



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

CARACTERIZACIÓN DEL SÍNDROME INFLAMATORIO DE
RECONSTITUCIÓN INMUNE EN PACIENTES QUE VIVEN CON VIH
ATENDIDOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN MÉXICO

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
EDWIN JEFFRY PALMA DIAZ

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS:
DRA. ALEJANDRA ALBARRÁN SÁNCHEZ

CO-TUTOR DE TESIS:
DRA. MAURA ESTELA NOYOLA GARCÍA





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



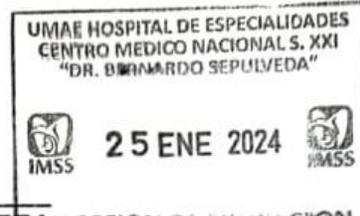
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**CARACTERIZACIÓN DEL SÍNDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCIÓN
INMUNE EN PACIENTES QUE VIVEN CON VIH ATENDIDOS EN UN HOSPITAL DE
TERCER NIVEL EN MÉXICO**



DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN
JEFA DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN INVESTIGACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



DRA. ALEJANDRA ALBARRÁN SÁNCHEZ
TUTOR PRINCIPAL DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



DRA. MAURA ESTELA NOYOLA GARCÍA
CO-TUTOR DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**

Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Jueves, 07 de diciembre de 2023**

Maestro (a) ALEJANDRA ALBARRAN SANCHEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CARACTERIZACIÓN DEL SÍNDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCIÓN INMUNE EN PACIENTES QUE VIVEN CON VIH ATENDIDOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN MÉXICO** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2023-3601-255

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Maestro (a) GUADALUPE VARGAS ORTEGA

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INDICE

<u>PORTADA</u>	1
<u>HOJA RECOLECTORA DE FIRMAS</u>	2
<u>DICTAMEN DE APROBADO</u>	3
<u>INDICE</u>	4
<u>ABREVIATURAS</u>	5
<u>RESUMEN</u>	6
<u>HOJA DE DATOS</u>	7
<u>INTRODUCCIÓN</u>	8
<u>MARCO TEÓRICO</u>	10
<u>JUSTIFICACIÓN</u>	22
<u>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</u>	23
<u>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</u>	24
<u>HIPÓTESIS</u>	24
<u>OBJETIVOS</u>	25
<u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	26
<u>CRITERIOS DE SELECCIÓN</u>	27
<u>DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO</u>	27
<u>DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES</u>	29
<u>TAMAÑO DE LA MUESTRA</u>	32
<u>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</u>	32
<u>ASPECTOS ÉTICOS</u>	33
<u>RESULTADOS</u>	36
<u>DISCUSIÓN</u>	42
<u>HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS</u>	48
<u>CARTA DE CONFIDENCIALIDAD</u>	49
<u>CARTA COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD</u>	50
<u>SOLICITUD DE EXCEPCIÓN DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO</u>	51
<u>CARTA DE NO INCONVENIENCIA</u>	52
<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	53

ABREVIATURAS

VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
TAR	Terapia antirretroviral
PVVIH	Persona/personas que vive/viven con VIH
SIRI	Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune
INSHI	International Network for the Study of HIV-associated IRIS
TB-SIRI	SIRI asociado a tuberculosis
SNC	Sistema nervioso central
C-SIRI	SIRI asociado a criptococosis
IL	Interleucina
IDF	Federación Internacional de Diabetes
IG	Inmunoglobulina
IL	Interleucina
CMV	Citomegalovirus
SK	Sarcoma de Kaposi
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
ITINN	Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos
IP	Inhibidor de la proteasa
INI	Inhibidor de la integrasa

Caracterización del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en pacientes que viven con VIH atendidos en un hospital de tercer nivel en México

Resumen

Antecedentes: Aunque la terapia antirretroviral ha mejorado significativamente la esperanza y calidad de vida de las personas que viven con VIH, un subgrupo de pacientes que la inician desarrolla una respuesta inflamatoria exagerada ante la recuperación de la respuesta inmune ante antígenos y microorganismos oportunistas, en lo que se conoce como síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI), el cual puede tener un impacto importante en la morbimortalidad de estos pacientes. Se desconocen las características de los pacientes que cursan con este síndrome en nuestro medio.

Objetivo: Describir las principales características clínicas y bioquímicas de los pacientes que viven con VIH que presentan síndrome inflamatorio de reconstitución inmune atendidos en el servicio de Medicina Interna de la UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.

Pacientes, material y métodos: Estudio retrospectivo y transversal de los expedientes de pacientes con diagnóstico de infección por VIH que desarrollaron SIRI y que estuvieron hospitalizados en el servicio de Medicina Interna de la UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI. Se cotejaron los censos del servicio de 2017 a junio de 2023 para identificar a los pacientes con diagnóstico de SIRI y se consultaron sus expedientes físicos y electrónicos para recabar información sobre el estado inmunológico y virológico, las características del SIRI que presentaron, así como su desenlace clínico. Estos datos se registraron en hojas de cálculo para su posterior análisis estadístico para establecer la frecuencia de las variables de interés en la muestra de estudio.

