

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE HOLGUÍN
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO
"VLADIMIR ILICH LENIN"



Título: Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en pacientes con VIH. Hospital General Universitario "Vladimir Ilich Lenin". 2017-2020

Autor: Dr.: Luís Hernández Rodríguez
Residente de 3er año de Medicina Interna.

Tutor: Dr. C. Juan Bruno Ruíz Nápoles

Doctor en Ciencias Pedagógicas
Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna.
Profesor Titular

TRABAJO DE TERMINACIÓN DE RESIDENCIA PARA OPTAR POR EL TÍTULO
DE ESPECIALISTA DE PRIMER GRADO EN MEDICINA INTERNA

HOLGUÍN, 2021

PENSAMIENTO

“Los progresos de la medicina son gigantescos. Ya no estamos seguros de nuestra propia muerte.”

Hermann Kesten

DEDICATORIA

- A mis profesores, por regalarme sus experiencias y sabidurías
- A nuestra Revolución y a nuestro siempre eterno Comandante por permitirme ser un médico más de su gran ejército.

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han contribuido con su apoyo generoso a la materialización de este anhelado sueño. Por lo tanto, con humildad y gratitud reconozco mi deuda con:

- La Revolución, por allanar el camino para la superación constante de tantos profesionales.
- Mis padres, por darme la vida y ofrecerme siempre los mejores consejos. Gracias por ser un pilar y ejemplo de fortaleza; sin esa ayuda incondicional no hubiera sido posible concretar estos resultados. Esto también se lo debo a ellos.
- Mi familia en general. Gracias por estar ahí para mí, apoyándome y transmitiéndome confianza. Estoy en deuda con ustedes.
- Mis profesores de la especialidad en Medicina Interna, quienes me brindaron sus conocimientos y colaboración en aspectos relacionados con el tema. Gracias por contribuir a mi formación en el plano profesional y personal.
- Mis pacientes y personal de salud implicado en la investigación; así como, por contribuir a su viabilización.
- Mis compañeros(as) de residencia, por compartir juntos tantos buenos y malos momentos. Gracias por ayudarnos a no desistir y darnos aliento en cada momento difícil.

ETERNAMENTE AGRADECIDO.

RESUMEN

Se realizó un estudio serie de casos con el objetivo de describir el síndrome de reconstitución inmune en pacientes con VIH en el Hospital General Universitario "Vladimir Ilich Lenin". 2017-2020. El universo se constituyó por 76 y mediante un muestreo aleatorio simple se conformó la muestra integrada por 45 pacientes con diagnóstico confirmado de síndrome de reconstitución inmune, una vez cumplido los criterios de inclusión, de exclusión y de salida; previo consentimiento informado. Los resultados mostraron 51,11 % de pacientes entre 27-35 años, 44,44 % blancos, 86,64 % con carga viral baja, 80 % de los casos estaban inmunodeprimidos y 48, 88% tenía menos de un mes de evolución de la entidad, el 40 % presentaron tuberculosis pulmonar en cualquiera de sus variantes y en 86,66 % de los pacientes se trató la infección o la enfermedad oportunista. Se concluyó que el comportamiento del Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en pacientes con VIH en el Hospital "Vladimir Ilich Lenin" de la provincia Holguín es similar al resto del país y a otros lugares del mundo, predominio en el sexo masculino y edades entre 27- 35 años, blancos, con estado avanzado de inmunosupresión, carga viral baja y menos de un mes de evolución de la enfermedad, con las diferentes variedades de tuberculosis y el tratamiento de las infecciones o enfermedades oportunistas.

Descriptor: VIH, SIDA, SIRI, tratamiento antirretroviral.

ABSTRACT

A case series study was carried out with the objective of describing the immune reconstitution syndrome in patients with HIV at the "Vladimir Ilich Lenin" University General Hospital. 2017-2020. The universe consisted of 76 and by means of a simple random sampling, the sample was made up of 45 patients with a confirmed diagnosis of immune reconstitution syndrome, once the inclusion, exclusion and exit criteria had been met; prior informed consent. The results showed 51.11% of patients between 27-35 years, 44.44% white, 86.64% with low viral load, 80% of the cases were immunosuppressed and 48, 88% had less than a month of evolution of In the entity, 40% had pulmonary tuberculosis in any of its variants and in 86.66% of the patients the infection or opportunistic disease was treated. It was concluded that the behavior of the Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV patients at the "Vladimir Ilich Lenin" Hospital in Holguín province is similar to the rest of the country and other parts of the world, predominantly in males and ages between 27-35 years, white, with an advanced state of immunosuppression, low viral load and less than a month of evolution of the disease, with the different varieties of tuberculosis and the treatment of infections or opportunistic diseases.

Descriptors: HIV, AIDS, IRIS, antiretroviral treatment.

Nº.	ÍNDICE	Pág.
1.	Resumen	-
2.	Introducción	1
3.	Objetivos	5
4.	Marco teórico	6
5.	Diseño metodológico	14
6.	Análisis y discusión de los resultados	21
7.	Conclusiones	32
8.	Recomendaciones	33
9.	Referencias bibliográficas	34
10.	Anexos	-

INTRODUCCIÓN

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) es un síndrome clínico que se ha descrito en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) después del inicio de la terapia antirretroviral (TAR) como consecuencia de una supresión viral y aumento en el número de células T CD4+ medible.¹

Se caracteriza por empeoramiento de una infección oportunista subyacente a pesar del tratamiento (respuesta paradójica) o aparición de una infección oportunista que previamente estaba enmascarada. Este empeoramiento en la salud de los pacientes está relacionado con la capacidad que adquiere el sistema inmune, después de la TAR, para producir una reacción inflamatoria vigorosa contra diversos patógenos.²

El SIRI se ha convertido en una importante complicación después del inicio de la TAR, asociado con una considerable morbilidad y mortalidad, sobre todo en pacientes que comienzan el tratamiento y tienen una severa inmunosupresión. Aunque hay una considerable heterogeneidad clínica y fisiopatológica, las características clave incluyen: deterioro clínico en las primeras semanas o meses de tratamiento antirretroviral, con evidencia de inmunopatología tisular y en ocasiones respuesta inflamatoria sistémica.³

Este síndrome, se reportó por primera vez a mediados de los 90, cuando la TAR estuvo disponible para los pacientes con VIH, la primera serie de casos se reportó por French y cols, sobre pacientes seropositivos infectados con *Mycobacterium avium intracellulare*, quienes posterior a la administración de zidovudina presentaron fiebre y linfadenitis y sin mycobacteremia, además en ellos se reportó una conversión en los resultados de la prueba PPD posterior a la administración de zidovudina, lo que refleja el pase de un estado de anergia por disminución en la cantidad de células T a una respuesta completa mediada por células T.⁴

Posteriormente, estos cuadros han sido reportados igualmente en otras patologías del SIDA, siempre asociados a la triterapia y en otras condiciones, como esclerosis múltiple.^{5, 6}

El promedio de tiempo en que ocurre el SIRI es posterior al inicio de la TAR (primeras 2 semanas) y hasta 12 semanas después; el 65% de los eventos ocurren en los 3 meses posteriores a la iniciación de la terapia y especialmente en las primeras semanas después del inicio de la TAR. La incidencia de SIRI en pacientes que recién empiezan con la TAR no está bien definida ya que hay diversidad en las cifras reportadas por diferentes autores y varían de <10% a >50%.⁷

En los pacientes infectados con el VIH luego del inicio de la TAR, este síndrome provoca un empeoramiento paradójico de un proceso infeccioso oportunista previamente diagnosticado, que persiste durante o luego del tratamiento (SIRI paradójico) o por patógenos viables de una infección no diagnosticada (SIRI enmascarado)⁸

Las infecciones más frecuentes asociadas al SIRI son las producidas por Mycobacterium tuberculosis, M avium complex, herpes virus, Criptococcus neoformans, virus de la hepatitis B, citomegalovirus, virus JC y, con menor frecuencia Pneumocystis Jiroveci; puede presentarse en las infecciones anteriormente descritas, o en procesos no infecciosos como enfermedades inmunológicas (artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Graves), sarcoidosis o tumores como linfomas.^{8, 9}

