



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TEMA:

**PREVALENCIA DEL SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN
INMUNITARIA EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH
SOMETIDOS A TERAPIA ANTIRETROVIRAL EN EL SERVICIO
DE INFECTOLOGÍA DEL HOSPITAL TEODORO MALDONADO
CARBO DE SEPTIEMBRE DE 2013 A SEPTIEMBRE DE 2017**

AUTORES:

**MORÁN HERRERA, LOURDES DIANNE
VILLAMAR ALAY, RICARDO XAVIER**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE: MÉDICO**

TUTOR:

ALTAMIRANO, MARÍA GABRIELA

**Guayaquil, Ecuador
2018**



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **Morán Herrera Lourdes Dianne** y **Villamar Alay Ricardo Xavier**, como requerimiento para la obtención del título de **MÉDICO**.

TUTORA

f. _____
ALTAMIRANO VERGARA MARÍA GABRIELA

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____
AGUIRRE MARTINEZ JUAN LUIS

Guayaquil, al 4 del mes de Septiembre del año 2018



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, MORÁN HERRERA LOURDES DIANNE

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, **“Prevalencia del síndrome de reconstitución inmunitaria en pacientes infectados por VIH sometidos a terapia antiretroviral en el servicio de infectología del hospital Teodoro Maldonado Carbo de septiembre de 2013 a septiembre De 2017”**, previo a la obtención del título de MEDICO, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de nuestra total autoría. En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, al 4 del mes de Septiembre del año 2018

EL AUTOR:

f. _____
MORÁN HERRERA LOURDES DIANNE



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, VILLAMAR ALAY RICARDO XAVIER

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación “**Prevalencia del síndrome de reconstitución inmunitaria en pacientes infectados por VIH sometidos a terapia antiretroviral en el servicio de infectología del hospital Teodoro Maldonado Carbo de septiembre de 2013 a septiembre De 2017**”, previo a la obtención del título de MEDICO, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de nuestra total autoría. En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, al 4 del mes de Septiembre del año 2018

EL AUTOR:

f. _____
VILLAMAR ALAY RICARDO XAVIER



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN

Yo, **MORÁN HERRERA LOURDES DIANNE**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la publicación en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, “**Prevalencia del síndrome de reconstitución inmunitaria en pacientes infectados por VIH sometidos a terapia antiretroviral en el servicio de infectología del hospital Teodoro Maldonado Carbo de septiembre de 2013 a septiembre De 2017**”, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, al 4 del mes de Septiembre del año 2018

EL AUTOR:

f. _____
MORÁN HERRERA LOURDES DIANNE



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN

Yo, **VILLAMAR ALAY RICARDO XAVIER**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la publicación en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, “**Prevalencia del síndrome de reconstitución inmunitaria en pacientes infectados por VIH sometidos a terapia antiretroviral en el servicio de infectología del hospital Teodoro Maldonado Carbo de septiembre de 2013 a septiembre De 2017**”, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, al 4 del mes de Septiembre del año 2018

EL AUTOR:

f. _____
VILLAMAR ALAY RICARDO XAVIER

Reporte de Urkund



Urkund Analysis Result

Analysed Document: Marco teorico.docx (D41004640)
Submitted: 8/28/2018 2:39:00 AM
Submitted By: ricardo_xavier-20@hotmail.com
Significance: 1 %

Sources included in the report:

Introducción final marco teorico.docx (D36919687)

Instances where selected sources appear:

1

AGRADECIMIENTOS

Agradezco en primer lugar a Dios por haberme dado la sabiduría y perseverancia para culminar todos los años de estudio, así mismo a mis padres Lourdes y Joffre, por haber sido un apoyo fundamental a lo largo de la carrera, sin ellos no habría sido posible y sin duda alguna este logro les pertenece tanto como a mí. A mi hermana, Karen por todos sus consejos cuando quise rendirme y siempre darme sus mejores palabras de aliento. A mi abuela, Norma por tenerme presente en cada una de sus oraciones.

MORÁN HERRERA LOURDES DIANNE

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios y a mis padres, Juan y Fátima, por su gran apoyo, por ser un pilar fundamental en mi carrera y en mi vida, por su gran sacrificio para brindarme la mejor educación, sin ustedes nada de esto hubiese sido posible, este logro también es de ustedes. Gracias a mis hermanos, en especial a María Fernanda por ayudarme siempre que se presentaba cualquier dificultad.

VILLAMAR ALAY RICARDO XAVIER

DEDICATORIA

A mi familia y amigos, por todo el apoyo brindado durante los 5 años de estudio, sin ustedes el camino habría sido más difícil.

MORÁN HERRERA LOURDES DIANNE

DEDICATORIA

A mi familia y a todas las personas que me dieron su apoyo durante toda la carrera, son también partícipes de este objetivo alcanzado.

VILLAMAR ALAY RICARDO XAVIER



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

f. _____
ALTAMIRANO VERGARA MARÍA GABRIELA
TUTOR

f. _____
AGUIRRE MARTÍNEZ JUAN LUIS
DIRECTOR DE CARRERA

f. _____
DIEGO ANTONIO VÁSQUEZ CEDEÑO
COORDINADOR DEL ÁREA

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	2
MARCO TEORICO	4
CAPÍTULO 1	4
1.1 DEFINICIÓN	4
1.2 EPIDEMIOLOGIA	6
CAPÍTULO 2	8
2.1 FISIOPATOLOGÍA	8
2.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	10
CAPÍTULO 3	13
3.1 DIAGNÓSTICO	13
3.2 PREVENCIÓN Y MANEJO	14
3.3 PRONÓSTICO	17
OBJETIVO GENERAL	19
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
METODOLOGÍA.....	20
DISEÑO Y RECOLECCIÓN DE DATOS	20
PROCESAMIENTO DE DATOS.....	20
POBLACIÓN	20
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	20
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	21
VARIABLES.....	21
RESULTADOS	22
CONCLUSIONES	33
RECOMENDACIONES.....	33
BIBLIOGRAFÍAS.....	35

RESUMEN

Introducción: El síndrome de reconstitución inmunitaria (IRIS) se produce como consecuencia clínica a la restauración de la respuesta inmunológica rápida inducida por la terapia antirretroviral. Su incidencia y prevalencia está poco precisada y además es muy variable de acuerdo a los estudios que se han realizado a nivel mundial. **Objetivo:** Estimar la prevalencia del síndrome de reconstitución inmunitaria en pacientes infectados por VIH sometidos a terapia antirretroviral en el Servicio de Infectología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo de Septiembre de 2013 a Septiembre de 2017. **Metodología:** Se realizó un estudio de prevalencia o de corte transversal y descriptivo. En el cual se recogieron los datos de las historias clínicas a través del sistema AS400 de los pacientes diagnosticados con VIH/SIDA que recibieron tratamiento antirretroviral en el Servicio de Infectología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo de Septiembre de 2013 a Septiembre 2017. **Resultados:** El universo de nuestro estudio fue de 508 pacientes, de los cuales solo 49 cumplieron con los criterios de inclusión, 41 hombres (83,7%) y 8 mujeres (16,33%). Los pacientes con niveles de CD4 por debajo de 25 (24,5%) desarrollaron con mayor frecuencia IRIS y 42 pacientes tenían una carga viral alta (85%). La terapia más frecuente fue tenofovir + emtricitabina + efavirenz, en 30 pacientes (61,2%). La tuberculosis respiratoria fue la más frecuente, en 11 pacientes (22,4%). **Conclusiones:** El IRIS tiene una prevalencia del 9.64% y se presenta con mayor frecuencia en pacientes de sexo masculino, generalmente la sintomatología aparece 1 mes luego de haber iniciado el TAAR, con niveles muy bajos de CD4 y una carga viral alta y la IO más frecuente es la TB respiratoria asociada a la terapia tenofovir + emtricitabina + efavirenz.

Palabras claves: VIH, IRIS, TAAR, infección oportunista (IO), tuberculosis (TB), CD4+

ABSTRACT

Introduction: *The immune reconstitution syndrome (IRIS) occurs as a clinical consequence of the restoration of the rapid immune response induced by antiretroviral therapy. Its incidence and prevalence is very precise and it is also very variable according to the studies that have been carried out worldwide-*

Objective: *To estimate the prevalence of immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients on antiretroviral therapy in the Infectious Disease Service of Teodoro Maldonado Carbo Hospital from September 2013 to September 2017.*

Methodology: *A prevalence or cross-sectional study was conducted. and descriptive. In which the data of the clinical histories of the patients diagnosed with HIV / AIDS who deserve antiretroviral treatment in the Infectology Service of the Teodoro Maldonado Carbo Hospital from September 2013 to September*

2017. Results: The universe of our study was 508 patients, of which only 49 fulfilled the inclusion criteria, 41 men (83.7%) and 8 women (16.33%). Regarding CD4 levels, it was evidenced that patients with <25 of CD4 (24.5%) developed IRIS more frequently. Viral load, it was found 42 patients had a high viral load (85%). The most commonly therapy was the tenofovir + emtricitabine + efavirenz, in 30 patients (61.2%). Tuberculosis of respiratory origin was the most frequent, in 11 patients equivalent to 22.4%

Conclusions: *The IRIS prevalence is 9.64% and occurs more frequently in male patients, generally the symptoms appear 1 month after initiating the TAAR, with very low levels of CD4 and a high viral load and the most frequent OI. In our environment, it is usually respiratory TB associated with the therapeutic scheme of tenofovir + emtricitabine + efavirenz.*