Resultados: De 55 expedientes analizados el 89.09% correspondió a hombres, con mediana de edad de 36 (RIC 29-44) años y estancia hospitalaria de 18 (RIC 11-25) días. El 65.45% tenían diagnóstico de infección oportunista previa, la mediana de cuenta de CD4+ fue 44 (RIC16-84) células/mm³. La mediana de tiempo entre inicio de TAR y presentación de SIRI fue de 6 (RIC 4-12) semanas. Los microorganismos más comúnmente asociados a SIRI fueron *Mycobacterium tuberculosis* y CMV. La tasa de letalidad fue de 14.54%

Conclusiones: En nuestro centro los microorganismos más frecuente asociados a SIRI fueron *Mycobacterium tuberculosis* y CMV. El 65.45% tenían infecciones oportunistas previas, con 6 semanas de latencia entre el inicio de TAR y el SIRI. La letalidad fue de 14.54%, mayor a lo reportado en estudios previos en México. Los pacientes mayores deben ser vigilados de forma estrecha por tener mayor mortalidad.

Periodo de desarrollo: De julio de 2023 a febrero de 2024.

1. DATOS DEL ALUMNO	
APELLIDO PATERNO	Palma
APELLIDO MATERNO	Díaz
NOMBRE	Edwin Jeffry
TELÉFONO	999 956 12 10
MATRÍCULA IMSS	97385441
UNIVERSIDAD	Universidad Nacional Autónoma de México
FACULTAD	Facultad de Medicina
CARRERA/ESPECIALIDAD	Medicina Interna
NO. DE CUENTA UNAM	520232240
CORREO ELECTRÓNICO	edwinpalmadiaz@gmail.com
2. DATOS DE LOS TUTORES	
TUTOR PRINCIPAL	Dra. Alejandra Albarrán Sánchez Especialista en Medicina Interna Maestra en Ciencias Médicas Médico adscrito al servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI Matricula: 99383904 Tel. 56276900, Ext. 21909 e-mail: albarranalejandra@gmail.com
CO-TUTOR	Dra. Maura Estela Noyola García Especialista en Medicina Interna Maestra en Ciencias Médicas Médico adscrito al servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI Matricula: 99386474 Tel. 56276900, Ext. 21909 e-mail: mnoyola.g@gmail.com
3. DATOS DE LA TESIS	
TITULO	Caracterización del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en pacientes que viven con VIH atendidos en un hospital de tercer nivel en México
NO. DE PÁGINAS	58
AÑO	2024
NÚMERO DE REGISTRO	R-2023-3601-255

INTRODUCCIÓN

La pandemia por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha causado más de 40 millones de muertes en el mundo desde su descripción inicial hace más de 40 años¹. El desarrollo y uso extendido de la terapia antirretroviral (TAR) ha mejorado de forma dramática la supervivencia y calidad de vida de las personas que viven con VIH (PVVIH). Esta terapia ha logrado una reducción en 45% de la mortalidad asociada a esta infección desde 2010 así como una reducción significativa en la transmisión del virus, siendo el número de infecciones nuevas por VIH en 2021 54% inferiores respecto a las de 2001¹. A pesar de esto, los fármacos antirretrovirales no están exentos de desventajas: se requiere un alto nivel de adherencia para lograr su máxima eficacia lo cual se ve obstaculizado por el perfil de efectos adversos de muchos de ellos, sumándose a esto el hecho de que las nuevas generaciones de antirretrovirales tienen un impacto importante en el perfil metabólico y cardiovascular de los pacientes². Además, los medicamentos antirretrovirales tienen diversas interacciones con alimentos y otros fármacos, y su efectividad puede reducirse con el tiempo debido al desarrollo de resistencias virales^{1,2}.

Estos fármacos tienen como diana terapéutica puntos clave en el ciclo de replicación del VIH lo que se traduce en un control rápido de la carga viral y esto conduce a una recuperación cuantitativa y cualitativa de la respuesta inmune del huésped³. En algunos individuos, el inicio de TAR se asocia a una reacción inflamatoria exagerada relacionada, en muchos casos, con una respuesta a antígenos de patógenos oportunistas que previamente infectaron al paciente. Aunque este fenómeno tiene una considerable heterogeneidad clínica y fisiopatológica, algunas de sus características

claves incluyen un deterioro clínico durante las primeras semanas o meses tras el inicio de la TAR con evidencia de inflamación localizada o sistémica^{2,3}. Esta reacción se ha nombrado síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) y puede tener un impacto importante en la morbilidad y mortalidad de los pacientes que inician TAR³. El desarrollo de SIRI se ha asociado a un estado de inmunosupresión avanzado. En países en vías de desarrollo como el nuestro, factores sociales como el estigma de la enfermedad, el desempleo y la baja escolaridad contribuyen a un diagnóstico tardío de VIH⁴. Mucho de estos pacientes se diagnostican en etapas avanzadas de la enfermedad y por tanto se encuentran con alto riesgo de desarrollar SIRI al iniciar TAR.