Hay casos descritos de asociación con tumores (ej. sarcoma de Kaposi) e incluso con otras patologías como: tirotoxicosis, tiroiditis autoinmune, foliculitis eosinófila, enfermedad de Castelman. Aún continúan apareciendo nuevas etiologías y extendiendo el espectro clínico del síndrome.¹⁰

Un metaanálisis que incluyó 13,103 pacientes con VIH provenientes de 54 estudios de cohorte distintos, estimó que la incidencia de SIRS fue de 16.1% y la mortalidad fue de 4.5% . Si bien la mortalidad asociada a SIRS es relativamente poco común, una alta morbilidad, juega una considerable carga en el sistema de salud.¹¹

Las tasas de morbilidad y mortalidad varían de acuerdo con el patógeno y los órganos implicados, el tratamiento de SIRS es un desafío enorme y se requiere más investigación para el diagnóstico oportuno y manejo efectivo de esta condición.¹¹

La incidencia del SIRS en la literatura médica se basa en estudios retrospectivos y varía entre el 10 y el 25%. Suele aparecer en pacientes gravemente inmunodeprimidos ($CD4 < 50 \text{ cél./}\mu\text{l}$). Comienza generalmente entre 2 y 8 semanas tras el inicio de la terapia antiretroviral y se caracteriza por un empeoramiento clínico paradójico a pesar una mejoría de los marcadores de evolución de la infección por VIH 1, 2 . Está descrito desde los 4 hasta los 186 días postterapia 1 y presenta una mortalidad del 4,5% ¹²

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 TAR y estaban infectados por M.tuberculosis, M. avium-intracellulare o Cryptococcus neoformans.¹¹

En el Reino Unido, Ratman et al reportaron la enfermedad en el 22,7% de los pacientes, De acuerdo con la literatura alrededor de 25% a 35% de los pacientes con infección por VIH que inician terapia TAR desarrollan un síndrome inflamatorio, de reconstitución inmunológica el cual se presenta en la mayoría de los casos en los primeros 60 días de tratamiento¹²

En un estudio retrospectivo de los departamentos de medicina genitourinaria y VIH de un grupo de hospitales londinenses, aproximadamente un cuarto de los pacientes que iniciaron TAR presentaron SIRS^{13, 14}

En Cuba se describió en el 14,3% de un cohorte de enfermos con enfermedad avanzada por VIH y con Tuberculosis tratados con TAR .¹⁵

A nivel nacional el VIH es una de las patologías de constante vigilancia por su impacto socio-sanitario y los casos son diagnosticados y seguidos a fin de establecer un tratamiento personalizado en cada área de salud desde la atención primaria hasta la secundaria de salud.

Considerando que el SIRS es aún una complicación frecuente en los pacientes con este diagnóstico que inician el tratamiento antirretroviral de gran alcance en nuestro medio y siendo esta una entidad de impacto muy negativo en esta población como consecuencia de la morbilidad asociada y el costo sanitario y social que ello implica y en la bibliografía especializada se encuentran pocas evidencias sobre el comportamiento del mismo, el autor se motivó para realizar la siguiente investigación planteándose el siguiente **problema científico**: ¿Cuál es el comportamiento del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en pacientes con VIH atendidos en sala de infeccioso del Hospital General Universitario "Vladimir Ilich Lenin".2017-2020?

OBJETIVOS

General:

1. Determinar el comportamiento del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en pacientes con VIH atendida en sala de infeccioso del Hospital General Universitario "Vladimir Ilich Lenin".2017-2020

Específicos:

1. Caracterizar a los pacientes de la serie estudiada según las variables sociodemográficas siguientes: grupo de edad, sexo y raza.
2. Describir las principales características del SIRI en cuanto a:
 - Factores de riesgo asociados al desarrollo del mismo.
 - Infecciones oportunistas mayormente asociadas a su desarrollo.
 - Carga viral.
 - Tiempo de aparición.
 - Tipo de terapia más frecuente asociado al síndrome.

MARCO TEÓRICO

Antecedentes históricos

El descubrimiento de la terapia TAR contra el virus del VIH ha mejorado la perspectiva para los pacientes infectados. Desde su introducción, disminuyó la incidencia de infecciones oportunistas asociada a descenso de la tasa de mortalidad. El fundamento para explicar esta mejoría parece resultar de la recuperación parcial del sistema inmune del hospedador. La supresión de la replicación viral por la terapia antirretroviral consigue el resurgimiento de las células efectoras del sistema inmune, las cuales otorgan una vital protección contra los patógenos oportunistas.¹⁷

El restablecimiento inmunitario, o la inversión del declive inmunitario causado por el VIH, es uno de los objetivos principales del TAR. Esta recuperación requiere una elevación de los linfocitos CD4 funcionales para dirigir la respuesta inmunitaria contra patógenos como el VIH, lo cual permite la supresión de la carga viral y otros resultados beneficiosos.¹⁸

Además, en algunos sujetos, la recuperación inmunitaria puede desencadenar una reacción inflamatoria poco tiempo después de iniciar la terapia antirretroviral y mostrar signos de mejoría inmunológica. Este conjunto de síntomas, conocido como síndrome de reconstitución inmune (SRI) o síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI), a menudo se asemeja a una enfermedad definitoria del SIDA o a otras afecciones comunes entre los sujetos con el VIH. Aunque en la mayor parte de los casos los síntomas del SIRI remiten al cabo de unas semanas, el síndrome puede tener manifestaciones graves o confundirse con una progresión de la enfermedad, por lo que es preciso diagnosticarlo y tratarlo adecuadamente.^{19, 20}

Epidemiología

El SIRI también se presenta en los pacientes pre tratados con TARGA, incluso aquellos con resistencia preexistente o fracaso al TARGA, que posteriormente responden a un determinado esquema de TAR, por el mismo mecanismo²¹

A pesar de las numerosas descripciones de causas infecciosas y no infecciosas del SIRI, la incidencia global del propio síndrome permanece aún desconocida. En un estudio retrospectivo grande realizado en Australia, reportó que el 25% (33/132) del total de pacientes que iniciaron TAR, presentaron uno o más episodios de enfermedades relacionadas al SIRI.²²

Otro estudio prospectivo en Tailandia reporta que 60 pacientes tratados por meningitis criptocócica iniciaron TAR con conteos celulares CD4 entre 0 y 147 céls/ml. En 14 pacientes (23%) ocurrieron infecciones oportunistas. Esto se observó entre 4 a 32 semanas (promedio 16) post inicio de TARGA y estuvo asociado a aumento del conteo CD4. Hubieron dos muertes y las enfermedades asociadas fueron infecciones por *Mycobacterium tuberculosis*, MAC, *Cryptococcus neoformans*, *Toxoplasma gondii*, virus varicela zoster y virus herpes simple.²³

Patogénesis

El intervalo de tiempo entre el inicio de TAR y el SIRI es muy variable con un rango menor de una semana hasta 1 año, con ocurrencia de la mayoría de eventos dentro de las primeras 8 semanas luego del inicio de TAR, sin embargo algunos autores reportan casos de SIRI después del año ^{23, 24} .

Este SIRI agruparía a tres tipos de fenómenos diferentes²³⁻²⁵:

1. Presentación clínica de infecciones oportunistas previamente silentes.
2. Agravamiento clínico de enfermedades ya conocidas que estaban controladas o estabilizadas.
3. Manifestaciones clínicas distintas o poco habituales de algunas enfermedades.