Key Words: HIV, IRIS, ART, opportunistic infection (OI), tuberculosis (TB), CD

INTRODUCCIÓN

La prevalencia del síndrome de reconstitución inmunitaria en pacientes infectados por VIH y tratados con TAAR varía de acuerdo a múltiples factores, los cuales determinan su frecuencia. Entre los cuáles están, el estado inmunológico del paciente previo a recibir los fármacos antirretrovirales, la respuesta vírica que el sistema inmune tenga al TAAR, antecedentes de ya haber desarrollado infecciones oportunistas, así como también, disfunción persistente de células T. El síndrome de reconstitución inmunitaria (IRIS) se produce como consecuencia clínica a la mejoría de la respuesta inmunológica rápida inducida por la terapia antirretroviral. Su incidencia y prevalencia está poco precisada y además es muy variable de acuerdo a los estudios que se han realizado a nivel mundial, incluso revisando artículos en nuestro país nos damos cuenta de que no existen datos específicos de nuestra población porque la mayoría de casos no son reportados en las historias clínicas y pasan desapercibidos como cualquier tipo de complicación producto del VIH. (1)

Además, se ha evidenciado que el IRIS se encuentra asociado frecuentemente a infecciones oportunistas, como quedó registrado por un estudio realizado en el Reino Unido donde se demostró una asociación del 63% a infecciones oportunistas, particularmente producidas por *M. tuberculosis*, *M. avium* y *C. neoformans* los cuales representaban el 30%. Sin embargo estos datos estadísticos varían de acuerdo a la población donde se desarrolle el IRIS.(2)

El cuadro clínico de los pacientes varía mucho, ya que depende básicamente del agente patógeno a cuál se encuentra asociado y por ende al órgano diana que se encuentre afectando. La literatura menciona que en su gran mayoría los síntomas aparecen dentro de los primeros 6 meses de iniciado el TAAR, sin embargo, esto puede variar como antes ya se mencionó depende del agente patógeno causal, por lo que puede demorar semanas o incluso hasta 2 años, a lo cual se denomina IRIS de inicio tardío.

Como es una enfermedad inmunológica siempre el diagnóstico estará orientado a biomarcadores de la cadena inflamatoria y a antígenos, los cuales

deben compararse y ser monitorizados desde antes de iniciar la TAAR hasta cuando el paciente se encuentra con el tratamiento y si es el caso con la aparición del IRIS y una infección oportunista agregada.(3)

El tratamiento dependerá también de la infección oportunista asociada y del órgano diana que esté comprometiendo, por lo general necesita un tratamiento de soporte con oxígeno y una vía IV y dependiendo del patógeno se resolverá el manejo. Es clave mencionar que el objetivo siempre será mantener la TAAR más no suspenderla, pero no siempre es posible esto ya que muchos paciente llegan en un estado clínico deplorable, por lo cual siempre se requerirá de monitoreo y control, es decir, que el paciente sea hospitalizado.

De acuerdo a la literatura descrita por estudios realizados en otros países el IRIS tiene por lo general una baja tasa de mortalidad, por lo que ya se mencionó es una enfermedad autolimitada en la mayoría de las ocasiones, pero si tiene una alta tasa de morbilidad por lo que representa un problema para el sistema de salud. Sin embargo, existen casos como el IRIS asociado a una infección del SNC (criptococosis) donde si presenta una alta mortalidad por el compromiso del órgano diana afectado. (1)

MARCO TEORICO

CAPÍTULO 1

1.1 DEFINICIÓN

Durante la fase aguda de la infección por el virus de inmunodeficiencia (VIH), la gran mayoría de pacientes se encuentran asintomáticos, es decir las manifestaciones clínicas que pudieran evidenciarse en este grupo de individuos no son específicas de la infección propia por el virus. Sin embargo, la activación del sistema inmune es crucial pero eventualmente la replicación del virus dentro de las células T CD4+, las cuales son las responsables de inducir un efecto citogénico que conlleva al deterioro de la respuesta inmune, con la susceptibilidad a la aparición posterior en estos pacientes de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en riesgo de desarrollar infecciones oportunistas (IO). (1)

Si bien es cierto, actualmente es de conocimiento mundial que la terapia altamente efectiva antirretroviral, ha demostrado disminuir considerablemente la mortalidad y la incidencia de la progresión a fase SIDA, así como también, del desarrollo de infecciones oportunistas en poblaciones infectadas por el VIH, ya que esta terapia suprime de manera efectiva la replicación del virus y reinstaura la función inmune. La premura en el inicio de la terapia depende de la viremia detectable independientemente de los niveles de CD4; individuos con una infección aguda por VIH; así como también personas infectadas en quienes los niveles de carga viral se mantengan indetectables de manera persistente pero que los niveles de CD4 empiecen a descender significativamente.

Sin embargo, el inicio temprano del tratamiento, no está exento de riesgos; puesto que después de un corto periodo de tiempo (primeros seis meses) un aproximado del 10-30% de los casos pudiera presentar un deterioro del estado inmunológico, caracterizado por la aparición de paroxismos estados de enfermedad severa, infecciones oportunistas o infecciones por nuevos microorganismos en aquellos pacientes que se encontraban sumamente inmunodeprimidos al iniciar la medicación o que por su contraparte un retraso en recibir la misma.

Esta respuesta paradójica que experimentan los pacientes sometidos a TAAR, es lo que se conoce como “Síndrome de Reconstitución autoinmune”, el cual tiene un gran impacto en la morbilidad y mortalidad sobre todo en aquellos pacientes con gran compromiso inmunológico. En esta condición, se produce una mejoría aparente del sistema inmune al recibir la TAAR asociada a una respuesta inflamatoria sistémica excesiva y no controlada, que está directamente relacionada con el desarrollo de antígenos microbianos. La literatura médica realza la clínica del síndrome y por eso los divide en dos grupos denominados: IRIS paradójico e IRIS de novo.(4)

En el caso del IRIS de novo, la infección aparece por primera vez al momento que se inicia la TAAR, por lo que el individuo previo a recibir la terapia es altamente probable que padeciera de alguna infección oportunista pero que no se había manifestado como tal. Mientras que en el IRIS paradójico, ya hay antecedentes de una infección oportunista previa, que fue tratada y aparentemente en proceso de resolución, sin embargo el paciente sufre una recaída clínica posterior al empleo de los antirretrovirales. Artículos médicos incluso evidencian que existe una probabilidad del 10 al 32% de que estos pacientes al tomar TAAR puedan desarrollar el síndrome de reconstitución autoinmune. (4)

En muchos casos puede ser necesario la hospitalización con el objetivo de estabilizar hemodinámicamente al individuo, generando en algunos casos inconformidad en los pacientes debido a lo irónico que pudiera parecer el iniciar un tratamiento y resultar gravemente enfermo, es por ello que el IRIS representa todo un reto para el profesional de la salud, pues el reconocimiento oportuno de sus características y patogénesis tiene una gran significancia para mejorar el pronóstico de los pacientes afectados y de esta forma llevar un mejor control posterior al egreso hospitalario, dado que en múltiples ocasiones estos pacientes sufren recaídas constantes que los obliga a permanecer largas estancias hospitalarias.

1.2 EPIDEMIOLOGIA

La epidemiología del síndrome de reconstitución autoinmune refleja la distribución epidemiológica del VIH asociado a infecciones oportunistas y la prevalencia a varios factores de riesgo dada a una población en particular.(5)

La incidencia del IRIS en la literatura médica se basa en estudios retrospectivos y varía entre el 10 y el 25%. El IRIS suele aparecer en pacientes gravemente inmunodeprimidos ($CD4 < 50$ cél./ μ l) y se caracteriza por un comienzo generalmente entre 2 y 8 semanas aproximadamente tras el inicio de la terapia antirretroviral y se caracteriza por un empeoramiento clínico paradójico a pesar una mejoría de los marcadores de evolución de la infección por VIH. (5)

La incidencia del IRIS está poco precisada y es muy variable entre los estudios revisados. Un metaanálisis que incluyó 13,103 pacientes con VIH provenientes de 54 estudios de cohorte distintos, estimó que la incidencia del IRIS fue de 16.1%.(5)

Se ha descrito en la literatura, que la aparición del síndrome puede surgir desde el día 4 hasta los 186 días post inicio de la terapia, con una mortalidad de alrededor del 4,5%, la cual si bien es cierto es poco frecuente juega un papel primordial a tener en cuenta en el tratamiento subsecuente.

Las tasas de morbilidad y mortalidad varían de acuerdo con el patógeno y los órganos implicados. En caso de que se afecte el sistema nervioso central (SNS) confiere un mayor riesgo de muerte, por ejemplo, en caso de pacientes con criptococosis meníngea asociada a IRIS, la mortalidad esta reportada en un 20,8% y en caso de IRIS asociado a tuberculosis son de hasta 75%; pues en caso de compromiso a nivel cerebral, teniendo en consideración que se trata de un órgano diana, cuyo espacio es limitado, el proceso inflamatorio con el desarrollo de edema asociado implica un riesgo mayor para salvaguardar la vida del individuo. En este tipo de casos especiales, establecer una causa exacta de muerte y atribuirla correctamente a IRIS es difícil en muchas circunstancias y por lo tanto, las tasas de mortalidad informadas pueden estar

subestimadas o sobrestimadas. Se ha estimado, que las tasas de mortalidad están incrementadas en los primeros seis meses de dar inicio a la terapia.