MARCO TEÓRICO

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) es un fenómeno causado por una respuesta inmune exagerada a un antígeno viable, quiescente o no viable en pacientes inmunocomprometidos que cursan con mejoría de su estado inmunológico⁵.

El SIRI se ha descrito en una gran variedad de condiciones incluyendo infecciones por *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* e inmunodeficiencia combinada severa posterior al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y también se ha descrito en pacientes que se recuperan de estados neutropénicos o linfopénicos posterior a suspender ciertas terapias inmunosupresoras o agentes quimioterapéuticos⁶.

SIRI en PVVIH

El SIRI ha sido descrito en las últimas décadas en PVVIH que comienzan con TAR⁷. En el inicio de la era de los antirretrovirales el SIRI fue inicialmente caracterizado como un fenómeno febril asociado con linfadenitis en pacientes con infecciones por micobacterias no tuberculosas que iniciaban manejo antirretroviral^{6,7}. French et al., reportaron una serie de casos de infecciones por *Mycobacterium avium-intracellulare* de localización inusual que se desarrollaron poco después del inicio de monoterapia con zidovudina⁸. Desde entonces el SIRI ha emergido como una condición altamente heterogénea cuyas características difieren de acuerdo con el patógeno o neoplasia asociados. A pesar de esta diversidad de presentaciones se han logrado identificar dos patrones de presentación de esta entidad que se han denominado SIRI paradójico

y SIRI desenmascarado⁹. Se dice que la entidad es paradójica cuando pacientes diagnosticados y tratados con una infección oportunista previo al inicio de la TAR sufren manifestaciones nuevas, recurrentes o empeoramiento de la misma posterior al inicio de esta¹⁰. En el SIRI desenmascarado los pacientes con una entidad oportunista no diagnosticada se presentan con manifestaciones usualmente severas o atípicas posterior al inicio de la TAR¹¹.

SIRI como concepto

Dado que no existe una prueba diagnóstica para diagnosticar SIRI la confirmación de la entidad depende de definiciones conceptuales que incluyen datos clínicos y de laboratorio¹¹. A la fecha no existen definiciones de caso para los distintos tipos de SIRI aceptadas de forma amplia por la comunidad científica. El principal desafío con todas las definiciones propuestas para SIRI radica en la necesidad de excluir otras causas de deterioro clínico como la presencia de nuevas infecciones oportunistas o neoplasias, poca adherencia al TAR así como reacciones adversas a medicamentos¹¹. En lugares con recursos limitados es común tratar de forma simultánea múltiples condiciones en un paciente enfermo sin tener la certeza sobre el diagnóstico definitivo, siendo el SIRI en muchas ocasiones un diagnóstico de exclusión después de fallar en el manejo de otras condiciones. En 2008 el International Network for the Study of HIV-associated IRIS (INSHI) respondiendo a necesidades clínicas y de investigación, publicó definiciones de caso de SIRI asociado a tuberculosis (TB-SIRI) dirigidas para lugares con recursos limitados pues no se incluye el conteo de CD4+ y la carga viral en los criterios¹⁰:

TB-SIRI paradójico

La definición tiene tres componentes:

A) Antecedentes requeridos

- Diagnóstico de tuberculosis: antes del inicio de la TAR el paciente debe cumplir criterios diagnósticos para tuberculosis pulmonar o extrapulmonar.
- Respuesta inicial a manejo con tuberculosis: la condición del paciente debe estabilizarse o mejorar con el manejo de la tuberculosis antes del inicio de la TAR.

B) Criterios clínicos

El inicio de las manifestaciones de TB-SIRI debe presentarse en los tres meses del inicio de la TAR, su reinicio o cambio de régimen debido a falla del tratamiento.

De los siguientes criterios clínicos al menos un criterio mayor o dos menores se requieren:

Criterios mayores

- Linfadenopatías nuevas o que aumenten de tamaño, absceso frío u otro involucro tisular focal (por ejemplo, artritis tuberculosa).
- Manifestaciones radiológicas nuevas de tuberculosis o que empeoren respecto a las previas.
- Nuevo diagnóstico o empeoramiento de tuberculosis en sistema nervioso central (SNC).
- Nueva serositis o empeoramiento de esta.