A pesar de las numerosas descripciones de las manifestaciones de SIRI, su patogénesis permanece aún incierta. Bajo este síndrome se agrupan circunstancias y fenómenos diferentes que pueden ser secundarios a mecanismos patogénicos

distintos y que tienen en común su relación temporal con el inicio del TAR.²³

Las teorías actuales acerca de la patogénesis del síndrome involucran una combinación de carga antigénica subyacente, el grado de restauración inmune después de iniciar TAR, y la susceptibilidad genética del huésped. Estos mecanismos patogénicos pueden actuar recíprocamente y probablemente puede depender de la carga subyacente del agente infeccioso o no infeccioso.²³⁻²⁶

Las células T efectoras secretoras de citocinas juegan un papel importante en la mediación de la respuesta inmune a antígenos propios y foráneos. Las células Th2, inhiben el desarrollo y la función de las células Th1. Durante las infecciones retrovirales, las infecciones oportunistas son usuales posterior al inicio de terapia antirretroviral. Las concentraciones de ARN del VIH disminuyen y la recuperación de las células efectoras inmunes sobreviene después del inicio de la terapia antirretroviral. El desarrollo de SRI se ha propuesto que ocurra en esta etapa de la inmunidad, y este tiempo es consistente con la aparición clínica habitual de SRI dentro de los 2 meses de la iniciación de la terapia antirretroviral.²⁵⁻²⁷

Dentro de la primera semana de iniciado el TAR, se describe una reducción importante de la carga viral que es acompañada de un incremento significativo en el número de células CD4. Luego que la replicación viral es bloqueada se suele observar un incremento bifásico en el número de células T CD4 circulantes. En la primera fase, se produce una redistribución del tejido linfoide y en la segunda fase, se observa el incremento de las células CD4.^{5,27}

En el desarrollo del SRI parecen intervenir diferentes factores, que incluyen:

- a) La reconstitución en el número y función de las células de la respuesta inmune
- b) Redistribución de los LT; c) un defecto en la función reguladora de estas células
- d) Cambios en el perfil de los LT ayuda dores (Th, en inglés T helper)
- e) La carga microbiana del agente asociado al desarrollo del síndrome
- f) Susceptibilidad genética del hospedero.^{26, 27}

En el caso de la inflamación exagerada y no controlada observada en el SIRI, este proceso parece estar mediado por un desequilibrio entre la respuesta inflamatoria y antiinflamatoria, en donde la respuesta antiinflamatoria es demasiado débil para contrarrestar el efecto ejercido por las células Th1 y Th17.

En presencia del 95% de adherencia, la TAR induce reducción mayor del 90% de la carga vírica plasmática (CVP) en las primeras semanas. Esto se traduce en cambios significativos en el recuento, el fenotipo y la función de los linfocitos TCD4+ (LTCD4+).²³⁻²⁷

Enfermedades asociadas al SIRI y cuadro clínico:

- SIRI por *Mycobacterium tuberculosis*:

El *Mycobacterium tuberculosis* está entre los patógeno frecuentemente reportados asociados con el SIRI. Se presenta como una “respuesta paradójica” que se caracteriza por el empeoramiento de los síntomas atribuibles a una tuberculosis (TB) ya diagnosticada a pesar de un tratamiento correcto, una vez iniciado el TAR o se presenta como reactivación (“desenmascaramiento”) de la infección de una tuberculosis latente.²³

El periodo más corto, ideal o adecuado, entre el inicio del tratamiento para TB y el inicio del TAR está en debate. Mientras algunos investigadores no han encontrado ninguna diferencia en el tiempo de la terapia de TB y el inicio del TAR entre pacientes con SIRI y sin SIRI, otros han informado diferencias significativas entre estos grupos, en general, el SIRI ocurrió en pacientes que comenzaron el TAR dentro de los dos meses de la terapia para TB.²³⁻²⁵

Con el incremento de la disponibilidad del TAR en países endémicos de TB, por el reporte de casos de SIRI relacionado a TB que afecta el SNC se puede presumir que estos casos pueden aumentar. Las manifestaciones clínicas de la TB relacionada al SIRI son muy variables, siendo las más comunes, fiebre sin foco, linfadenopatías y empeoramiento los síntomas respiratorios.²⁵

Los desórdenes pulmonares, como nuevos infiltrados pulmonares, linfadenopatías del mediastino, y las efusiones pleurales también son comunes, las presentaciones extrapulmonares también son posibles, como la tuberculosis diseminada asociado a falla renal aguda , respuestas inflamatorias sistémicas , aparición de abscesos y

tuberculomas cerebrales.²⁵⁻²⁷

La TB pulmonar relacionado al SRI puede diagnosticarse por el empeoramiento en las radiografías de tórax, sobre todo si las radiografías antiguas están disponibles para su comparación. Otros síntomas inespecíficos incluyen fiebre persistente, pérdida de peso, y empeoramiento de los síntomas respiratorios. La TB abdominal asociada al SRI se puede presentar con dolor abdominal inespecífico e ictericia obstructiva. El diagnóstico es clínico y de exclusión, debiéndose descartar otras causas de fiebre, mala adherencia al tratamiento y resistencia a tuberculostáticos.^{26,}

²⁷

- SRI por Citomegalovirus.

Como factores asociados con un riesgo reducido de desarrollar uveítis por “recuperación inmunológica se incluye al sexo masculino, el uso de TAR, conteos altos de células CD4, y la afectación del polo retinal posterior; mientras que el uso previo de inyecciones intravítreo de cidofovir, lesiones retíneas grandes, y la recuperación inmune adecuada al TAR estaba asociado a un riesgo aumentado.²⁸

Además de la retinitis clásica por CMV, el TAR llevó a nuevas manifestaciones clínicas de la infección, presentándose dos respuestas diferentes: retinitis o uveítis, en pacientes previamente diagnosticados con retinitis por CMV relacionado al SIDA y que estaba inactivo.^{28, 29}

La clínica se caracteriza por visión de "moscas volantes", visión borrosa, pérdida de agudeza visual, a veces intensa, y ausencia de enrojecimiento o dolor ocular. En casos complicados se han descrito formación de membranas epirretinianas, edema macular y neovascularización del nervio óptico. No son habituales las sinequias del iris. Las manifestaciones inflamatorias de la infección por CMV no se limitan solo a la afectación ocular, también pueden afectar a otros órganos, produciendo colitis, pancreatitis o inflamación submandibular.²⁹

SRI por Herpes zoster:

Con la introducción de los inhibidores de proteasa, se incrementaron las proporciones Herpes zoster en los pacientes infectados con HIV. Dos estudios que compararon a los pacientes que recibían TARGA con aquellos que no recibían TAR se reportó que había un aumento de la incidencia de casos de Herpes zoster, estimándose en 6.2–9.0 casos por 100 persona-años, es decir tres a cinco veces más que las observadas en la era pre-TAR.^{30, 31}

- SIRS por *Cryptococcus neoformans*:

La incidencia exacta de al SIRS asociado al *C. neoformans* es desconocido. Su reporte es infrecuente en las cohortes globales del SIRS, y muchos casos aparecen solo como reportes de casos. La mayoría de casos de SIRS por *C. neoformans* representa reactivación de casos previamente tratados sugiriéndose una reacción inmunológica a la enfermedad tratada incompletamente o a los antígenos residuales. La mayoría de casos relacionados al SIRS se presenta como meningitis.³²

La meningitis por *C. neoformans* relacionado a SIRS ocurre entre siete días a diez meses después de la iniciación de TAR, presentándose mayormente (49%) dentro de las cuatro semanas de iniciar el mismo.^{32, 33}

- SIRS por virus de la hepatitis B y C.

Evaluar si el empeoramiento de una hepatopatía crónica por virus B o C es secundario a SIRS es muy complejo, ya que resulta extremadamente difícil distinguir esta entidad de otras posibles, causadas por las hepatitis tóxicas por fármacos o eventos derivados de la propia historia natural de la enfermedad. Hay experiencia clínica y estudios clínicos e histológicos que señalan que el SIRS puede ser responsable de reagudización de una hepatopatía tras el inicio del TAR fundamentalmente asociada al aumento de linfocitos T CD8.³⁴

- Otras enfermedades relacionados al SIRS:

Hay varios estudios de casos en la actualidad. Éstos incluyen a la Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, la toxoplasmosis cerebral, leishmaniosis visceral, Sarcoma de Kaposi. También se ha reportado aumento de problemas dermatológicos, como una exacerbación de una foliculitis previa o de una enfermedad de la piel. Incluso hay reportes de parvovirus y de lepra, histoplasmosis, estrongilidiosis y

otras parasitosis, Molluscum contagiosum, sinusitis.³⁵

Otras etiologías no infecciosas incluyen enfermedades autoinmunes, como la enfermedad de Graves, la artritis reumatoidea, el lupus eritematoso sistémico, síndrome de Reiter, el síndrome de Guillain-Barré y la sarcoidosis.³⁵

Tratamiento del SIRI

- Consideraciones generales.