En una de las series más amplias inherente a Shelburne et al, la entidad se diagnosticó en el 31,7% de los pacientes que iniciaron TAAR y estaban infectados por M.tuberculosis, M. avium-intracellulare o Cryptococcus neoformans. En el Reino Unido, Ratman et al, reportaron la enfermedad en el 22,7% de los pacientes, en Cuba se describió en el 14,3% de una cohorte de enfermos con enfermedad avanzada por VIH. (6)

Diferentes estudios han publicado que la proporción de este síndrome es atribuible a diferentes condiciones, entre ellas condiciones asociadas a múltiples agentes infecciosos (parásitos, hongos, bacterias y virus) así como a condiciones no infecciosas como enfermedades autoinmunes (LES, artritis reumatoides, enfermedad de graves, etc.), demostrándose así que la incidencia varia a las condiciones geográficas en las cuales se efectuó el estudio.(5)

Los factores de riesgo para el desarrollo de IRIS incluyen:

1. Estado avanzado de inmunosupresión (CD4+ <50)
2. Alta carga viral al iniciar TAAR
3. Infección oportunista o infección previa por tuberculosis al iniciar la terapia
4. Predisposición genética: HLA-A, -B44, -DRA4
5. Grado de diseminación de la infección oportunista
6. Corta duración al tratamiento de infección oportunista previo inicio de TAAR
7. Rápida supresión de replicación viral
8. Uso de inhibidores de proteasas.(1)

CAPÍTULO 2

2.1 FISIOPATOLOGÍA

Si bien es cierto, la fisiopatogenia del IRIS no está del todo bien dilucidada y actualmente es objeto de estudio de investigación. Su desarrollo parece estar asociado con un desequilibrio de la respuesta inmune celular como consecuencia de una variedad de estímulos antigénicos posterior al inicio de TAAR. (3)

Se cree que la fisiopatología del síndrome implica una combinación de varios factores, dentro de los cuales se encuentran, la reconstitución del número y función de las células inmunitarias, la redistribución de linfocitos, problemas en la función reguladora, cambios en el perfil de células Th, la carga antigénica y la susceptibilidad genética que tenga el huésped.

Otros de los aspectos en la patogenia del síndrome de reconstitución, es que se ha comprobado que está asociada con la respuesta inmune mediada por los linfocitos CD4+, los cuales cuando son activados por antígenos específicos que a su vez se diferencian en subtipos diferentes, tales como: Th1, Th17 (relacionadas con la actividad proinflamatoria) y Th2 y Treg (actividad antiinflamatoria), las cuales se encuentran con una relación Th17: Treg (2:1) en condiciones normales. (2)

En condiciones normales, las células T reg se encargan de mantener la homeostasis entre las células T y el sistema inmune propiamente dicho, evitando así una respuesta inflamatoria exagerada, no obstante, en el IRIS, estas células T reg no cumplen sus funciones con normalidad puesto que por así decirlo hay un defecto en su producción de tal modo que no son capaces de contrarrestar la acción de las citocinas proinflamatorias, pues según lo planteado en la literatura médica, se propone teóricamente que en los pacientes con IRIS se presentan niveles elevados de citocinas y quimioquinas, entre ellas, las IL-4,6,7,10,17, IFN gamma, el TNF alfa, el G-CSF y el VEGF19, por lo cual la respuesta inflamatoria sería superior a la antiinflamatoria siendo este el causante como tal de desregulación entre linfocitos T.(7,8)

Por otra parte, se cree que los macrófagos y las células asesinas naturales también desempeñan un papel en IRIS. En cuanto a lo que respecta a la actividad de las células asesinas naturales, está determinada por su expresión en la superficie celular (receptores tipo inmunoglobulina asesina, KIR), que ya bien sea activan o inhiben su función, por lo que se lo ha vinculado al IRIS asociado a herpes virus. Además, se ha propuesto que existe una alteración en la activación de macrófagos cuando el IRIS se relaciona a tuberculosis. (2)

Asimismo, se cree que la genética propia de cada individuo juega un papel importante en predisposición al desarrollo de IRIS específico de ciertas entidades infecciosas, ya que ciertos antígenos leucocitarios humanos (HLA) y polimorfismos de genes reguladores de la citoquinas inflamatorias han sido vinculados a su desarrollo. Por ejemplo, en el caso del IRIS asociado a citomegalovirus (CMV) los pacientes infectados son portadores de HLA-B44 en la mayoría de los casos. No obstante, el estudio a profundidad de la fisiopatogenia del síndrome de reconstitución autoinmune no está del todo esclarecido.(3,9)

2.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El inicio de la sintomatología del IRIS es variable, el promedio generalmente varía entre unos días a 6 meses después del inicio del TAAR, sin embargo, esto también puede ocurrir incluso hasta dos años después, a lo cual se denomina IRIS de inicio tardío. La duración de la sintomatología puede ser de semanas a meses, depende de la infección oportunista que se presente y cómo se maneje la misma. En general las manifestaciones consisten en un empeoramiento paradójico del estado clínico y lesiones, esto quiere decir, que en lugar de que los pacientes mejoren su estado clínico con la toma de la medicación, éstos empeoran, incluso llevándolos a la muerte. (1)

Las lesiones que aparecen pueden ser nuevas, como es en el caso de las infecciones oportunistas subclínicas, sin embargo también pueden haber casos en los cuales ya existía una infección de base y ésta empeora o inclusive ciertos pacientes pueden recaer cuando se creía que estaban aparentemente estabilizados.

La presentación clínica en los pacientes varía según el patógeno asociado, sin embargo existen características inflamatorias comunes de inicio agudo y sintomatología general como fiebre, taquicardia o incluso síntomas localizados como la linfadenitis, que suele ser frecuente.

Dentro de las principales infecciones oportunistas asociadas al IRIS tenemos:

Criptococosis

La criptococosis es una de las infecciones oportunistas más frecuentes a nivel mundial, cuyo diagnóstico es difícil, ya que la reactivación de la enfermedad tiene la misma presentación clínica que las demás infecciones oportunistas y es difícil de distinguirlas mediante la clínica y la exploración física.

Por la razón antes expresada se utilizan los siguientes criterios diagnósticos para poder diferenciarla de las demás IO:

- a. Posterior al inicio de la terapia antirretroviral, existe una reactivación de los síntomas iniciales e incluso pueden aparecer síntomas inflamatorios de novo,

- b. En los resultados de los exámenes de laboratorio: Cultivo de LCR negativo y los niveles de antígenos disminuyen en relación a los niveles iniciales.
- c. Que haya iniciado TAAR como mínimo dos meses previos. (10)

La literatura médica expresa que las manifestaciones clínicas se presentan entre los 3 primeros días hasta los 12 meses, sin embargo aproximadamente el 61% de los pacientes desarrolla IRIS en el primer mes. De acuerdo a artículos científicos revisados, revelan que las principales manifestaciones clínicas en estos pacientes suelen ser la linfadenitis y la meningitis. (11)

En cierto casos los síntomas no suelen ser severos y permiten continuar con la TAAR, siempre y cuando exista un monitoreo cercano del paciente y para ello se requiere de hospitalización. Por el contrario, también existen pacientes que sí manifiestan síntomas severos y complicaciones llegando a convulsiones, aumentando así la presión intracraneal, por lo que se recomienda en base a las guías de práctica clínica el empleo de esteroides sistémicos como la prednisona o dexametasona en dosis de 0,5 a 1 mg-kg-día, lo cual ha demostrado una disminución significativa del curso de la enfermedad, aproximadamente entre 2 a 6 semanas.

Neumocistis

Los pacientes que desarrollan el síndrome de reconstitución autoinmune por pneumocystis jiroveci, se manifiestan clínicamente con disnea, tos y fiebre. En los exámenes complementarios como en el caso de los rayos x, se puede observar la presencia de infiltrados pulmonares. Suele presentarse entre los 5-30 días después de iniciada la terapia antirretroviral.(12)

Cuando existe un diagnóstico y manejo general oportuno, la gran parte de estos pacientes requieren solo tratamiento sintomático, sin embargo también puede haber la necesidad de suspender la TAAR y dar el tratamiento antibiótico de amplio espectro para erradicar al agente patógeno. (13,14)

Tuberculosis

Es la principal infección oportunista junto con la toxoplasmosis en nuestro país. La infección por VIH y la tuberculosis activa, como entidades aparte provocan una deficiencia inmune severa y además pueden exacerbar la

progresión de las enfermedades, es decir, la una a la otra. Por ejemplo, la tuberculosis puede causar linfocitopenia incluso en ausencia de infección por VIH u otra causa de inmunodeficiencia.

Cuando se realizan los controles de los recuentos de células T CD4 +, los pacientes con VIH asociados a TB activa tienen un curso más rápido de progresión de la enfermedad y peor tasa de supervivencia en comparación de aquellos pacientes sin TB activa. (15)

En cuanto a los cambios fisiopatológicos, en primer lugar se ha evidenciado que la replicación del VIH es mayor en los macrófagos estimulados en el sitio de la infección por *M. tuberculosis* y además se han observado que las cargas virales son más altas en el lavado broncoalveolar y en el líquido pleural en relación a pacientes que no poseen una TB activa asociada. En segundo lugar, en los macrófagos infectados por VIH se evidencia una disminución en la secreción de TNF- α , la cual a su vez se asocia con una disminución en la apoptosis como respuesta a *M. tuberculosis*. (15)

Y finalmente, el virus del VIH infecta y agota las células T CD4 +, incluidas aquellas específicas para *M. tuberculosis*, dando esto como resultado una disminución en la producción de IFN- γ , TNF- α y otras citosinas importantes en la regulación de ambos patógenos.