Criterios menores

- Empeoramiento o aparición de nuevos síntomas constitutivos como fiebre, diaforesis nocturna o pérdida ponderal.
- Empeoramiento o aparición de nuevos síntomas respiratorios como tos, disnea o estridor.
- Empeoramiento o aparición de dolor abdominal acompañado de peritonitis, hepatomegalia, esplenomegalia y adenopatías abdominales.

C) De ser posible deben excluirse explicaciones alternativas para el deterioro clínico del paciente.

TB-SIRI desenmascarado

- El paciente no debe estar recibiendo tratamiento para tuberculosis cuando la TAR es iniciada e inicia con tuberculosis activa en los tres meses del inicio de esta.

Además, debe cumplir con uno de los siguientes criterios:

- Manifestaciones clínicas especialmente intensas, particularmente si existe evidencia de un componente inflamatorio marcado durante la presentación (por ejemplo, linfadenitis tuberculosa o abscesos con características inflamatorias prominentes y tuberculosis pulmonar complicada con síndrome de distrés respiratorio agudo).
- Una vez iniciado el manejo para tuberculosis presenta un curso clínico complicado por una reacción paradójica.

El mismo grupo de trabajo publicó una definición de caso similar para SIRI asociado a criptococosis (C-SIRI) en 2010¹², sin embargo, se carece de definiciones similares para la otra amplia cantidad de formas de SIRI.

Patogénesis

Aunque como se comentó previamente el SIRI en PVVIH puede estar asociado a múltiples agentes infecciosos y a entidades no infecciosas, la infección por micobacterias es la más comúnmente encontrada por lo que la mayor parte de la información sobre la inmunopatogénesis del SIRI se ha obtenido de PVVIH coinfectados con *Mycobacterium tuberculosis* o micobacterias no tuberculosas¹³. La vía final común en SIRI es una cascada de citocinas proinflamatorias, evidenciado por concentraciones elevadas de mediadores inflamatorios como proteína C reactiva, interleucina (IL)-6, IL-12 y factor de necrosis tumoral alfa al momento de la presentación¹³. La mayor incidencia de SIRI en pacientes con conteo de CD4+ bajos antes del inicio de TAR y la presencia de infecciones oportunistas diseminadas, sugieren que la inmunodeficiencia más avanzada al momento del inicio de TAR puede conducir a mayor carga de patógenos, resultado en inflamación excesiva una vez que el sistema inmune comienza a recuperarse¹⁴. El cambio inmunológico más notable posterior al inicio de la TAR es la recuperación de los linfocitos T CD4+. Esta recuperación es tanto cuantitativa como cualitativas manifestándose con cambios fenotípicos y aumento de su capacidad funcional^{13,14}. Aunque el conteo de linfocitos T CD4+ en pacientes que desarrollan SIRI no siempre es mayor que en aquellos que no lo presentan la evaluación de marcadores de diferenciación y maduración de estos linfocitos ha revelado mayor expresión de receptores como CXCR3+ que se traduce

en una recuperación más robusta de la capacidad efectora de los linfocitos T CD4+ en personas que desarrollan el síndrome¹³. Además, existe evidencia de que el SIRI también se ve favorecido por una recuperación de la respuesta celular específica para ciertos patógenos, como en el caso de *Mycobacterium tuberculosis*¹⁵. Así, una carga antigénica alta en relación con un intervalo corto entre el inicio de manejo contra una infección oportunista y el de la TAR, incrementa el riesgo de desarrollar SIRI en su forma paradójica¹⁶. Investigaciones recientes sugieren un componente inflamatorio adicional en la patogénesis del SIRI con la hiperactivación de monocitos y macrófagos, con el consecuente aumento en la secreción de IL-18 y de su inflamosoma NLRP3, presentando esto incluso antes del inicio de TAR, por lo que es posible que exista un grupo de pacientes inmunológicamente predispuestos a desarrollar SIRI^{13,17}.

Epidemiología y factores de riesgo

Un metaanálisis de 54 estudios publicados entre 1998 y 2009 de 13,103 pacientes con VIH que iniciaron TAR reveló una incidencia de SIRI del 13%¹⁸. La incidencia variaba ampliamente en los estudios incluidos y de acuerdo con los patógenos involucrados, por ejemplo, con una incidencia de SIRI de 37.7% en pacientes con diagnóstico de retinitis por citomegalovirus (CMV) previo al inicio de TAR y 6.4% en pacientes con diagnóstico de sarcoma de Kaposi (SK)¹⁸. Entre los factores de riesgo para desarrollar SIRI destacan un estado de inmunosupresión avanzado evidenciado por conteo de linfocitos CD4+ bajo y alta carga antigénica o diseminación de infecciones oportunistas al momento del inicio de TAR¹⁹. Esto suele ser un escenario común en regiones en vías de desarrollo donde el diagnóstico de infección por VIH suele hacerse en estadios avanzados de la enfermedad⁴. Otros factores de riesgo bien