Un reconocimiento oportuno de los pacientes con alto riesgo de desarrollar esta enfermedad y un adecuado manejo sobre cuándo iniciar la TAR en cada caso específico, es quizá la única forma de prevenir el desarrollo del SIRI

La Organización Mundial de la Salud ha emitido las siguientes recomendaciones generales:

- a) Continuar con la terapia antirretroviral.
- b) Tratar las infecciones oportunistas.
- c) Recordar que la mayoría de los síntomas del SIRI se resuelven espontáneamente en el transcurso de unas semanas, pero si las reacciones son graves o ponen en peligro la vida, puede requerirse el uso de ciclos cortos con corticosteroides para suprimir las reacciones inflamatorias exageradas.
- d) Emplear prednisona a dosis de 0,5-1 mg/kg/día por 5 a 10 días². La severidad dictará la necesidad de tratar de controlar la inflamación con el uso de esteroides o antiinflamatorios no esteroideos; rara vez será necesario suspender la TAR.³⁶⁻³⁸

- Tratamiento específico:

Se limitará al tratamiento particular de cada germen.

Pronóstico

El manejo apropiado así como pronóstico de SIRS requiere el reconocimiento de la condición y exclusión de diagnósticos diferenciales, particularmente infecciones oportunistas y resistencia farmacológica. Debido a la heterogeneidad de SIRS en términos de infección adyacente su presentación clínica y severidad, el manejo necesita ser individualizado. Existe evidencia mediante ensayos controlados aleatorios que la administración de prednisona reduce la morbilidad y mejora los síntomas en la TB.³⁸

Paradójica, la mayoría de los médicos usan corticosteroides para las formas fúngicas e infección por micobacterias que ponen en peligro la vida de los pacientes. Generalmente los corticosteroides suelen evitarse en las formas virales de SIRS. La terapia antirretroviral debe ser suspendida sólo si el SIRS pone en riesgo inminente la vida del paciente.³⁸

En la mayoría de los pacientes con SIRS, el curso es autolimitado, la mortalidad asociada es relativamente poco común, sin embargo una alta morbilidad asociada juega un papel muy importante en los sistemas de salud. Las tasas de mortalidad y morbilidad varían acorde al patógeno y órganos involucrados. El SIRS en el entorno de infecciones oportunistas que involucran al sistema nervioso central (SNC) tiene altas tasas de mortalidad.³⁸

La respuesta inmune aumentada en un espacio relativamente cerrado lleva a desarrollar presiones intracraneales elevadas, con daño potencialmente irreversible, incrementando así las tasas de mortalidad y morbilidad. Por otro lado la afectación de otros órganos, como es el caso de afectación pulmonar por TB•SIRS la mortalidad es baja.³⁹

DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de investigación:

Se realizó un estudio serie de casos para describir el comportamiento del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en pacientes con VIH en el Hospital General Universitario "Vladimir Ilich Lenin" entre 2017-2020 bajo los principios éticos y jurídicos básicos: *el respeto a la persona, la beneficencia, la no- maleficencia y el principio de justicia.*

Definición del universo de estudio y la muestra:

El Universo estuvo constituido por la totalidad de pacientes ingresados en la sala de Medicina Interna con el diagnóstico presuntivo de VIH-SIDA en el período estudiado (76 pacientes). Se escogió como muestra 45 pacientes obtenidos a través de muestreo aleatorio simple probabilístico accidental que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión /exclusión y con diagnóstico clínico de la enfermedad.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes igual o mayores de 18 años y diagnosticados con SIRI
- Consentimiento informado para participar en el estudio residente en la provincia Holguín.
- Pacientes con la capacidad mental adecuada para participar en las actividades propias de la investigación

Criterios de exclusión:

- Fallecimiento del paciente durante el estudio

Criterios de salida:

- Retiro voluntario de la investigación.
- Traslado de los pacientes a otra institución de salud.

Fuentes de información:

La fuente de información se constituyó a partir de la consulta a las historias clínicas y encuesta (Anexo 1) a los pacientes con VIH-SIDA.

Luego, se vació la información en un modelo de recogida de datos (Anexo 2) creado a tales efectos por el autor y tutor de la tesis, en correspondencia con las variables objeto de estudio.

En el desarrollo de la investigación se utilizaron recursos humanos y materiales, tales como: computadora, impresora, hojas blancas tipo cartas, formularios, historias clínicas, protocolos de necropsia, bolígrafos, lápices, calculadora, libros y acceso a las páginas Web.

Técnica de recolección de datos.

Las variables incluidas en el estudio fueron seleccionadas según las características y necesidades de la investigación mediante una profunda revisión de la bibliografía. Posteriormente, se realizó una amplia búsqueda bibliográfica y documental acerca del tema investigado, tanto en el marco internacional como nacional y apoyado en las redes de salud On-line y Centro de Información de Ciencias Médicas.

Se accedió a estos por medio de motores de búsqueda, empleando descriptores biomédicos y estructurando búsquedas avanzadas en las diferentes páginas Web o a través de las revisiones bibliográficas realizadas en las base de datos de Cochrane, Bireme, Ecimed, Hinari, Lilacs, Oficina Nacional de Estadísticas, PubMed, Revistas Médicas Cubanas y Medline.

Operacionalización de las variables.

Variable	Clasificación	Escala	Descripción	Indicador
Edad	Cuantitativa ordinal continua	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18-26 ▪ 27-35 ▪ 36-44 ▪ 45-53 ▪ 54 y más 	Según edad cumplida al momento de la investigación	Número absoluto y por ciento
Raza	Cualitativa nominal politómica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ B ▪ N ▪ M 	Según color de la piel	Número absoluto y por ciento
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ F ▪ M 	Según sexo biológico	Número absoluto y por ciento
Carga viral	Cualitativa nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alta: <10.000 copias ▪ Baja: >100.000 copias 	Según la presencia de la carga viral en pruebas complementarias	Número absoluto y por ciento
Factores de riesgo del SRI	Cualitativa nominal politómica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Estado avanzado de inmunosupresión (CD4+ <50) ▪ Alta carga viral al iniciar TAR ▪ Infección oportunista o infección previa por tuberculosis al iniciar laterapia ▪ Grado de diseminación de la 	Según presencia en cada caso	Número absoluto y por ciento

		<p>infección oportunista</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Corta duración al tratamiento de infección oportunista previo inicio de TAR ▪ Rápida supresión de replicación viral ▪ Uso de inhibidores de proteasas 		
Tiempo de aparición del SIRI	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 1 mes ▪ 2-6 meses ▪ 7- 11meses 	Según método datos arrojados en la encuesta	Número absoluto y por ciento
Tipo de enfermedad o infección oportunista	Cualitativa nominal politómica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tuberculosis (variedades) ▪ Toxoplasmosis ▪ Histoplasmosis ▪ Criptococosis ▪ Sarcoma de Kaposi ▪ Otras 	Según método datos arrojados en la encuesta	Número absoluto y por ciento
Tratamiento más frecuente implementado en el caso de IRIS	Cualitativa nominal politómica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tratamiento antirretroviral ▪ Tratamiento de enfermedades o infecciones oportunistas ▪ Suspensión de los antiretrovirales ▪ Tratamiento antiinflamatorio 	Según resultados de la encuesta	Número absoluto y por ciento

Los datos extraídos de las historias clínicas, así como del protocolo de seguimiento de estos pacientes, se plasmaron en una planilla elaborada al efecto. Una vez obtenida la información necesaria se procesó a través del paquete estadístico SPSS versión 10.1 y con sus resultados se confeccionaron tablas de 2 entradas, donde se calcularon las frecuencias absolutas y relativas.

Métodos empleados:

En la investigación se utilizó como método general el científico para estudiar la esencia del fenómeno y llegar a conclusiones debidamente fundamentadas. Entre los métodos del nivel teórico, empírico y de procesamiento estadístico se citan los siguientes:

- Del nivel teórico:

Histórico-lógico: a través del cual se pudo estudiar la trayectoria real del fenómeno y acontecimiento a lo largo de la historia sobre la base de bibliografías actualizadas, que en el caso de la investigación se correspondió con el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en pacientes con VIH ingresados en el servicio de Medicina Interna del referido hospital y período objeto de análisis.

Analítico-sintético: permitió analizar la situación actual del problema planteado para determinar aspectos relacionados con esa selección e incluir aquellos que debía integrar la investigación, relacionados con el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en pacientes con VIH ingresados en el servicio de Medicina Interna del referido hospital y período objeto de análisis.