Por todo lo antes mencionado, se han implementado protocolos de manejo para abordar con mayor cuidado a este tipo de pacientes, es decir, realizar exámenes de rutina de VIH entre pacientes con tuberculosis, terapia preventiva con isoniazida en pacientes infectados con VIH, además de un diagnóstico temprano y oportuno de VIH y finalmente la iniciación de terapia antirretroviral en el momento oportuno.

CAPÍTULO 3

3.1 DIAGNÓSTICO

Antes de realizar cualquier prueba diagnóstica, es importante identificar clínicamente que pacientes están susceptibles y con mayor probabilidad de desarrollar IRIS, para de esa manera analizar qué medidas preventivas podemos considerar e incluso el momento preciso para comenzar la terapia antirretroviral. Por ello, todo paciente inmunodeprimido, es decir, que tenga niveles bajos CD4+ y una alta replicación viral, tienen mayor probabilidad de desarrollar cualquier tipo de reacción inflamatoria.(16)

La inmunopatogenia como ya se mencionó en capítulos anteriores, es desconocida, sin embargo se observa con más regularidad cuando los conteos de CD4+ antes del inicio de la terapia antirretroviral son bajos, es decir < 50 cel/mm³ y cuando la recuperación en los niveles de los mismos y el aumento de la replicación viral es rápida. El aumento inicial de los CD4 refleja predominantemente una redistribución de las células de memoria (CD45RO-positivos) en el tejido linfóide, que va seguida de una restauración más gradual de células primitivas (CD45RA-positivas), producidas en el timo. La IL6 se encuentra elevada en el IRIS y el antígeno CD30 soluble está incrementado cuando el IRIS está relacionado con citomegalovirus. (14)

Criterios diagnósticos

Existen criterios para poder determinar definitivamente que nos encontramos frente a un caso de síndrome reconstitución inmunitaria:

1. Signos o síntomas nuevos, recurrentes, consistentes con una reacción inflamatoria exagerada o atípica a la infección oportunista previamente diagnosticada.
2. Se excluye cualquier uso de medicina tóxica u otro antecedente de enfermedades previas como causa del evento clínico.
3. Tener al menos 1 característica de lo siguiente:
 - a. Presencia de lesión nodular linfática inflamatoria o localizada en la piel a través del examen físico.

- b. Exámenes de Imágenes, ya sean rayos X, TC, RMN, exámenes especializados endoscopia, broncoscopia o colonoscopia.
- c. Exámenes histopatológicos o citológicos de tejido o líquido del lugar de la inflamación, granulomas o necrosis. (1)

Marcadores biológicos

La patogénesis del síndrome en cuestión, está mediado por una alteración en la respuesta inmune celular y humoral, tal como se lo describió en el capítulo de la fisiopatología, por este motivo es importante mencionar marcadores de la cadena inflamatoria como las citosinas, quimiocinas que cumplen un rol importante en el desarrollo del IRIS.

Por otro lado, se ha evidenciado que existen mediadores inflamatorios específicos de un tipo de infección oportunista, por ejemplo como es el caso de pacientes con IRIS asociado a tuberculosis que se los relaciona con: interferón alfa y gamma, interleukinas 2,6 y 7 y la proteína C reactiva. Así también en los pacientes con síndrome de reconstitución asociado a criptococosis se los vincula principalmente a 7 a marcadores biológicos en plasma y LCR, los cuales son: interleukina 4 y 17, factor estimulante de granulocitos, factor estimulante de granulocitos y macrófagos, factor de necrosis tumoral alfa y por último el factor de crecimiento endotelial. (2,3)

3.2 PREVENCIÓN Y MANEJO

Dado que el IRIS se involucra mucho con la inmunopatogenia, sobre todo con antígenos, la optimización del tratamiento de la infección oportunista de base es un aspecto importante en el manejo y tratamiento de muchas formas de presentación del IRIS, con el fin de reducir rápidamente la carga del patógeno. Antes de iniciar la TAAR, es importante el manejo general del paciente, es decir, colocar una vía intravenosa con fluidos y oxígeno si llegase a ser necesario. El tratamiento antirretroviral es fundamental para la recuperación inmunológica del paciente, por lo que se recomienda que no se interrumpa la TAAR, aunque existan pequeños efectos adversos, por eso es importante el manejo conjunto con psicología para la adherencia del tratamiento. Se justifica la suspensión del tratamiento solo en aquellos casos que exista peligro en

cuanto la toxicidad del fármaco, por lo cual se recomienda la sustitución del tratamiento antirretroviral o cambiar completamente a otro esquema antirretroviral. Por ello, es importante mencionar que la interrupción del tratamiento antirretroviral también se puede considerar en casos graves de IRIS, como lo son las infecciones oportunistas que afecten el sistema nervioso central. (17,18)

Sin embargo, existen riesgos cuando el paciente suspende del tratamiento antirretroviral, ya que existe mayor probabilidad de desarrollar una infección oportunista y además de que el organismo genere resistencia a la TAAR, lo cual no sería beneficioso para el paciente porque se agotarían las alternativas para poder manejar al paciente.

El uso de antiinflamatorios no esteroideos y corticoides de acuerdo a ciertos ensayos aleatorizados ha evidenciado que si existe un efecto positivo en el tratamiento en estos pacientes, sin embargo también hay estudios donde se evidencia que el uso de corticosteroides en pacientes con VIH está asociado a la aparición de complicaciones infecciosas como la reactivación del virus del herpes, candidiasis mucocutánea, etc. Por lo contradictorio, este tipo de tratamiento no se realiza con mucha frecuencia, incluso, durante la revisión de las historias clínicas de los pacientes de nuestro estudio tampoco se evidencia el empleo de estos medicamentos.

Otro dato importante de destacar es la revisión de estudios de pacientes con IRIS asociados a criptococosis, donde se evidencia que no existe relación entre el tiempo en que se inicia la terapia antirretroviral y las manifestaciones clínicas, ya que generalmente se cree que no debería iniciarse la TAAR hasta culminar el tratamiento propio de la criptococosis. Una vez que se presentan los síntomas asociados a este síndrome, la gravedad de dichas manifestaciones se decidirá si se emplea o no corticoesteroides o incluso si se decide suspender la TAAR. Por eso el manejo debe ser expectante, ya que todo dependerá de la evolución clínica del paciente. (19)

El objetivo del tratamiento antirretroviral, no es erradicar como tal la enfermedad del VIH, ya que no existe una cura definitiva, sino más bien mantener suprimida la replicación viral, elevar los niveles de CD4+ y la más

importante se podría decir que es disminuir la morbilidad, como lo es la aparición de infecciones oportunistas y de esa manera mejorar la calidad de vida del paciente.

Para el inicio de la TAAR, se debe escoger el momento oportuno e incluso el tipo de esquema que se va a utilizar como primera línea en estos pacientes. Para ello, existen diferentes parámetros clínicos y biológicos que ayudan al médico a determinar el momento oportuno de iniciar la TAAR, los cuales se detallan en la tabla 1. (17)

<p>Exploración física:</p> <ul style="list-style-type: none">• Debe ser lo más completa posible, incluyendo: altura, peso, presión arterial y perímetro abdominal. <p>Pruebas de laboratorio:</p> <ul style="list-style-type: none">• Recuento y porcentaje de linfocitos CD4⁺,*.• Carga viral plasmática.• Parámetros bioquímicos plasmáticos:<ul style="list-style-type: none">○ Creatinina, sodio, potasio calcio y fosfato.○ ALT, AST, GGT, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, LDH.○ Glucemia basal, colesterol (total, LDL y HDL) y triglicéridos.• Orina: proteinuria y glucosuria (mediante tira reactiva) y sedimento.• Hemograma:<ul style="list-style-type: none">○ Hemoglobina/hematocrito.○ Fórmula y recuento de leucocitos.○ Plaquetas.• Marcadores serológicos de VHB y VHC, si no se han realizado previamente.• Prueba genotípica de resistencia (si no se ha efectuado antes o ha transcurrido un periodo prolongado de tiempo desde que se efectuó en la visita inicial).• HLA-B*5701 (si no se había determinado previamente y se considera incluir abacavir en el TARV de inicio).• Prueba de embarazo en mujeres en edad fértil en las que se considera utilizar efavirenz. <p>Estimaciones indirectas:</p> <ul style="list-style-type: none">• Filtrado glomerular (mediante la ecuación MDRD o la de Cockcroft-Gault).• Riesgo cardiovascular (mediante la ecuación de Framingham, SCORE, u otras).

Tabla 1. Parámetros clínicos y biológicos para el inicio de TAAR
ELSEVIER. 2011

De ellos debemos destacar principalmente los niveles de CD4⁺ ya que es el mejor marcador de riesgo de progresión clínica de la infección. Y el segundo marcador, la carga viral, en conjunto con los niveles de CD4⁺ le dan al médico la pauta para saber si iniciar o no la TAAR.