descritos incluyen una carga viral elevada previo al comienzo de TAR, supresión rápida de misma posterior al inicio de esta y como se comentó antes un intervalo corto entre el inicio del manejo de ciertas infecciones oportunistas y el inicio de TAR¹⁹. Además, algunos tipos de SIRI como el asociado a herpes virus cuentan con determinantes genéticos que aumentan el riesgo de desarrollar esta entidad, en este caso en particular la expresión de HLA-A, -B44 y -DR4²⁰. La mortalidad reportada por SIRI varía entre 0 y 15% dependiendo del tipo de infección oportunista, el grado de inmunosupresión y las comorbilidades basales²⁰. El SIRI que afecta al SNC tiene una mortalidad particularmente alta, siendo la del SIRI asociado a meningitis criptocócica de 29.8% y la del SIRI asociado a tuberculosis meníngea de hasta 75%^{19,20}.

Manifestaciones clínicas

El tiempo desde el inicio de la TAR hasta la presentación del SIRI es variable, pero de forma típica puede presentarse desde los primeros días hasta los 6 meses. Aunque la presentación varía dependiendo de la entidad asociada, algo en común en las diversas presentaciones de SIRI es la instauración aguda con manifestaciones inflamatorias notables, las cuales pueden ser generalizadas (fiebre, taquicardia), o localizadas (linfadenitis)²⁰. A pesar de la inflamación tan pronunciada en las formas severas de SIRI destaca que la cantidad de microorganismos viables disponibles para aislamiento es escasa^{19,20}.

Debido a la distribución global de la tuberculosis, TB-SIRI es una de las formas de SIRI más comunes. De acuerdo con un metaanálisis de Müller et al., hasta un 15.7% de los pacientes con tuberculosis que empiezan con TAR presenta SIRI paradójico²¹. TB-SIRI paradójico en el contexto de TB pulmonar suele presentarse en forma de

recurrencia o empeoramiento de síntomas respiratorios asociado a síntomas constitucionales. TB-SIRI también puede presentarse en forma de linfadenitis, y virtualmente puede manifestarse en cualquier sitio²². Se ha descrito involucro de TB-SIRI hepatoesplénico, abdominal y musculoesquelético. En el caso de TB-SIRI con involucro de SNC típicamente se presenta en forma de meningitis y pueden presentar hipertensión intracraneal²¹. Formas extrapulmonares de TB-SIRI puede presentarse en pacientes que originalmente presentaron TB pulmonar o viceversa^{21,22}.

C-SIRI se presenta en 13-45% de los pacientes que inician TAR después del tratamiento de criptococosis meníngea²³. La forma de presentación usual es con recurrencia de síntomas de meningitis junto con datos sugestivos de hipertensión intracraneal, alteraciones en el estado de conciencia, convulsiones y datos de focalización neurológica²³. Como se mencionó previamente, la morbimortalidad asociada a este tipo de SIRI es muy elevada. El riesgo de desarrollarlo aumenta en los individuos que no logran aclarar por completo el inóculo fúngico en líquido cefalorraquídeo al momento del inicio de TAR²⁴.

El SIRI relacionado con sarcoma de Kaposi en su forma paradójica suele presentarse en 7-31% de los casos cuando se inicia TAR principalmente en las primeras 12 semanas²⁰. Comúnmente se presenta como con inflamación o aumento de tamaño de una lesión de sarcoma de Kaposi preexistente o con aumento del edema asociado a esta²⁵. De forma alternativa, el sarcoma puede extenderse a otros sitios anatómicos, pudiendo causar complicaciones como obstrucción de la vía aérea y hemorragia gastrointestinal. La extensión de las lesiones a nivel pulmonar puede simular un proceso respiratorio infeccioso^{20,25}.

Otra forma de SIRS es la que se presenta con afectación mucocutánea. Estas formas pocas veces son severas e incluyen manifestaciones causadas por virus como virus herpes simplex, virus que causan úlceras genitales, reactivación del virus varicella zoster, molusco contagioso y virus del papiloma humano, además de infecciones fúngicas mucocutáneas (por ejemplo, candidiasis y tiña)²⁰. Otras manifestaciones cutáneas incluyen un exantema papular prurítico y exacerbaciones de acné⁷.

Además del SIRS con involucro del SNC por tuberculosis y criptococosis, existen otras formas de SIRS con afectación cerebral, en específico se ha descrito SIRS asociado con leucoencefalopatía multifocal progresiva y toxoplasmosis cerebral²⁰; las manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas y los estudios de neuroimagen son fundamentales durante el proceso diagnóstico.