Inductivo-deductivo: ambos métodos se complementan entre sí, básicamente porque mediante el estudio de numerosos casos particulares a través de la inducción, se llegan a determinar generalizaciones y leyes empíricas, las que constituyen puntos de partida para definir o confirmar formulaciones teóricas, sobre la base de análisis de casos particulares relacionados con el síndrome inflamatorio

de reconstitución inmune en pacientes con VIH ingresados en el servicio de Medicina Interna del referido hospital y período objeto de análisis.

Enfoque sistémico: proporciona una orientación general para el estudio del fenómeno reconocida como una realidad integral y formada por componentes que cumplen determinadas funciones, a la vez que mantienen formas estables de interacción. En este caso es necesaria la interacción y relación entre los diferentes elementos que de manera ordenada conforman la investigación, en específico los relacionados con el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en pacientes con VIH en el servicio de Medicina Interna del referido hospital y período objeto de análisis.

- Del nivel empírico:

Análisis documental: se efectuó una búsqueda bibliográfica sistemática relacionada con el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en pacientes con VIH ingresado en el servicio de Medicina Interna.

Modelo de recolección de la información: los datos fueron recogidos por el autor a partir de la información extraída de los registros de historias clínicas y protocolos de necropsia de la serie estudiada para precisar cada una de las variables seleccionadas.

- De procesamiento estadístico:

Estadística descriptiva: permitió tabular los resultados alcanzados en la investigación. La información una vez obtenida se volcó en una base de datos en Microsoft Excel 2016 y se procesó posteriormente utilizando para ello el paquete estadístico Biostat y la prueba estadística.

- De obtención de la información:

Los cálculos de los distintos parámetros y sus análisis se realizaron a través del programa Excel y Microsoft Word para el posterior procesamiento estadístico. Los resultados fueron expresados a través de números absolutos y por cientos en tablas como medidas de resumen para variables cuantitativas y cualitativas, respectivamente. Luego se sometieron a un proceso de revisión para evitar errores, omisiones y/o duplicidad.

Asimismo, se solicitó la autorización de las personas competentes de la dirección de la institución y de los Departamentos de Estadística y Archivos del referido hospital, a fin de revisar los expedientes clínicos de la serie estudiada con previo consentimiento de la institución, el Jefe de Servicio y de los pacientes y familiares a cargo.

▪ **Consideraciones éticas:**

Para la realización del estudio, se solicitó la autorización al Consejo Científico y del Comité de Ética de las Investigaciones del Hospital General Universitario Vladimir Ilich Lenin de la provincia Holguín para el uso de los datos registrados en las historias clínicas de los pacientes durante el período de estudio. (Anexo 3)

Se tuvo en consideración los principios éticos enunciados en la Declaración de Helsinki «Recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédica en seres humanos»; así como, las buenas prácticas médicas adoptadas por la Asamblea Médica Mundial y enmendada por la 52ª Asamblea General en Edimburgo, Escocia en Octubre del 2008 y luego en el 2015, que plantea la primacía de la vida y el respeto por la dignidad del ser humano.

Se mantuvo como prioridad, los intereses y bienestar de las personas con respecto al interés exclusivo de la ciencia como se formula en la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos; con total confidencialidad de los datos y teniendo en cuenta todos los elementos de carácter ético necesarios, tales como: *voluntariedad para participar en el estudio, la no exposición a riesgos adicionales innecesarios y el carácter estrictamente confidencial de los datos obtenidos.*⁴⁰

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Tabla 1. Pacientes con diagnóstico de SIRC según de edad y sexo. Hospital "Vladimir Ilich Lenin". 2017-2020

Grupos etarios	Femenino		Masculino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
18 – 26	1	10,00	3	8,57	4	8,88
27 – 35	5	50,00	18	51,42	23	51,11
36 – 44	3	30,00	10	28,57	13	28,88
45 -53	1	10,00	3	8,57	4	8,88
54 – más	0	00,00	1	2,85	1	2,22
Total	10	22,23	35	77,77	45	100,00

Fuente: historia clínica.

En la tabla 1 se observan los resultados de pacientes con diagnóstico de SIRC, según grupo de edad y sexo; se encontró la mayor interpretación en edades entre 27-35 años con 51,11 % y el sexo masculino (77,77 %) en correspondencia con la literatura revisada a nivel nacional e internacional que expresan que este grupo etario y los de mediana edad muchas veces tienen comportamiento de riesgo que propician el desarrollo de la infección.⁷

Rodríguez Llano concluye que la media de edad de los pacientes fue de 36.3 años (rango 17 – 60), presentándose con más frecuencia entre los 20 a 49 años de edad (59, 90.8%),¹⁰ cifras muy similares a este estudio. Este mismo autor plantea que probable que la edad más joven al comenzar TAR, da como resultado una restauración inmune mayor y, por lo tanto, un riesgo creciente de desarrollar el SIRC¹⁰

Una cohorte identificó al sexo masculino como factor de riesgo para el desarrollo de SIRC.⁴⁵

El índice de prevalencia del VIH/sida alcanza actualmente el 0,27% entre la población cubana de 15 a 49 años. Alrededor del 80% de los casos son varones; y

entre ellos, nueve de cada diez son hombres que tienen sexo con otros hombres,⁴² datos que se corresponden con el de este estudio.

Ruíz Hernández y Jiménez Ventosa en Matanzas⁴² concluyeron prevalencias mayores de 70 % entre hombres justificado por estos autores que pudiese ser por el mejor uso que las mujeres hacen del sistema de salud, aprovechando la existencia de muchos programas dirigidos a ellas, y la pesquisa activa de infección por VIH durante el embarazo y que las infecciones entre hombres que tienen sexo con otros hombres es debido a la pérdida de la percepción de riesgo entre ellos.

En otros estudios revisados, la razón entre los casos del sexo masculino y femenino es de 34:1 en 1985, y presentó inclinación a descender hasta 1996 con la proporción de 2:1 cifra que se mantiene estable hasta el año 2011,¹⁵ influenciado por procesos importantes como la heterosexualización, interiorización, y feminización de la epidemia.¹⁵

El autor considera que con excepción de África, la epidemia de VHI-SIDA se ha comportado igual en Cuba que en el resto del mundo con el claro predominio entre hombres y pacientes jóvenes dado la no práctica del sexo seguro, aunque en los últimos años ha aumentado el número de casos entre mujeres

Tabla 2 . Color de la piel de los pacientes con SIRI según de edad y sexo. Hospital "Vladimir Ilich Lenin". 2017-2020.

Color de la piel	Femenino		Masculino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Blanca	7	43,75	13	44,82	20	44,44
Negra	4	25,00	11	37,93	15	33,33
Mestiza	5	31,25	5	17,24	10	22,23
Total	16	35,56	29	64,44	45	100,00

Fuente: historia clínica.

En la tabla 2 se analizaron los resultados de pacientes con SIRI según color de la piel , predominan los pacientes blancos (44,44 %).

Diversos autores, entre ellos Álvarez Escobar M del C¹⁵ y Ruíz Hernández y Jiménez Ventosa⁴³ en Cuba obtienen cifras muy similares a los de este estudio, independientemente que la raza no es una condicionante para adquirir o no la enfermedad^{42, 43}

A pesar de que algunos hablan de una "brecha racial" en la epidemia mundial, otros investigadores han confirmado que no existen diferencias raciales en la predisposición de las personas a la infección por VIH y que las tasas mayoritarias en uno u otro grupo se deben a las diferentes distribuciones de grupos raciales en las sociedades. El color de la piel y el grupo étnico no son, por sí mismos, factores de riesgo para la infección por el VIH.^{7, 25, 33, 42}

El autor comparte la idea anterior, pues más del 60 % de la población cubana es blanca y las probabilidades que los pacientes que tengan este color de piel son mayores por su número, ya que la asequibilidad de los servicios médicos y la atención sanitaria para la población es la misma para todos

Tabla 3. Carga viral de los pacientes con SIRI. Hospital "Vladimir Ilich Lenin". 2017-2020.

Carga viral	Femenino		Masculino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Alta	2	12,50	4	13,79	6	13,33
Baja	14	87,50	25	86,20	39	86,64
Total	16	35,56	29	64,44	45	100,00

Fuente: historia clínica.