Por otro lado, está la duda con que fármacos se debe iniciar la TAAR, la mayoría de las veces se emplean 3 fármacos en conjunto. Existen diferentes grupos farmacológicos disponibles para el tratamiento de pacientes con VIH, dependiendo también del país donde se encuentre. Los principales grupos

ITIAN*	ITINN [®]	IP [#]	II	IF
Zidovudina	Nevirapina	Saquinavir	Raltegravir	Enfuvirtida
Didanosina	Efavirenz	Ritonavir		
Estavudina	Etravirina	Indinavir		
Lamivudina		Nelfinavir		
Abacavir		Lopinavir/ritonavir		
Tenofovir		Atazanavir		
Emtricitabina		Fosamprenavir		
		Tipranavir		
		Darunavir		

Tabla 2. Fármacos antirretrovirales
ELSEVIER, 2011

farmacológicos serán detallados en la tabla 2.(17)

De acuerdo a varias guías, recomiendan que la primera línea terapéutica debe estar conformada por dos ITIAN (inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos) más uno de los siguientes: IP (inhibidor de la proteasa), inhibidor de la integrasa. Otro esquema propuesto según indican las guías sería de tres o cuatro ITIAN simultáneamente. En Ecuador la TAAR más usada como primera línea es la compuesta por tres ITIAN (Tenofovir + emtricitabina + efavirenz), conocido comercialmente como Trivirox. (19)

3.3 PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes con IRIS tienen un curso de enfermedad autolimitada, ya que se suelen resolver espontáneamente. La mortalidad asociada con IRIS es relativamente poco común, sin embargo, la alta morbilidad asociada conlleva a un problema importante para el sistema de atención de la salud. Como se ha mencionado previamente las características del IRIS siempre van a depender del patógeno que se encuentre asociado y de los órganos que estén involucrados, por lo que las tasas de morbilidad y mortalidad van a variar. En el caso del IRIS con una afección a nivel del SNC tiene altas tasas de mortalidad ya que la respuesta inmune aumentada en un espacio relativamente cerrado conduce a presiones intracraneales elevadas, con un daño potencialmente irreversible que conduce a una mayor morbilidad

y mortalidad, como es el caso de la criptococosis meningococica donde se han evidenciado niveles alto de mortalidad. (5,13)

OBJETIVO GENERAL

Estimar la prevalencia del síndrome de reconstitución inmunitaria en pacientes infectados por VIH sometidos a terapia antiretroviral en el Servicio de Infectología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo de Septiembre de 2013 a Septiembre de 2017.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Definir las características sociodemográficas de la población a estudiar.
2. Conocer los factores de riesgo asociados al desarrollo del síndrome de reconstitución inmunitaria.
3. Identificar las infecciones oportunistas mayormente asociadas a su desarrollo.
4. Determinar el tipo de terapia más frecuente asociado al síndrome de reconstitución inmunitaria en pacientes VIH.

METODOLOGÍA

DISEÑO Y RECOLECCIÓN DE DATOS

Se realizó un estudio de prevalencia o de corte transversal y descriptivo. En el cual se recogieron los datos de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados con VIH/SIDA que recibieron tratamiento antirretroviral en el Servicio de Infectología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo de Septiembre de 2013 a Septiembre 2017. Se determinó mediante revisión retrospectiva y adjudicación de registros médicos utilizando un proceso de recopilación de datos en el Sistema AS400.

PROCESAMIENTO DE DATOS

Con los datos obtenidos se los registró en una matriz de Microsoft Excel 2013 para su organización, posterior a eso se procedió a utilizar el programa estadístico IBM ® SPS para el análisis de las pruebas estadísticas para variables cualitativas y cuantitativas como frecuencia, porcentaje y chi cuadrado de Pearson.

POBLACIÓN

Se estudiaron 508 pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo que ingresaron al servicio de Infectología entre Septiembre de 2013 y Septiembre de 2017.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes >18 años de edad
2. Pacientes serología VIH + confirmado por Western Blot.
3. Pacientes que estén sometidos al TAAR.
4. Pacientes que hayan permanecido hospitalizados.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Mujeres embarazadas
2. Pacientes que hayan interrumpido el TAAR
3. Pacientes con datos incompletos en la historia clínica

VARIABLES

Nombre Variables	Definición de la variable	Tipo	Nivel de medición
Edad en años	Cuantitativa	Numérica	Años(En rango de cada 10 años)
Género	Cualitativa	Categórica	Masculino/ Femenino
Nivel de CD4	Cuantitativa	Numérica	>400 375-400 350-375 325-350 300-325 250-275 225-250 175-200 150-175 125-150 100-125 75-100 50-75 25 – 50 <25
Carga viral	Cuantitativa	Numérica	ALTA: <10.000 copias BAJA: >100.000 copias
Tipo de terapia TAAR	Cualitativa	Categórica	Tenofovir+emtricitabina+efavirenz Efavirenz+lamivudina+abacavir Tenofovir+emtricitabina+raltegravir, tenofovir+emtricitabina Raltegravir+zidovudina+lamivudina.
Tiempo de aparición del SRI	Cuantitativa	Numérica	< 1 mes 2-6 meses 7- 11meses >12 meses
Tipo de infección oportunista	Cualitativa	Categórica	Tuberculosis (variedades), toxoplasmosis, histoplasmosis, criptococosis, sarcoma de Kaposi.

RESULTADOS

El universo de nuestro estudio fue de 508 pacientes, de los cuales solo 49 cumplieron con los criterios de inclusión, 41 hombres (83,7%) y 8 mujeres (16,33%), con lo cual se comprobó el predominio del género masculino (Gráfico 1, Tabla 1,2). El rango de edad que con más frecuencia desarrolló el IRIS fue entre los 31 y 40 años con 20 pacientes (40,8%) y siendo más frecuente a los 39 años de edad, mientras que el rango de edad de menor frecuencia fueron los pacientes con > de 61 años con 2 pacientes (4,1%). (Gráfico 2, tabla 3).

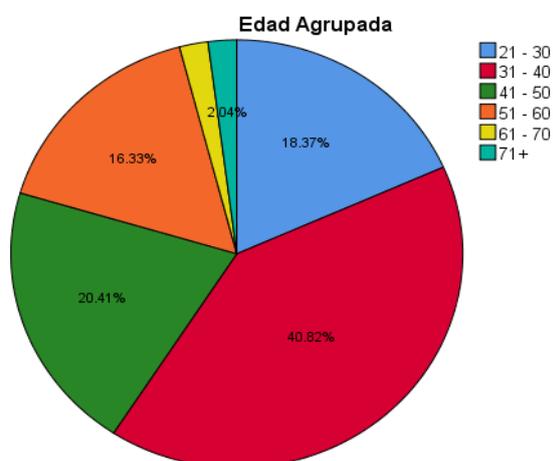


Gráfico 1. Número de pacientes con IRIS según la edad
Autores: Morán Herrera Lourdes Dianne, Villamar Alay Ricardo Xavier

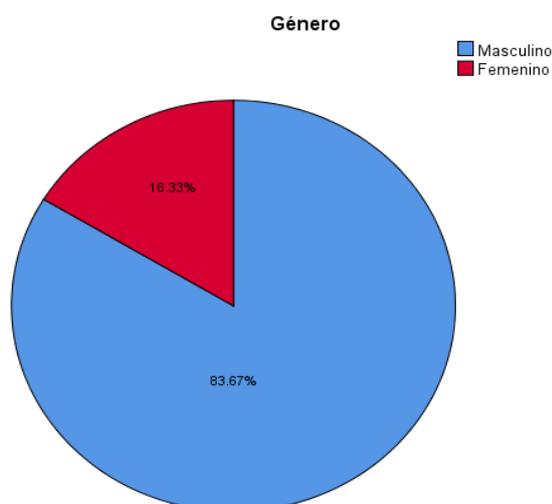


Gráfico 2. Porcentaje de pacientes con IRIS según el género
Autores: Morán Herrera Lourdes Dianne, Villamar Alay Ricardo Xavier

Edad Agrupada

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido	21 - 30	9	18.4	18.4
	31 - 40	20	40.8	59.2
	41 - 50	10	20.4	79.6
	51 - 60	8	16.3	95.9
	61 - 70	1	2.0	98.0
	71+	1	2.0	100.0
	Total	49	100.0	

Tabla 1. Porcentaje de pacientes con IRIS según la edad
Autores: Morán Herrera Lourdes Dianne, Villamar Alay Ricardo Xavier

Estadísticos

Edad

N	Válido	49
	Perdidos	0
Media		41.08
Mediana		39.00
Moda		39

Tabla 2. Media, moda y mediana
Autores: Morán Herrera Lourdes Dianne, Villamar Alay Ricardo Xavier

Género

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido	Masculino	41	83.7	83.7
	Femenino	8	16.3	100.0
	Total	49	100.0	

Tabla 3. Frecuencia y porcentaje de pacientes según el género
Autores: Morán Herrera Lourdes Dianne, Villamar Alay Ricardo Xavier

En cuanto a los marcadores de infección activa se analizaron básicamente dos parámetros que son los niveles de CD4 y la carga viral. En cuanto a los niveles de CD4 se evidenció que los pacientes con valores por debajo de 25 (24,5%) desarrollaron con mayor frecuencia el IRIS, mientras que por otro lado los pacientes con CD4 > 150 desarrollaron menor frecuencia el síndrome (2%). (Gráfico 3 y tabla 4,5). En el caso de la carga viral se pudo comprobar que la mayoría de pacientes (42 pacientes) que desarrolló el síndrome tenía una carga viral alta (85%). Demostrándose así que a bajos niveles de CD4 y a mayor replicación viral los pacientes tienen mayor predisposición de desarrollar el síndrome en cuestión. (Gráfico 4 y Tabla 6)