Otra gran cantidad de patógenos infecciosos han sido descritos asociados a SIRS. La reactivación de CMV se relaciona con inmunosupresión avanzada ($CD4^+ < 50$ células/mm³) causando retinitis que puede comprometer de forma permanente la visión²⁶. Se ha descrito uveítis asociada a CMV en contexto de reconstitución inmune posterior a inicio de TAR que también puede condicionar ceguera⁷. En pacientes coinfectados con VIH y virus de la hepatitis B, posterior al inicio de TAR puede ocurrir un deterioro agudo de la función hepática que puede ser fulminante²⁰. También se han descrito casos de SIRS asociados a *Pneumocystis jirovecii* y a numerosos parásitos⁷.

Finalmente es relevante comentar que se han descrito casos de SIRS donde no se ha evidenciado una infección oportunista; en estos casos se ha hipotetizado que la respuesta inmune reconstituida ataca proteínas u otros antígenos del huésped de forma similar a como sucede en los procesos autoinmunes²⁰.

Manejo y prevención

Debido a que el SIRS es un fenómeno dependiente de antígenos, un aspecto importante en el tratamiento de muchas formas de SIRS es optimizar el tratamiento de la infección oportunista subyacente para reducir el inóculo del microorganismo en cuestión. Además del manejo de soporte es importante considerar que la TAR no debe ser interrumpida al menos que haya sospecha de toxicidad farmacológica o en casos de SIRS grave con compromiso de SNC²⁷. Algunos efectos indeseables de interrumpir los antirretrovirales incluyen el riesgo de desarrollar otras infecciones oportunistas y la emergencia de resistencia farmacológicas²⁷.

Diversas terapias antiinflamatorias han sido probadas para el manejo de SIRS, incluyendo corticoesteroides y antiinflamatorios no esteroideos. Además de los potenciales efectos adversos conocidos de los corticoesteroides, su uso en PVVIH aumenta el riesgo de complicaciones infecciosas, como la reactivación de herpesvirus, candidiasis mucocutánea y progresión de SK²⁸. A pesar de esto, estos fármacos han demostrado beneficios en TB-SIRS y se recomienda utilizarlos en escenarios con inflamación significativa, particularmente en SIRS relacionado con infecciones por micobacterias y hongos²⁰. Una excepción notable es el SIRS relacionado con criptococosis meníngea en donde la administración de corticoesteroides, en particular dexametasona, no ha demostrado reducir la mortalidad y su uso se ha asociado a mayor frecuencia de efectos adversos y discapacidad al compararse con placebo²⁹.

Los principios de prevención del SIRS en VIH incluyen reducir en lo posible los factores de riesgo comentados en apartados previos. Es importante optimizar la terapia profiláctica para infecciones oportunistas dependiendo del grado de inmunosupresión;

de igual modo es conveniente realizar un tamizaje racional de posibles infecciones oportunistas subclínicas antes de iniciar TAR²⁰. El momento de inicio de TAR debe guiarse de acuerdo con la información disponible sobre cada patógeno. Por ejemplo, en el caso de tuberculosis, el inicio de TAR debe realizarse en las primeras 8 semanas después de iniciado el manejo antifímico, sin embargo, en pacientes con CD4+ <50 células/mm³ el inicio de TAR debe realizarse en las primeras 2 semanas pues diferir esto se asocia con aumento excesivo de la mortalidad²⁰.

SIRI en México

En nuestro país, la información disponible en la literatura médica sobre la forma de presentación del SIRI y sus desenlaces clínicos es escasa. En 2014 en una cohorte retrospectiva entre pacientes que acudían a la Clínica de VIH del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán se realizó el seguimiento de los pacientes durante los primeros dos años de inicio de TAR³⁰. Durante este período 27% de los pacientes desarrollaron SIRI. El microorganismo que más frecuentemente se asoció a eventos de SIRI fue el virus varicella zoster. Otras presentaciones frecuentes de SIRI fueron las asociadas a *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium complex*, *P. jirovecii*, *Cryptococcus neoformans*, SK y CMV. La tasa de mortalidad entre estos pacientes fue 4.9 muertes por 100 personas-año y se observó que el diagnóstico de una infección oportunista antes del inicio de TAR aumenta el riesgo de muerte de forma significativa²⁹. En otro estudio publicado en 2020 ejecutado en Clínica Especializada Condesa se hizo el seguimiento de PVVIH que iniciaban manejo con TAR para identificar manifestaciones clínicas orales de SIRI³¹. El 11.4% de los individuos desarrollo alguna forma de SIRI oral, siendo la más frecuente candidiasis

oral (5.1%), seguida por leucoplasia pilosa (3.2%), SK (1.9%) y ulceraciones inespecíficas (1.3%). En este estudio el SIRI oral ocurrió en los primeros 5 meses de inicio de la TAR con una media de tiempo de 87.5 días. Durante el tiempo de seguimiento las lesiones se resolvieron en todos los casos³¹.