Se observa en la tabla 3 el predominio de la carga viral baja (86,20%), que se corresponde con otros estudios que obtienen cifras muy similares a nivel nacional e internacional, Farreras et al plantea que se debe a que el tratamiento antirretrovírico reduce de forma notable la carga vírica del HIV en el plasma y el tejido linfático a un proceso de redistribución linfocitaria con aumento de los linfocitos CD4 de memoria circulantes y a la restauración de la respuesta celular específica de patógeno.⁴⁴

Después de una duración de TAR de 6 meses la mediana del CD4 se triplica, aumentando de 60 cel/mL a 188 cel/mL (rango 76-577) y a los 12 meses se elevó a 230 (rango 73-878)

Rodríguez Llanos¹⁰ considera su mayor proporción en pacientes gravemente inmunodeprimidos con conteo de CD4 basal de menos de 50 cells/ml, así mismo se presentaron con un conteo CD8 basal alto y con una proporción CD4/CD8 baja. Estos datos han sido identificados como factores de riesgo en investigaciones previas y sugieren la necesidad de la iniciación temprana del TAR.¹⁰

Según Bernal-Cano, un recuento bajo de células CD4 y una carga viral de ARN de VIH alta se recogen como factores de riesgo independientes y significativos para el desarrollo de neutropenia, lo que orienta hacia un SIRI.¹¹, que no coincide con este estudio.

Tabla 4. Factores de riesgo de los pacientes con SIRI. Hospital "Vladimir Ilich Lenin". 2017-2020.

Factores de riesgos	Femenino		Masculino		Total	
	Nro	%	Nro	%	Nro	%
Estado avanzado de inmunosupresión(CD4+ <50)	5	31,25	17	58,62	22	48,88
Alta carga viral al iniciar TAR	0	0,00	1	3,44	1	2,22
Infección oportunista o infección previa	1	6,25	2	6,89	3	6,66
Grado de diseminación de la infección oportunista	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Corta duración al tratamiento de infección oportunista previo inicio de TAR	4	25,00	11	37,93	15	33,36
Rápida supresión de replicación viral	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Uso de inhibidores de proteasas	0	0,00	4	13,79	4	8,88

Fuente: historia clínica.

En la tabla 4 se analizaron los resultados de pacientes con SIRI según factores de riesgo con mayor significación el estado avanzado de inmunosupresión(CD4+ <50) en 48,88 % de los casos, se concuerda con estudio realizado en Francia por Michelet, Arvieux y Francois donde el 44.2% tenían una conteo de CD4 < 50

cél/ml y si con Romero Gómez et al donde 6 de los 7 casos(85%) los CD4 basales eran menor de 50 sólo un paciente (14%) tenía CD4 basales > 200 céls./microlitro.⁴⁸

En estudio realizado por Sosa Belaustegui A et al⁸ se concluye por los autores que los factores de riesgo para el SRI son: sexo masculino, edad joven, alta carga viral al inicio del TAR, paciente virgen de terapia antirretroviral, rápida caída de la carga viral a partir del inicio del tratamiento y/o incremento de los niveles de CD4, corto intervalo entre el tratamiento de la infección oportunista y el inicio de la TAR y recuento bajo de CD4 (especialmente cuando es menor a 50 cel/ml) siendo estos dos últimos los factores de riesgo más importantes, muy similar a los resultados de este estudio.

Se ha intentado establecer factores de riesgo como la presencia de los antígenos de patógenos oportunistas (vivos o no), genes de sensibilidad para el desarrollo de enfermedad: por herpes virus: (HLA- A2; B44; DR4) o por micobacterias (TNFalfa-308, IL-6; 174g) e inmunodepresión severa en el momento del inicio del TAR con CD4 <50 cel. /ml (relacionada a una elevada carga patogénica y desregulación inmune) según Taboada, Benitez y Klunze⁵

El grado de afectación de la inmunidad celular tiene que ver con varios elementos en los cuales la mayoría de los autores están de acuerdo: mayor riesgo de infecciones oportunistas, estado inflamatorio residual, disfunción persistente de células T y disrupción de los mecanismos homeostáticos reguladores. Raramente el SRI tiene lugar en individuos que inician el tratamiento con recuento de LTCD4+ mayor o igual a 350 células x mm³ .^{25, 36}

El estudio de Sheburne et al.⁴⁵, identifica como factor de riesgo para SRI a los pacientes nunca tratados, elemento no declarado en este estudio.

Otra investigación, señala que la asociación independiente de ser terapia antirretroviral y el desarrollo del SRI se relaciona probablemente con tener una respuesta virológica e inmunológica más fuerte a la terapia en este grupo de sujetos comparados con los que habían recibido esquemas de TAR anteriormente

El uso de regímenes más potentes para VIH, como los inhibidores de proteasa (IP), es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de SIRI según Yukari et al.⁴⁶ Esta asociación puede relacionarse a la supresión potente y rápida de la carga viral de VIH con esta clase de terapia antirretroviral y claramente, una disminución en el nivel de viremia es importante para el desarrollo de SIRI.⁴⁶

Tabla 5. Tiempo de aparición del SIRI en pacientes con VIH. Hospital "Vladimir Ilich Lenin". 2017-2020.

Tiempo de aparición	Femenino		Masculino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Menos de un mes	13	81,25	23	79,31	36	80,00
2-6 meses	3	18,75	6	20,69	9	20,00
7-11 meses	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Total	16	100	29	100	45	100,00

Fuente: historia clínica.

En la tabla 5 se reflejan los resultados de pacientes con SIRI según tiempo de aparición, 80 % de los enfermos presentaron el cuadro antes del mes, se relaciona este estudio con los de Peláez Gil et al³⁶ que concluye que el SRI suele aparecer en pacientes gravemente inmunodeprimidos ($CD4 < 50$ cél./ μ l) y que comienza generalmente entre 2 y 8 semanas 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 .

Según Taboada A⁵, es más frecuente cuando la relación temporal entre el diagnóstico de la enfermedad oportunista y el inicio del TAR es corta, (< de 2 semanas), debido probablemente a una gran carga antigénica que provoca una respuesta inmune mayor frente al hallazgo de un número repentinamente altos de células funcionalmente activas antígeno específicas.

Por otro lado, este mismo autor señala que se han establecido dos formas de presentación: la forma temprana durante los 3 primeros meses del inicio del TAR debido a una respuesta inmune contra antígenos viables; y una forma tardía desde un mes hasta varios años del inicio del TAR como resultado de una respuesta inmune frente a antígenos no viables⁵

Otros autores, entre ellos Sosa Belaustegui A et al plantean que puede observarse desde pocos días hasta cuatro años después de iniciado el tratamiento antirretroviral, ocurriendo más frecuente entre el segundo y tercer mes y que observa mayor incidencia en aquellos pacientes con infecciones oportunistas previamente diagnosticadas,⁸ conclusión que no se corresponde con el de este estudio y si se coincide con Bernal-Cano et al¹¹ que afirma que se presenta en la mayoría de los casos en los primeros 60 días de tratamiento.

Tabla 6. Infecciones o enfermedades oportunistas del SIRS en pacientes con VIH. Hospital "Vladimir Ilich Lenin". 2017-2020.

Enfermedades	Femenino		Masculino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Tuberculosis (Variedades)	6	37,50	12	41,37	18	40,00
Toxoplasmosis	5	31,25	5	17,24	10	22,22
Histoplasmosis	0	0,00	4	13,79	4	8,88
Criptococosis	3	18,75	5	17,24	8	17,77
Sarcoma de Kaposi	2	12,50	3	10,34	5	11,13
Total	16	100	29	100	45	100,00

Fuente: historia clínica.

En la tabla 6 se observan los resultados de pacientes con SRI según presencia de enfermedades oportunistas o infecciones.

Sosa Belaustegui y colaboradores⁸ observaron que el 7% de los pacientes con neumonía por P. Jeroveci y tratamiento antirretroviral, desarrollaban el SRI y 18% (6/33) de pacientes presentó SRI por Citomegalovirus y vitreítis sintomática en 63%, seguido de infecciones por virus herpes zoster (14, 16.5%), candidiasis oral (11, 12.9%), herpes oral (9, 10.6%) y por último la neurotoxoplasmosis, datos que no se corresponden con los de esta investigación.

