, Canet E, Martel-Samb P, Aegerter P, Wolff M, *et al.* Temporal trends in critical events complicating HIV infection: 1999-2010 multicentre cohort study in France. *Intensive Care Med.* 2014; 40(12):1906-15. DOI: 10.1007/s00134-014-3481-7
 15. Álvarez Barreneche MF, Restrepo Castro CA, Hidrón Botero A, Villa Franco JP, Trompa Romero IM, Restrepo Carvajal L, *et al.* Hospitalization causes and outcomes in HIV patients in the late antiretroviral era in Colombia. *AIDS Res Ther.* 2017; 14(1):60. DOI: 10.1186/s12981-017-0186-3
 16. Dickson SJ, Batson S, Copas AJ, Edwards SG, Singer M, Miller RF. Survival of HIV-infected patients in the intensive care unit in the era of highly active antiretroviral therapy. *Thorax.* 2007; 62(11):964-8. DOI: 10.1136/thx.2006.072256
 17. Croda J, Croda MG, Neves A, De Sousa Dos Santos S. Benefit of antiretroviral therapy on survival of human immunodeficiency virus-infected patients admitted to an intensive care unit. *Crit Care Med.* 2009; 37(5):1605-11. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31819da8c7
 18. Nates JL, Nunnally M, Kleinpell R, Blosser S, Goldner J, Birriel B, *et al.* ICU admission, discharge, and triage guidelines: A framework to enhance clinical operations, development of institutional policies, and further research. *Crit Care Med.* 2016; 44(8):1553-602. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001856
 19. Gregory AB, Turvey SL, Bagshaw SM, Sligl WI. What determines do-not-resuscitate status in critically ill HIV-infected patients admitted to ICU? *J Crit Care.* 2019; 53:207-11. DOI: 10.1016/j.jcrc.2019.06.010
 20. Masur H. Management of patients with HIV in the intensive care unit. *Proc Am Thorac Soc.* 2006; 3(1):96-102. DOI: 10.1513/pats.200511-122JH
 21. Shrobbree J, Campbell LJ, Ibrahim F, Hopkins P, Vizcaychipi M, Strachan S, *et al.* Late HIV diagnosis is a major risk factor for intensive care unit admission in HIV-positive patients: A single centre observational cohort study. *BMC Infect Dis.* 2013; 13(1):23. DOI: 10.1186/1471-2334-13-23
 22. Garland A, Roberts D, Graff L. Twenty-four-hour intensivist presence: A pilot study of effects on intensive care unit patients, families, doctors, and nurses. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185(7):738-43. DOI: 10.1164/rccm.201109-1734OC
 23. Glatt AE, Chirgwin K, Landesman SH. Current concepts. Treatment of Infections Associated with Human Immunodeficiency Virus. *N Engl J Med.* 1988; 318(22):1439-48. DOI: 10.1056/NEJM198806023182206
 24. Ambrose JA, Gould RB, Kurian DC, DeVoe MC, Pearlstein NB, Coppola JT, *et al.* Frequency of and outcome of acute coronary syndromes in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Cardiol.* 2003; 92(3):301-3. DOI: 10.1016/s0002-9149(03)00631-3
 25. Hsue PY, Giri K, Erickson S, MacGregor JS, Younes N, Shergill A, *et al.* Clinical Features of Acute Coronary Syndromes in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Circulation.* 2004; 109(3):316-9. DOI: 10.1161/01.CIR.0000114520.38748.AA
 26. Lugassy DM, Farmer BM, Nelson LS. Metabolic and Hepatobiliary Side Effects of Antiretroviral Therapy (ART). *Emerg Med Clin North Am.* 2010; 28(2):409-19. DOI: 10.1016/j.emc.2010.01.011
 27. Ferris LJ, Jetten J, Johnstone M, Girdham E, Parsell C, Walter ZC. The Florence Nightingale effect: Organizational identification explains the peculiar link between others' suffering and workplace functioning in the homelessness sector. *Front Psychol.* 2016; 7:16. DOI: 10.3389/fpsyg.2016.00016
 28. Takhar SS, Hendey GW. Orthopedic Illnesses in Patients with HIV. *Emerg Med Clin North Am.* 2010; 28(2):335-42. DOI: 10.1016/j.emc.2010.01.009
 29. Sarkar P, Rasheed HF. Clinical review: Respiratory failure in HIV-infected patients - a changing picture. *Crit Care.* 2013; 17(3):228. DOI: 10.1186/cc12552
 30. Everett CK, Fei MW, Huang L. Respiratory Emergencies in HIV-Infected Persons. *Emerg Med Clin North Am.* 2010; 28(2):283-98. DOI: 10.1016/j.emc.2010.01.014
 31. Nirappil FJ, Maheshwari A, Andrews J, Martin GS, Esper AM, Cribbs SK. Characteristics and outcomes of HIV-1-infected patients with acute respiratory distress syndrome. *J Crit Care.* 2015; 30(1):60-4. DOI: 10.1016/j.jcrc.2014.10.020