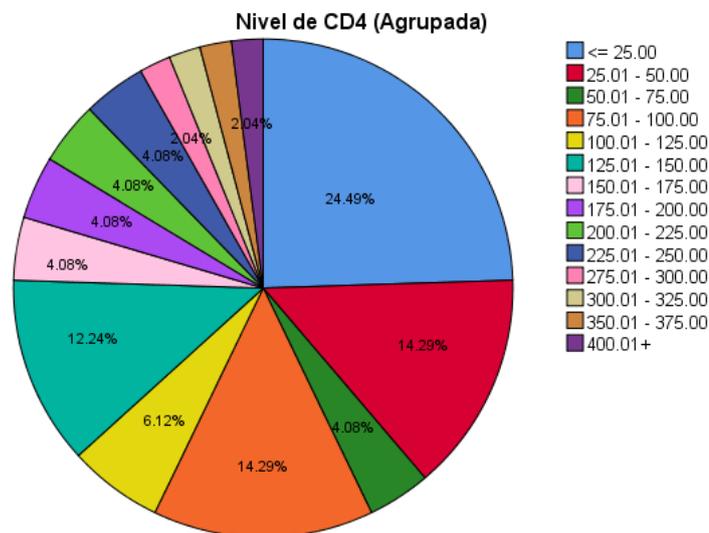


Gráfico 3. Porcentajes de los niveles de CD4
 Autores: Morán Herrera Lourdes Dianne, Villamar Alay Ricardo Xavier

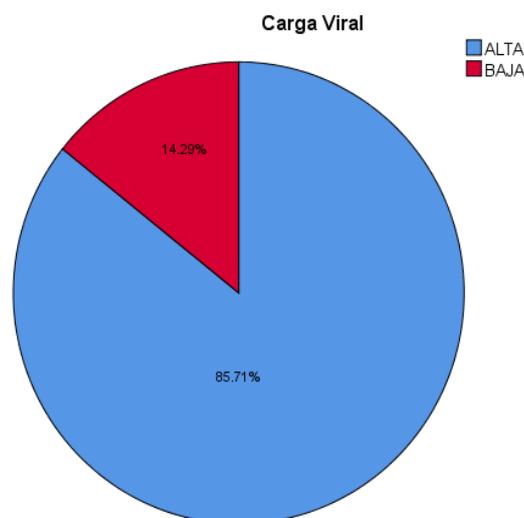


Gráfico 4. Porcentaje de carga viral en paciente con IRIS
 Autores: Morán Herrera Lourdes Dianne, Villamar Alay Ricardo Xavier

Nivel de CD4 (Agrupada)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido	<= 25.00	12	24.5	24.5
	25.01 - 50.00	7	14.3	38.8
	50.01 - 75.00	2	4.1	42.9
	75.01 - 100.00	7	14.3	57.1
	100.01 - 125.00	3	6.1	63.3
	125.01 - 150.00	6	12.2	75.5
	150.01 - 175.00	2	4.1	79.6
	175.01 - 200.00	2	4.1	83.7
	200.01 - 225.00	2	4.1	87.8
	225.01 - 250.00	2	4.1	91.8
	275.01 - 300.00	1	2.0	93.9
	300.01 - 325.00	1	2.0	95.9
	350.01 - 375.00	1	2.0	98.0
	400.01+	1	2.0	100.0
	Total		49	100.0

Tabla 4. Datos estadísticos de los niveles de CD4 en pacientes con IRIS
Autores: Morán Herrera Lourdes Dianne, Villamar Alay Ricardo Xavier

Estadísticos

Nivel de CD4

N	Válido	49
	Perdidos	0
Media		107.2978
Mediana		84.4200
Moda		13.00

Tabla 5. Media, mediana y moda
Autores: Morán Herrera Lourdes Dianne, Villamar Alay Ricardo Villamar

Carga Viral

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido	ALTA	42	85.7	85.7
	BAJA	7	14.3	100.0
	Total	49	100.0	

Tabla 6. Frecuencia y porcentaje de carga viral en pacientes con IRIS
Autores: Morán Herrera Lourdes Dianne, Villamar Alay Ricardo Villamar

Por su parte, se analizó el tipo de terapia antirretroviral, donde se evidenció que la terapia mayormente asociada fue el esquema de tenofovir + emtricitabina + efavirenz, ya que en 30 pacientes (61,2%) se presentó el síndrome. (Gráfico 5 y tabla 7). Otro de los factores que se estudió fue el tiempo de aparición del IRIS luego de haber iniciado la terapia antirretroviral, donde 21 pacientes lo que equivale al 42,9% presentaron manifestaciones entre los 6 primeros meses, pero siendo más frecuente durante el primer mes y por el contrario no es muy frecuente el IRIS de inicio tardío en nuestro medio ya que tan solo se presentó en 1 paciente (2%). (Gráfico 6 y tabla 8,9).

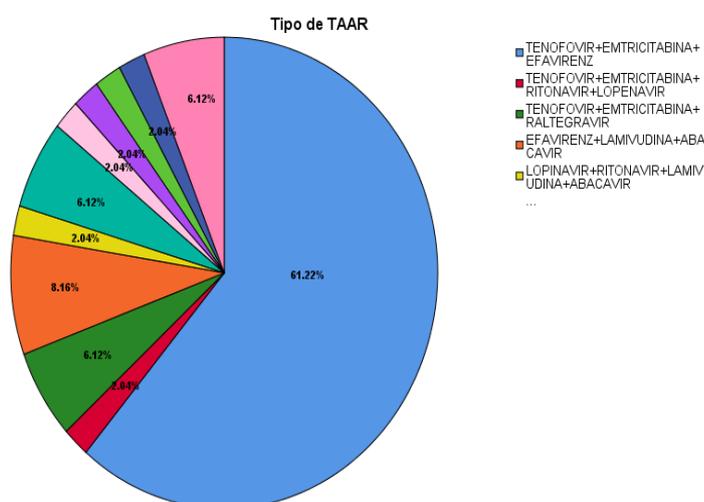


Gráfico 5. Porcentajes de los tipos de terapia antirretroviral
Autores: Morán Herrera Lourdes Dianne, Villamar Alay Ricardo Villamar

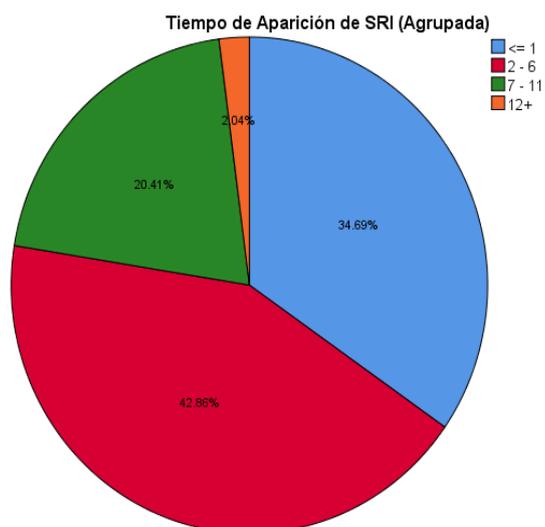


Gráfico 6. Porcentajes del tiempo en meses de aparición del IRIS
Autores: Morán Herrera Lourdes Dianne, Villamar Alay Ricardo Villamar

Tipo de TAAR

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido	TENOFOVIR+EMTRICITABINA+EFAVIRENZ	30	61.2	61.2
	TENOFOVIR+EMTRICITABINA+RITONAVIR+LOPINAVIR	1	2.0	63.3
	TENOFOVIR+EMTRICITABINA+RALTEGRAVIR	3	6.1	69.4
	EFAVIRENZ+LAMIVUDINA+ABACAVIR	4	8.2	77.6
	LOPINAVIR+RITONAVIR+LAMIVUDINA+ABACAVIR	1	2.0	79.6
	TENOFOVIR+EMTRICITABINA	3	6.1	85.7
	EFAVIRENZ+ZIDOVUDINA+LAMIVUDINA	1	2.0	87.8
	LAMIVUDINA+ABACAVIR+ EFAVIRENZ	1	2.0	89.8
	TDF/FTC/EV	1	2.0	91.8
	TENOFOVIR+EMTRICITABINA+EFV	1	2.0	93.9
	RALTEGRAVIR+ZIDOVUDINA+LAMIVUDINA	3	6.1	100.0
	Total	49	100.0	

Tabla 7. Tipos de terapia antirretroviral
Autores: Morán Herrera Lourdes Dianne, Villamar Alay Ricardo Xavier