Cifras similares obtienen Rodríguez Llanos¹⁰ en un estudio publicado en el año 2009, que el hallazgo que una proporción significativa de pacientes coinfectados VIH/TB que reciben TAR tienen los síntomas del SRI, con estimaciones que van del 7–45%,¹⁰ así como por Bernal-Cano que encuentra el 31,7 % de los pacientes que iniciaron TAR y estaban infectados por Mycobacterium Tuberculosis, Mycobacterium avium-intracellulare o Criptococcus neoformans.¹¹

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 TAR y estaban infectados por M.tuberculosis, M. avium-intracellulare o Criptococcus neoformans, ³⁶ muy similares a los concluidos por este autor

Según múltiples autores, la Criptococosis es relativamente frecuente y la enfermedad con mayor mortalidad y morbilidad en personas con enfermedad avanzada por virus de inmunodeficiencia humana, particularmente en África y sureste asiático La mortalidad atribuible al SRI por Criptococcus varía entre el 16 y el 36%. Puede ser predecida por biomarcadores como la IL-17 elevada, el GM- CSF disminuido, y la proteína C reactiva > 32 antes del inicio de la TAR,³⁶

Además en la mayoría de casos de SRI por C. neoformans representa reactivación de casos previamente tratados, sugiriéndose una reacción inmunológica a la enfermedad tratada incompletamente o a los antígenos residuales. La mayoría de casos relacionados al SRI se presenta como meningitis.¹⁰

En el presente estudio se obtuvo como resultado lo planteado Peláez, Villalobos y Hernández³⁶ que la histoplasmosis es una entidad poco frecuente, y cuando se presenta este síndrome, cursa con manifestaciones leves.

Otros estudios han descrito con casi todos los patógenos, pero se han observado con más frecuencia con las micobacterias, los hongos y los virus. También se han descrito con neoplasias como el sarcoma de Kaposi por Farreras Velenti et al.⁴⁴

No se reporta en el estudio de este autor la a meningitis por *C. neoformans* si descrita por Rodríguez Llanos¹⁰ en Perú y que ocurre entre siete días a diez meses después de la iniciación de TAR, presentándose mayormente (49%) dentro de las cuatro semanas de iniciar el TAR:

Tabla 7. Tratamiento del SIRI en pacientes con VIH. Hospital "Vladimir Ilich Lenin". 2017-2020.

Tratamiento	Femenino	Masculino	Total	
	No.	No.	No.	%
Antirretroviral	13	25	38	84,44
De enfermedades oportunistas o infecciones	12	27	39	86,66
Suspensión del antirretroviral	1	1	2	4,44
Antiinflamatorios	0	4	4	8,88

Fuente: historia clínica.

La tabla 7 representa los tratamientos usados en el SIRI con claro predominio de dos formas de los mismos: el uso de los antirretrovirales (84,44 %) y el de enfermedades o infecciones oportunistas (86,66%), se coincide con la literatura

revisada que expresa que en el 93.8% (61) de los casos se prescribe tratamiento etiológico de acuerdo a la enfermedad relacionada al SIRS¹⁰

Los anti inflamatorios, particularmente los corticoides, no deben administrarse en forma rutinaria y deben ser reservados para aquellos pacientes con inflamación grave, especialmente en las condiciones con riesgo de vida y luego de que se excluyan otras condiciones que pudieran explicar los fenómenos inflamatorios⁸ Según Bernal-Cano et al¹¹ es incierto que la suspensión temporal del tratamiento antirretroviral o el uso de esteroides modifiquen el curso de la enfermedad.

Farreras Valenti et al⁴⁴ sugieren el uso de esteroides ante la inminencia de deterioro neurológico secundario a un síndrome de hipertensión endocraneana que conlleve a un cuadro de herniación cerebral¹¹

En pacientes con tuberculosis, el uso concomitante de glucocorticoides con el tratamiento antirretroviral reduce la incidencia de SIRS. Aunque la mortalidad de esta complicación es baja, puede causar la muerte en algunas enfermedades oportunistas, como la Criptococosis meníngea o la leucoencefalopatía multifocal progresiva.⁴⁴

Reyes Corcho y Bauzá Jiménez²⁶ resaltan que el uso de corticoides en pacientes infectados por el VIH, con carga baja de CD4, aumenta el riesgo de sarcoma de Kaposi y la reactivación de herpes virus. Sin embargo, este riesgo no aumenta en pacientes con VIH y subida brusca de los CD4 tras iniciar TAR, que es lo que ocurre en el SIRS.

CONCLUSIONES

- El comportamiento del Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en pacientes con VIH en el Hospital "Vladimir Ilich Lenin" de la provincia Holguín es similar al resto del país y a otros lugares del mundo.
- Los resultados mostraron el mayor predominio en el sexo masculino y edades entre 27-35 años, blancos, con estado avanzado de inmunosupresión, carga viral baja y menos de un mes de evolución de la enfermedad, con las diferentes variedades de tuberculosis y el tratamiento de las infecciones o enfermedades oportunistas.

RECOMENDACIONES

Realizar la difusión de esta investigación a nivel de institución con el objetivo de dar a conocer los resultados obtenidos en el comportamiento del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en pacientes con VIH

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.-Haddow, L.J., et al., Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals: proposed clinical case definitions. *Lancet Infect Dis*, 2010. 10(11): p. 791-802.
- 2.-Shahani, L. and R.J. Hamill, Therapeutics targeting inflammation in the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Transl Res*, 2016. 167(1): p. 88-103.
- 3.-Muller, M., et al., Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2010. 10(4): p. 251-61.
4. French, M.A., S.A. Mallal, and R.L. Dawkins, Zidovudine-induced restoration of cell-mediated immunity to mycobacteria in immunodeficient HIV-infected patients. *AIDS*, 1992. 6(11): p. 1293-7.
- 5.-Taboada A, Benítez G, Klunze C. Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI) *Rev. Inst. Med. Trop.* 2017;1:33-37
- 6.- Shiohara T, Kurata M, Mizukawa Y, Kano Y. Recognition of immune reconstitution syndrome necessary for better management of patients with severe drug eruptions and those under immunosuppressive therapy. *Allergol Int* 2010; 59: 333-43.
- 7.Ratnam, I., et al., Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort. *Clin Infect Dis*, 2006. 42(3): p. 418-27.
- 8.-Sosa Belaustegui A et L. Síndrome de reconstitución inmune en HIV y neumonía por pneumocystis jirovecii. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2014; 74: 130-132.
- 9.-Murdoch D, Venter W, Van Rie A, Feldman C. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS); review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res Ther* 2017; 4: 9
- 10.- Rodríguez Llanos JR. Perfil clínico y epidemiológico del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en pacientes VIH-SIDA en TARGA en el Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión", Callao-Perú ".2019 [Trabajo de investigación

para optar el Título de Especialista en Medicina de Enfermedades Infecciosas y Tropicales].Callao

11.- Bernal-Cano F et al. Manifestaciones neurológicas atípicas del síndrome de reconstitución inmunológico por infección con el virus de inmunodeficiencia humana, reporte de dos casos Universitas Médica, vol. 52, núm. 1, enero-marzo, 2011, pp. 120-129

12.-Tsang CS, Samaranayake LP. Immune reconstitution inflammatory syndrome after highly active antiretroviral therapy: A review. Oral Dis. 2010; 16(3):248-56.

13.- Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort. Clin Infect Dis 2016;42(3):418- 27.

14.-Sarazin E, Nacher M, Toure Y, et al. Dermatologic manifestations associated with immune reconstitution syndrome in HIV+ patients starting HAART: a retrospective study in French Guiana. Bull Soc Pathol Exot 2005;98:187-192.

15.-Álvarez Escobar M del C, Lima Gutiérrez H, Torres Alvarez A, Torres Álvarez AY, Semper González A. Síndrome de reconstitución inmune en un paciente de sida con una tuberculosis diseminada. Rev Méd Electrón [Internet]. 2017 Nov-Dic [citado: 21 Mayo 2021];39(6). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/1818/3648>

16.- Taboada A, Benítez G, Klunze C. Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI) Rev. Inst. Med. Trop. 2017;1:33-37

17.- Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, Battegay M. Immune Reconstitution in HIV-Infected Patients. Clin Infect Dis 2004; 38:1159-1166.

18.- French MA, Lenzo N, John M, et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. HIV Med 2000; 1:107–15.