 32. Thakur KT, Boubour A, Saylor D, Das M, Bearden DR, Birbeck GL. Global HIV neurology: A comprehensive review. *AIDS.* 2019; 33(2):163-84. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001796
 33. Sonnevile R, Ferrand H, Tubach F, Roy C, Bouadma L, Klein IF,

- et al.* Neurological complications of HIV infection in critically ill patients: Clinical features and outcomes. *J Infect.* 2011; 62(4):301-8. DOI: 10.1016/j.jinf.2011.02.003
34. Ho EL, Jay CA. Altered Mental Status in HIV-Infected Patients. *Emerg Med Clin North Am.* 2010; 28(2):311-23. DOI: 10.1016/j.emc.2010.01.012
 35. Japiassú AM, Amâncio RT, Mesquita EC, Medeiros DM, Bernal HB, Nunes EP, *et al.* Sepsis is a major determinant of outcome in critically ill HIV/AIDS patients. *Crit Care.* 2010; 14(4):R152. DOI: 10.1186/cc9221
 36. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017; 43(3):304-77. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6
 37. Afessa B, Morales I, Weaver B. Bacteremia in hospitalized patients with human immunodeficiency virus: A prospective, cohort study. *BMC Infect Dis.* 2001; 1:13. DOI: 10.1186/1471-2334-1-13
 38. Mrus JM, Braun LA, Yi MS, Linde-Zwirble WT, Johnston JA. Impact of HIV/AIDS on care and outcomes of severe sepsis. *Crit Care.* 2005; 9(6):R623-30. DOI: 10.1186/cc3811
 39. Abay SM, Deribe K, Reda AA, Biadgilign S, Datiko D, Assefa T, *et al.* The effect of early initiation of antiretroviral therapy in TB/HIV-coinfected patients: A systematic review and meta-analysis. *J Int Assoc Provid AIDS Care.* 2015; 14(6):560-70. DOI: 10.1177/2325957415599210
 40. Suffredini DA, George JM, Masur H. Management of antiretrovirals in critically ill patients: Great progress but potential pitfalls. *Crit Care Med.* 2018; 46(5):663-5. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003048
 41. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, *et al.* Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med.* 2015; 373(9):795-807. DOI: 10.1056/NEJMoa1506816
 42. Del Mar Gutierrez M, Mateo MG, Vidal F, Domingo P. Drug safety profile of integrase strand transfer inhibitors. *Expert Opin Drug Saf.* 2014; 13(4):431-45.
 43. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekecewicz C, Nerrienet E, *et al.* Earlier versus Later Start of Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults with Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2011; 365(16):1471-81. DOI: 10.1056/NEJMoa1013911
 44. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A, *et al.* Timing of Initiation of Antiretroviral Drugs during Tuberculosis Therapy. *N Engl J Med.* 2010; 362(8):697-706. DOI: 10.1056/NEJMoa0905848
 45. Havlir D V., Kendall MA, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba SS, *et al.* Timing of Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection and Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2011; 365(16):1482-91. DOI: 10.1056/NEJMoa1013607
 46. Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, Rolfes MA, Huppler Hullsiek K, Musubire A, *et al.* Timing of Antiretroviral Therapy after Diagnosis of Cryptococcal Meningitis. *N Engl J Med.* 2014; 370(26):2487-98. DOI: 10.1056/NEJMoa1312884
 47. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, Maartens G, French MA, Wordria W, *et al.* Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis.* 2008; 8(8):516-23. DOI: 10.1016/S1473-3099(08)70184-1
 48. Achenbach CJ, Harrington RD, Dhanireddy S, Crane HM, Casper C, Kitahata MM. Paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients treated with combination antiretroviral therapy after AIDS-defining opportunistic infection. *Clin Infect Dis.* 2012; 54(3):424-33. DOI: 10.1093/cid/cir802
 49. Stek C, Schutz C, Blumenthal L, Thienemann F, Buyze J, Nöstlinger C, *et al.* Preventing Paradoxical Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in High-Risk Patients: Protocol of a Randomized Placebo-Controlled Trial of Prednisone (PredART Trial). *JMIR Res Protoc.* 2016; 5(3):e173. DOI: 10.2196/resprot.6046
 50. Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, Thienemann F, Schutz C, Buyze J, *et al.* Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS. Reply. *N Engl J Med.* 2018; 379(20):1915-25. DOI: 10.1056/NEJMc1900116