Estadísticos

Tiempo de Aparición de SRI

N	Válido	49
	Perdidos	0
Media		3.84
Mediana		2.00
Moda		1

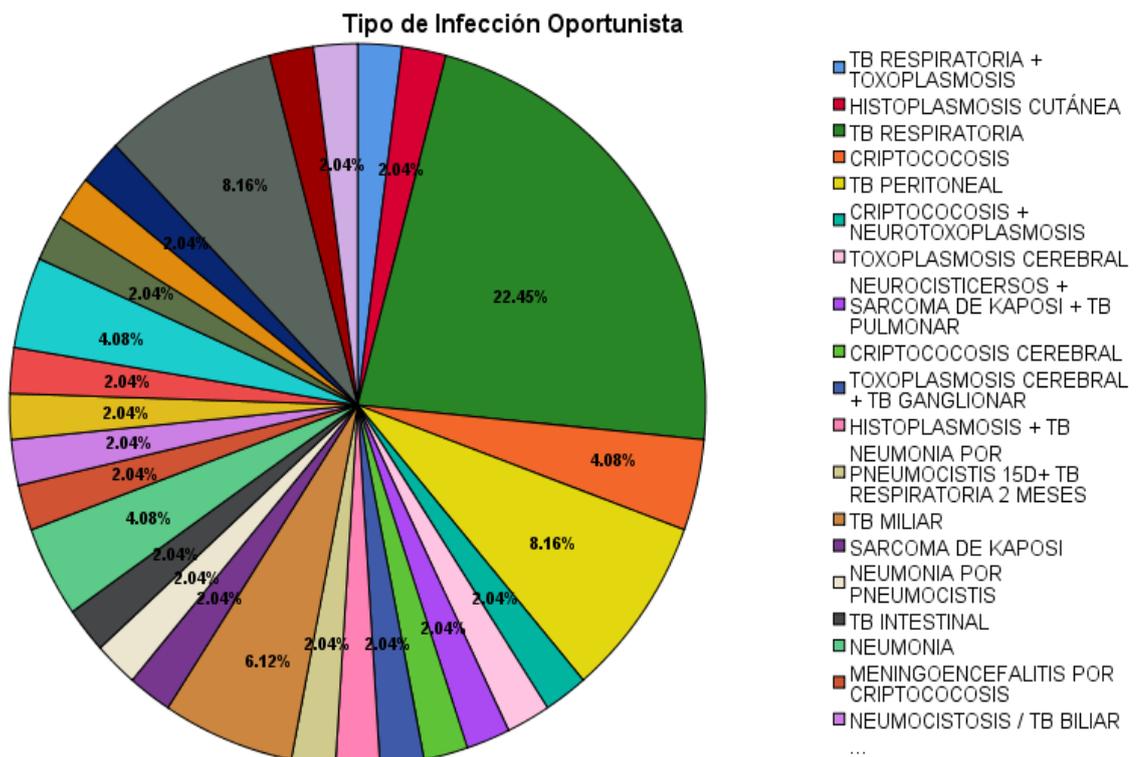
Tabla 8. Media, moda, mediana
Autores: Morán Herrera Lourdes Dianne, Villamar Alay Ricardo Xavier

Tiempo de Aparición de SRI (Agrupada)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido	<= 1	17	34.7	34.7
	2 - 6	21	42.9	77.6
	7 - 11	10	20.4	98.0
	12+	1	2.0	100.0
	Total	49	100.0	

Tabla 9. Frecuencia y porcentaje en meses de aparición del IRIS
Autores: Morán Herrera Lourdes Dianne, Villamar Alay Ricardo Xavier

Dentro de las infecciones oportunistas que se analizaron, se logró evidenciar que la tuberculosis de origen respiratoria fue la más frecuente, la cual se presentó en 11 pacientes equivalente a un 22,4% de nuestro estudio. Seguida de dos enfermedades más que son la toxoplasmosis y la tuberculosis peritoneal con 4 pacientes (8.2%). (Gráfico 7 y Tabla 10).



*Gráfico 7. Porcentaje de tipos de infecciones oportunistas
Autores: Morán Herrera Lourdes Dianne, Villamar Alay Ricardo Xavier*

Tipo de Infección Oportunista

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido	TB RESPIRATORIA + TOXOPLASMOSIS	1	2.0	2.0
	HISTOPLASMOSIS CUTÁNEA	1	2.0	4.1
	TB RESPIRATORIA	11	22.4	26.5
	CRIPTOCOCOSIS	2	4.1	30.6
	TB PERITONEAL	4	8.2	38.8
	CRIPTOCOCOSIS + NEUROTOXOPLASMOSIS	1	2.0	40.8
	TOXOPLASMOSIS CEREBRAL	1	2.0	42.9
	NEUROCISTICERCOSIS + SARCOMA DE KAPOSI + TB PULMONAR	1	2.0	44.9
	CRIPTOCOCOSIS CEREBRAL	1	2.0	46.9
	TOXOPLASMOSIS CEREBRAL + TB GANGLIONAR	1	2.0	49.0
	HISTOPLASMOSIS + TB	1	2.0	51.0
	NEUMONIA POR PNEUMOCISTIS 15D+ TB RESPIRATORIA 2 MESES	1	2.0	53.1
	TB MILIAR	3	6.1	59.2
	SARCOMA DE KAPOSI	1	2.0	61.2
	NEUMONIA POR PNEUMOCISTIS	1	2.0	63.3
	TB INTESTINAL	1	2.0	65.3
	NEUMONIA	2	4.1	69.4
	MENINGOENCEFALITIS POR CRIPTOCOCOSIS	1	2.0	71.4
	NEUMOCISTOSIS / TB BILIAR	1	2.0	73.5
	NEUMONIA BACTERIANA	1	2.0	75.5
	TB DISEMINADA	1	2.0	77.6
	TB GANGLIONAR	2	4.1	81.6
	TB PULMONAR	1	2.0	83.7
	TB CEREBAL	1	2.0	85.7
	TB RESPIRATORIA + SARCOMA DE KAPOSI	1	2.0	87.8
	TOXOPLASMOSIS	4	8.2	95.9
	NEUMONIA LOBAR POR PNEUMOCYSTIS JIROVECI	1	2.0	98.0
	HISTOPLASMOSIS	1	2.0	100.0
	Total	49	100.0	

Tabla 10. Frecuencia y porcentaje del tipo de infecciones oportunistas
Autores: Morán Herrera Lourdes Dianne, Villamar Alay Ricardo Xavier

Luego del análisis de las variables del tipo TAAR y el tipo de infección oportunista a través del conteo del software (SPS) nos permite afirmar que no existen diferencias entre el tipo de tratamiento recibido por los pacientes y la aparición de la infección oportunista, considerando que el valor de p obtenido por medio de la prueba de Chi-Cuadrado, es de 0.896, el cual, es mayor al 5% de la probabilidad de error. (Tabla 11)

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	241.220 ^a	270	.896
N de casos válidos	49		

a. 307 casillas (99.7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .02.

Tabla 11. Chi cuadrado de Pearson. Tipo de TAAR y Tipo de infección oportunista

Autores: Morán Herrera Lourdes Dianne, Villamar Alay Ricardo Xavier

DISCUSIÓN

En nuestro estudio pudimos comprobar que la mayor parte de los pacientes diagnosticados con VIH y que recibieron por primera vez TAAR eran individuos de mediana edad en un 8,20% de los casos tenían 39 años, al igual que en estudios realizados en Argentina en el cual establecían población joven entre 25-40 años para su desarrollo.(12) Asimismo, en cuanto al género más frecuentemente afectado por el IRIS fue el sexo masculino en una proporción de 83.7% de todos los pacientes estudiados, datos estadísticos que no han sido establecidos en la literatura médica revisada. Por su parte, la literatura indica que a niveles bajos de CD4 <50 y altas cargas de replicación viral aumentan las probabilidades de desarrollo del IRIS, aspecto que pudimos comprobar en nuestro estudio, puesto que, se pudo determinar en un 24.5% del total cuyos niveles de CD4 eran < 25 y con cargas virales altas en un 85.7%.

En lo referente a la terapia antirretroviral en nuestro estudio se pudo establecer que la aparición del IRIS se asocia con mayor frecuencia al uso de la triple terapia Tenofovir+Efavirenz+Emtricitabina, ya que en un 61,2% de los pacientes que la recibieron manifestaron el síndrome de reconstitución autoinmune, cabe destacar que en nuestro medio dichos fármacos son los de primera elección al momento de someter a un paciente a tratamiento así como también esto se debe a la disponibilidad del mismo en donde realizamos el estudio. El desarrollo del IRIS asociado a la terapia antes mencionada se contrapone a otros estudios realizados en Estados Unidos en los cuales mencionan como nivel de evidencia tipo A1a a la combinación de fármacos Dolutegravir, Abacavir o Lamivudina ya sean en monoterapia o a la combinación de Dolutegravir+ Tenofovir o Emtricitabina+Tenofovir y en el nivel AIII la terapia Raltegravir + Tenofovir o emtricitabina como esquemas terapéuticos propuestos de primera elección para manejar a los pacientes VIH positivo. (19)

Respecto al tiempo de aparición del IRIS en nuestro estudio, este tardó en manifestarse en 21 pacientes en un intervalo de tiempo entre 2 y 6 meses, lo que corresponde al 42.9% global, parámetro que es bastante similar al de

estudios realizados en Latinoamérica que establecen dicho periodo de tiempo en mayor frecuencia para el desarrollo del síndrome. (12)

Para concluir, en base a los datos analizados se establece que en nuestro entorno la infección oportunista que se asocia en la mayoría de los casos al síndrome de reconstitución autoinmune es la tuberculosis respiratoria, pues un aproximado de 22.40% de los pacientes estudiados padecieron de dicha afección; no obstante, según los artículos académicos revisados establecen a criptococosis y neumonia por *p.jirovecci* como las infecciones oportunistas más comunes en este tipo de pacientes. (10,12)

CONCLUSIONES

Como conclusión, en base al estudio analítico y estadístico realizado a partir de los datos obtenidos de las historias clínicas revisadas en el sistema AS400, se pudo determinar que el síndrome de reconstitución autoinmune es una entidad poco definida y reconocida con una prevalencia del 9.64%, presentándose en pacientes VIH positivo sometidos a terapia antirretroviral, principalmente asociado al esquema terapéutico de Tenofovir+ Emtricitabina+ Efavirenz (fármaco de elección en nuestro país) sobreañadido una infección oportunista que en la mayoría de los casos es una TB respiratoria con un tiempo de aparición de 1 mes en la mayoría de los casos. Si bien es cierto, el IRIS puede manifestarse en sus dos formas ya sea paradójico o enmascarado, esto es indistinto del sexo y edad, sin embargo, en nuestro medio si existe mayor predisposición para el género masculino. A través de la investigación realizada, también se logró determinar que dentro de los factores de riesgo para que el síndrome de reconstitución autoinmune se manifieste en dichos pacientes es fundamental que éstos tengan elevadas las cargas de replicación viral al momento de iniciar TAAR, así como también que los niveles de CD4 se encuentren por debajo de 25 para su posterior desarrollo, de tal modo que predispone a la aparición de infecciones oportunistas de novo.