- 19.- Venkataramana A, Pardo CA, McArthur JC, Kerr DA, Irani DN, Griffin JW et al. Immunereconstitution inflammatory syndrome in the CNS of HIV-infected patients. *Neurology* 2016;67:383-8.
- 20.-Puthanakit T, Oberdorfer P, Ukarapol N, Akarathum N, Punjaisee S, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Immune reconstitutionsyndrome from nontuberculous mycobacterial infection after initiation of antiretroviraltherapy in children with hiv infection. *Pediatr Infect Dis J* 2016;25:645-8.
- 21.-Bonham S, Meya DB, Bohjanen PR, Boulware D. Biomarkers of HIV immune reconstitution inflammatory syndrome. *Biomark Med.* 2008; 2:349–61.
- 22.- Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, Easterbrook PJ: Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1- infected cohort. *Clin Infect Dis* 2006, 42(3):418-427.
- 23.- David M Murdoch, Willem DF Venter, Annelies Van Rie and Charles Feldman. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Research and Therapy* 2007, 4:9 doi:10.1186/1742-6405-4-9.
- 24.-Serra FC, Haddad D, Orofino RL, Marinho F, Lourenço C, Morgado M, Rolla V. ImmuneReconstitution Syndrome in Patients Treatedfor HIV and Tuberculosis in Rio de Janeiro. *BJID* 2017;11:462-5.
- 25.-Hidrón A, González Á. Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana y afecciones fúngicas. *Infectio.* 2012;16(Supl 3):51–8. URL disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0123939212700279> Consultado el 1 de abril de 2021.
- 26.-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.* 2017;28(2):110–21.
- 27.-Semental-Lara F, Ponce-Olivera RM, Bonifaz-Trujillo A, Mercadillo-Pérez P, Saúl Cano A. Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria. Comunicación

de un caso de coinfección lepra tuberculoide VIH/SIDA. *Dermatología Rev Mex* 2016; 50:105-8.

28.-Karavellas MP, Plummer DJ, Macdonald JC, Torriani FJ, Shufelt CL, Azen SP, Freeman WR: Incidence of immune recovery vitritis in cytomegalovirus retinitis patients following institution of successful highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1999, 179(3):697-700.

29.- Kempen JH, Min YI, Freeman WR, Holland GN, Friedberg DN, Dieterich DT, Jabs DA: Risk of immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 2006, 113(4):684-694.

30.- Domingo P, Torres OH, Ris J, Vazquez G: Herpes zoster as an immune reconstitution disease after initiation of combination antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus type-1 infection. *Am J Med* 2010, 110(8):605-609.

31.- Walker NF, Scriven J, Meintjes G, Wilkinson RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. *HIV AIDS (Auckl)* 2015;7:49–64. URL disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4334287&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> Consultado el 10 de abril de 2020.

32.- Haddow, L. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals: Mproposed clinical case definitions. *Lancet Infect Dis.* 2020; 10, 791–802.

33.- Quian, J., Gutiérrez E. y González, V. Síndrome de reconstitución inmune relacionado con meningitis por *Cryptococco* en una adolescente infectada con el virus de inmunodeficiencia humana. *Rev Méd Urug*, 2012. 28(3)p. 215-220.

34.- 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 [Citado 2020 Mayo 02]; 2; 15(4):429–38. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25672566%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4624391>

35.- Huiras E, Preda V, Maurer T, Whitfeld M. Cutaneous manifestations of immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr Opin HIV AIDS* 2008; 3: 453- 60.

36.- Peláez Gil MC. Villalobos Mora C, Mora Hernández G. Síndrome de reconstitución inmune. *Medicina Legal de Costa Rica - Edición Virtual* .2017; 34 (1)

37.- Peláez Gil MC. Villalobos Mora C, Mora Hernández G. Síndrome de reconstitución inmune. *Medicina Legal de Costa Rica - Edición Virtual* .2017; 34 (1)

38. Murthy, A.R., et al., Treatment guidelines and prognosis of immune reconstitution inflammatory syndrome patients: a review. *J Int Oral Health*, 2015. 7(4): p. 92•5.

39 Barber, D.L., et al., Immune reconstitution inflammatory syndrome: the trouble with immunity when you had none. *Nat Rev Microbiol*, 2012. 10(2): p. 150•6.

40.- Declaración de Helsinki. «Recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédica en seres humanos,» *Bol Of. Sanit Panam*, Vol. 108, Nº. 5-6, 1990. Enmendada por la 52ª Asamblea General en Edimburgo, Escocia. Octubre, 2008. [Consultado: enero 13, 2020]. Available from: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>

41.-Castañeda Vargas, Esmiraida, Baute Pareta, Neydis, Silva Sánchez, Misael, Ibarra Zayas, Damaris, Jiménez Cardero Manuel. Comportamiento de portadores de VIH-SIDA en el municipio II Frente. *MEDISAN*. [Internet].2014 Jun [Citado 2020 Mayo 20]; 18(6):793-798. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102930192014000600007&lng=es&nrm=iso&tlng=es

42.- MINSAP. Republica de Cuba. Plan Estratégico Nacional ITS/VIH/SIDA, 2014-2018.[internet][citado Enero 23 2020]Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/estrategia.pdf>

43.-Ruíz Hernández Ihosvany, Jiménez Ventosa Yosvsany. Incidencias del debut clínico del VIH en Matanzas. 1996-2008. *Rev. Med. Electrón.*[Internet].2011 Abr

[Citado 2020 Mayo 22]; 33(2):140-147. Disponible en:
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684182420110002000037
&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684182420110002000037&lng=es)

44.- Farreras Valentí P, Rozzman C .Medicina interna. 19ma ed. Vol.2 Elsevier España; 2020. p.2410-2411.

45.- Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, Graviss EA, Giordano TP, White AC Jr., Hamill RJ: Incidence and risk factors for immunereconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2005, 19(4):399-406.

46.- Yukari C Manabe, MD; James D Campbell, MD, MS; Emily Sydnor, MD; Richard D Moore, MD, MHS. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: Risk Factors and Treatment Implications . *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007; 46 (4):456-462.

47.- Michelet C, Arvieux C, Francois C. et al. Opportunistic infections occurring during highly active antiretroviral treatment. *AIDS* 1998; 12: 1815–1822.

48.-Romero Gómez et al. Síndrome de reconstitución inmune en pacientes con infección VIH. Estudio prospectivo de una serie de casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24(8):533-7

ANEXO 1. Hoja de consentimiento informado.

Nombre del paciente: _____

Yo, participo voluntariamente en esta investigación que tiene por objetivo describir la correlación clínica, radiológica y anatomopatológica de la neoplasia de pulmón. Hospital General Universitario "Vladimir Ilich Lenin".2019-2020

La neoplasia de pulmón se encuentra entre las primeras causas de morbilidad a nivel mundial, con un gran impacto en la salud pública por los elevados costos y repercusión sobre la calidad de vida de las sociedades en general. En Cuba, constituye un problema de salud con una elevada incidencia, tanto en el país como en el territorio.

Sobre esa base, se me ha hecho del conocimiento que toda la información recogida en esta investigación se mantendrá reservada y es confidencial. Estos resultados no tienen fines diagnósticos sino investigativos; por lo que no se me darán a conocer personalmente, ni serán revelados a otros miembros de mi familia u otras personas.

Por lo tanto, autorizo su utilización en publicaciones y con otros fines investigativos siempre y cuando resulten beneficiosos para el desarrollo de la ciencia y se mantenga sin revelar mi identidad. Si de la investigación se derivan bienes confirmo que mi participación es completamente voluntaria.

Se me ha explicado que puedo retirarme de la investigación en cualquier momento si así lo estimo pertinente, sin que deba dar explicaciones acerca de mi decisión; lo cual no afectará mis relaciones con el personal de salud a cargo de la misma.

He realizado todas las preguntas que consideré necesarias acerca de la investigación y en caso de que desee conocer algún nuevo dato o recibir más información sobre el estudio o la enfermedad puedo dirigirme al investigador, el Dr. Luis Hernández Rodríguez , residente de Medicina Interna.

Estoy conforme con todo lo expuesto y para que así conste, firmo a continuación expresando mi consentimiento.

Nombre y apellidos del paciente: _____

Firma: _____ Dirección particular: _____

Jefe del proyecto: _____ Firma: _____

Testigo: _____ Firma: _____

Fecha: __/__/____ Lugar: _____ Hora: _____