Aunque el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI es un hospital de referencia nacional que atiende a una gran población de PVVIH con complicaciones no tenemos datos sobre las características del SIRI que presentan nuestros pacientes y en ese sentido se propone la realización de este protocolo de investigación.

JUSTIFICACIÓN

Al inicio de la pandemia de VIH/SIDA el tratamiento estaba limitado al manejo de soporte y la atención de las infecciones oportunistas. Con el advenimiento de los fármacos antirretrovirales, aunque no se ha logrado una cura, el VIH se ha convertido en una enfermedad crónica perfectamente manejable⁷. Tan sólo de 1995 a 2010 se estima que la terapia antirretroviral evitó 14 millones de muertes en países de ingresos bajos y medios¹. Los objetivos primarios de la TAR son suprimir la replicación viral, retrasar la progresión de la enfermedad, aumentar la tasa de supervivencia, reducir la morbilidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes, todo esto en gran medida a través de la restauración de la respuesta inmune². En relación con esto y de forma paradójica, un subgrupo de pacientes que inician TAR pueden cursar con un espectro de signos y síntomas relacionados con la restauración de la capacidad de montar una respuesta inflamatoria asociada con la recuperación inmune²⁰ y se cree que esto puede tener un impacto significativo en la morbimortalidad de las PVVIH⁷. Este síndrome se encuentra poco caracterizado, en especial en nuestro medio. Describir las características clínicas y bioquímicas de los pacientes que desarrollan SIRI en nuestro hospital es crucial, en primer lugar, para lograr una identificación temprana de la entidad lo que se traduciría en una atención oportuna con lo que podríamos reducir el impacto de este síndrome en la morbimortalidad de las PVVIH. Además, caracterizar el perfil de los pacientes con SIRI en nuestra unidad permitiría identificar a las personas con mayor riesgo de desarrollar esta complicación posterior a inicio de la TAR siendo candidatos a estrategias de vigilancia estrecha durante este período

crítico. Esto abriría la posibilidad de desarrollar estrategias preventivas con enfoque de riesgo optimizando los recursos destinados a la atención de este grupo poblacional.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El SIRI es una complicación potencial de la TAR. Tiene una incidencia de 10% según algunas series, llegando hasta 25% en individuos que inician TAR con un conteo de CD4+ <50 células/mm³. Debido a sus manifestaciones clínicas el SIRI genera adherencia subóptima al tratamiento médico lo que puede condicionar resistencia a los fármacos, progresión de la enfermedad e impacto en la calidad de vida de los pacientes²⁷. Además, el SIRI se ha asociado a una morbimortalidad significativa²⁰. En México, según un estudio realizado en un centro de tercer nivel, la mortalidad de SIRI en pacientes que inician TAR asciende a 4.9 muertes por 100 personas-año²⁹. El Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI es un centro de referencia nacional con amplia experiencia en el manejo de pacientes con complicaciones de enfermedades infecciosas, sin embargo, no existen datos en relación con las características de los pacientes que presentan esta entidad en nuestra unidad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con infección por VIH que cursan con síndrome inflamatorio de reconstitución inmune atendidos en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI?

HIPÓTESIS

Por ser un estudio de naturaleza observacional no amerita hipótesis.

OBJETIVOS

Objetivo general

Describir las principales características clínicas y bioquímicas de los pacientes que viven con VIH que presentan síndrome inflamatorio de reconstitución inmune atendidos en el servicio de Medicina Interna de la UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Objetivos específicos

- Evaluar, a partir de los expedientes clínicos, el estado inmunológico y carga viral de VIH en pacientes que presentan SIRI.
- Detallar, a partir de los expedientes clínicos, el tiempo desde el inicio de TAR hasta presentar SIRI así como el tipo de TAR usada.
- Establecer, a partir de los expedientes clínicos, la clase de SIRI que presentan los pacientes y el tipo de infección oportunista o condición con la que se asocia este.
- Determinar, a partir de los expedientes clínicos, la frecuencia de uso de corticoesteroides sistémicos en nuestro medio como parte del manejo de SIRI así como la suspensión de TAR debido a esta entidad.
- Determinar, a partir de los expedientes clínicos, el desenlace clínico al momento del egreso del servicio de Medicina Interna, así como establecer la frecuencia de muertes atribuibles a SIRI.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio:

Estudio observacional, transversal y retrospectivo.

Lugar de elaboración:

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Universo de trabajo:

Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de infección por VIH y SIFI atendidos en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Muestra:

Expedientes clínicos de sujetos con diagnóstico de infección por VIH y SIFI hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, del período comprendido del 01 de enero de 2017 al 31 de junio de 2023.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

Expedientes clínicos de pacientes con las siguientes características:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Paciente de ambos sexos.
- Pacientes con diagnóstico de infección por VIH atendidos en el servicio de Medicina Interna.
- Pacientes en quienes el equipo médico a cargo haya determinado el diagnóstico de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune.