RECOMENDACIONES

Si bien es cierto, el síndrome de reconstitución autoinmune no es tan frecuente en pacientes que reciben TAAR, en nuestra población sí existen casos reportados y por ende es importante para las entidades de salud pública conocer más acerca de éste, de su manejo y la forma en la cual se puede presentar. Por lo que este trabajo de investigación ayuda a darnos cuenta de que también existen casos de pacientes que desarrollan IRIS y no son reportados y encasillados como tal y simplemente se los maneja como una recaída por la inmunosupresión provocada por el VIH y no se toma en cuenta el TAAR, ni los demás parámetros. De tal modo que al haber más estudios realizados sobre el mismo se podría tener un mejor enfoque, un diagnóstico oportuno y que nos permita encasillar a estos pacientes como un síndrome de

reconstitución para un buen control y posterior tratamiento. Incluso nos ayuda en la prevención de pacientes que estén susceptibles al desarrollo del mismo lo cual se puede observar con un control estricto de niveles de CD4 y carga viral, que en muchos de los casos por falta de reactivos no se realiza con frecuencia.

BIBLIOGRAFÍAS

1. Walker NF, Scriven J, Meintjes G, Wilkinson RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. *HIV AIDS (Auckl)* [Internet]. 2015;7:49–64. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4334287&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
2. Bosamiya S. The immune reconstitution inflammatory syndrome. *Indian J Dermatol* [Internet]. 2011;56(5):476–9. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L362935984>
3. Zheng Y, Zhou H, He Y, Chen Z, He B, He M. The Immune Pathogenesis of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Associated with Highly Active Antiretroviral Therapy in AIDS. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2014;30(12):1197–202. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/aid.2014.0106>
4. Hidrón A, González Á. Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana y afecciones fúngicas. *Infectio* [Internet]. 2012;16(Supl 3):51–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0123939212700279>
5. Novak RM, Richardson JT, Buchacz K, Chmiel JS, Marcus D, Palella FJ, et al. HHS Public Access. 2015;26(July 2009):721–30.
6. Reyes-Corcho A, Bouza-Jiménez Y. Síndrome de reconstitución inmunológica asociado al virus de la inmunodeficiencia humana y sida. Estado del arte. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(2):110–21.
7. Lawn SD, Meintjes G. UKPMC Funders Group Pathogenesis and prevention of immune reconstitution disease during antiretroviral therapy. 2012;9(4):415–30.
8. Ravimohan S, Tamuhla N, Steenhoff AP, Letlhogile R, Nfanyana K, Bellamy SL, et al. Immunological profiling of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome and non-immune reconstitution inflammatory syndrome death in HIV-infected adults with pulmonary tuberculosis starting antiretroviral therapy: a prospective obse. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2015;15(4):429–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25672566%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4624391>
9. Tadokera R, Wilkinson KA, Meintjes GA, Skolimowska KH, Matthews K, Seldon R, et al. Role of the interleukin 10 family of cytokines in patients with immune reconstitution inflammatory syndrome associated with HIV infection and tuberculosis. *J Infect Dis*. 2013;207(7):1148–56.
10. Kirpich. HHS Public Access. 2016;48(0):923–30.
11. 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.

12. Belaustegui AS, Flagel S, Frydman A, Labato M, Myburg C, Risso J. Síndrome de reconstitución inmune en HIV y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. *Med*. 2014;74(2):130–2.
13. Meya DB, Manabe YC, Boulware DR, Janoff EN, Diseases I, Veterans D, et al. HHS Public Access. 2017;29(1):10–22.
14. Río SP, Rodríguez-hernandez A, Anguiano-landa L, Aguilar-portillo G, Zavala-trujillo I, Nava-zavala AH, et al. Case Report Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome and Cytomegalovirus Pneumonia Case Report : Highlights and Missing Links in Classification Criteria and Standardized Treatment. 2017;2017.
15. Lai RPJ, Meintjes G, Wilkinson RJ. HIV-1 tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Semin Immunopathol* [Internet]. 2016;38(2):185–98. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00281-015-0532-2>
16. Liu P, Dillingham R, McManus KA. Erratum: Hospital days attributable to immune reconstitution inflammatory syndrome in persons living with HIV before and after the 2012 DHHS HIV guidelines. [*AIDS Res Ther*. 14, (2017)(1)] DOI: 10.1186/s12981-017-0152-0. *AIDS Res Ther*. 2017;14(1):1–9.
17. Lozano F, Domingo P. Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(6):455–65.
18. Fernández-Sánchez M, Iglesias MC, Ablanado-Terrazas Y, Ormsby CE, Alvarado-De La Barrera C, Reyes-Terán G. Steroids are a risk factor for Kaposi's sarcoma-immune reconstitution inflammatory syndrome and mortality in HIV infection. *Aids*. 2016;30(6):909–14.
19. Volberding PA. HIV Treatment and Prevention: An Overview of Recommendations From the IAS-USA Antiretroviral Guidelines Panel. *Top Antivir Med* [Internet]. 2017;25(1):17–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28402930><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5677040>



DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Nosotros, **Morán Herrera Lourdes Dianne** con C.C: # **0924461858**, y **Villamar Alay Ricardo Xavier** con C.C: # **0803327766** autores del trabajo de titulación: “PREVALENCIA DEL SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNITARIA EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH SOMETIDOS A TERAPIA ANTIRETROVIRAL EN EL SERVICIO DE INFECTOLOGIA DEL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO DE SEPTIEMBRE DE 2013 A SEPTIEMBRE DE 2017” previo a la obtención del título de MÉDICO en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 4 de Septiembre de 2018

f. _____
MORÁN HERRERA LOURDES DIANNE
C.C.: 0924461858

f. _____
VILLAMAR ALAY RICARDO XAVIER
C.C.: 0803327766



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TEMA Y SUBTEMA:	"Prevalencia del Síndrome de Reconstitución Inmunitaria en pacientes infectados por VIH sometidos a terapia antiretroviral en el servicio de Infectología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo de Septiembre de 2013 a Septiembre de 2017"		
AUTOR(ES)	MORÁN HERRERA LOURDES DIANNE VILLAMAR ALAY RICARDO XAVIER		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	ALTAMIRANO VERGARA MARIA GABRIELA		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Facultad de Ciencias Médicas		
CARRERA:	Medicina		
TÍTULO OBTENIDO:	Médico		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	4 de Septiembre de 2018	No. DE PÁGINAS:	50
ÁREAS TEMÁTICAS:	Infectología, Medicina Interna, Inmunología		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	VIH, IRIS, TAAR, infección oportunista (IO), tuberculosis (TB), CD4+/-		
<p>Introducción: El síndrome de reconstitución inmunitaria (IRIS) se produce como consecuencia clínica a la restauración de la respuesta inmunológica rápida inducida por la terapia antirretroviral. Su incidencia y prevalencia está poco precisada y además es muy variable de acuerdo a los estudios que se han realizado a nivel mundial. Objetivo: Estimar la prevalencia del síndrome de reconstitución inmunitaria en pacientes infectados por VIH sometidos a terapia antiretroviral en el Servicio de Infectología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo de Septiembre de 2013 a Septiembre de 2017. Metodología: Se realizó un estudio de prevalencia o de corte transversal y descriptivo. En el cual se recogieron los datos de las historias clínicas a través del sistema AS400 de los pacientes diagnosticados con VIH/SIDA que recibieron tratamiento antirretroviral en el Servicio de Infectología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo de Septiembre de 2013 a Septiembre 2017 Resultados: El universo de nuestro estudio fue de 508 pacientes, de los cuales solo 49 cumplieron con los criterios de inclusión, 41 hombres (83,7%) y 8 mujeres (16,33). Los pacientes con niveles de CD4 por debajo de 25 (24,5%) desarrollaron con mayor frecuencia IRIS y 42 pacientes tenían una carga viral alta (85%). La terapia más frecuente fue tenofovir + emtricitabina + efavirenz, en 30 pacientes (61,2%). La tuberculosis respiratoria fue la más frecuente, en 11 pacientes (22,4%). Conclusiones: El IRIS tiene una prevalencia del 9.64% y se presenta con más frecuencia en pacientes de sexo masculino, generalmente la sintomatología aparece 1 mes luego de haber iniciado el TAAR, con niveles muy bajos de CD4 y una carga viral alta y la IO más frecuente es la TB respiratoria asociado preferentemente con el esquema de Tenofovir+ Emtricitabina+ Efavirenz.</p>			
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: 0993835487 0959243047	E-mail: luly62093@hotmail.com ricardo_xavier-20@hotmail.com	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::	Nombre: Vásquez Cedeño Diego Antonio Teléfono: +59398274221 E-mail: diego.vasquez@cu.ucsg.edu.ec		
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA			
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):			
Nº. DE CLASIFICACIÓN:			
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):			