Criterios de exclusión

- Expedientes clínicos de pacientes en donde se sospeche que una entidad clínica distinta a SIRI explique las manifestaciones del paciente.

Criterios de eliminación

- Expedientes clínicos de pacientes que tengan información faltante respecto de las variables de interés.

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

Previa aprobación por el Comité de Investigación en Salud y el Comité de Ética en Salud, se cotejaron los censos diarios del servicio de Medicina Interna del 1 de enero de 2017 al 31 de junio de 2023 para identificar a los pacientes con diagnóstico de infección por VIH con diagnóstico o cuadro sugestivo de SIRI. Se solicitó en archivo clínico acceso a los expedientes clínicos de dichos pacientes y de cumplir con los

criterios de selección se incluyeron en el estudio. Se recabaron las variables de interés en el formato para la recolección de datos (Anexo 1) y en caso necesario se accedió al expediente electrónico para complementar información. Posteriormente estos datos se capturaron en tablas de Excel para su posterior análisis estadístico en SPSS 3 como se describe en otro apartado de esta tesis.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO

Variables independientes

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
Subtipo de SIRI	Presencia de SIRI paradójico el cual es caracterizado por aparición de nuevas manifestaciones o empeoramiento de una infección oportunista posterior al inicio de TAR para la cual el paciente ya había iniciado o completado tratamiento, o bien, SIRI desenmascarado caracterizado por aparición de infección oportunista no diagnosticada previamente y temporalmente asociada con el inicio de la TAR.	Tipo de SIRI de acuerdo con las características clínicas y temporalidad posterior al inicio de TAR que se mencionan en el expediente clínico.	Cualitativa nominal	Categórica	SIRI paradójico/ SIRI desenmascarado

Variables dependientes

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento hasta el momento de su atención inicial.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de la persona hasta el momento de su	Cuantitativa continua	Razón	Años

		atención hospitalaria, tomado del expediente.			
Sexo	Categoría de hombre o mujer designada de acuerdo con los genitales al nacimiento.	Condición de hombre o mujer al nacimiento, de acuerdo con datos del expediente.	Cualitativa nominal	Dicotómica	Hombre/mujer
Categoría clínica de VIH al diagnóstico	Estadio clínico de acuerdo con las manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico de VIH.	Condición de asintomático, sintomático o con entidades definitorias de SIDA al momento del diagnóstico de VIH de acuerdo con datos del expediente.	Cualitativa	Ordinal	1. Asintomático 2. Sintomático. 3. Condiciones definitorias de SIDA.
Conteo de CD4+	Conteo de linfocitos CD4+ al momento del diagnóstico de SIRI.	Cuantificación de linfocitos CD4+ por mm ³ de sangre al momento de presentar SIRI según datos del expediente.	Cuantitativa continua	Razón	Células/mm ³
Carga viral	Número de copias de VIH en una unidad de sangre al momento del diagnóstico de SIRI.	Cuantificación del número de copias del VIH por mililitro de suero sanguíneo al momento de presentar SIRI según datos del expediente.	Cuantitativa continua	Razón	Copias/mL
Tiempo desde el inicio de TAR hasta el SIRI	Tiempo transcurrido en semanas desde el inicio de TAR y la presentación del SIRI.	Tiempo transcurrido en semanas desde el inicio de TAR hasta la presentación del SIRI de acuerdo con datos	Cuantitativa continua	Razón	Semanas

		obtenidos del expediente.			
Tipo de antirretroviral usado	Fármacos que el paciente estaba consumiendo como parte de la terapia antirretroviral combinada al presentar el SIRI.	Tipo de fármaco principal que el paciente estaba consumiendo como parte de la terapia combinada antirretroviral al presentar el SIRI de acuerdo con datos del expediente.	Cualitativa nominal	Categórica	1. INI 2. ITINN 3. IP 4. Otros
Diagnóstico de infección oportunista previo al inicio de TAR	Haber recibido el diagnóstico de una infección oportunista previo al inicio de la TAR.	Datos en expediente que indiquen diagnóstico de una infección oportunista previo al inicio de la TAR.	Cualitativa nominal	Dicotómica	Sí/No
Manifestación clínica	Nombre de la infección oportunista o neoplasia con la que se asoció la presentación de SIRI.	Entidad de manifestación de SIRI de acuerdo con el expediente clínico.	Cualitativa nominal	Nominal	Nombre de la entidad de presentación, por ejemplo, tuberculosis, sarcoma de Kaposi, etc.
Suspensión de TAR	Estatus sobre si se suspendió o no TAR por razón atribuible a presencia de SIRI	Indicación en expediente si la TAR fue suspendida o no, debido a presencia de SIRI.	Cualitativa nominal	Dicotómica	Sí/No
Tratamiento con esteroide sistémico	Haber recibido o no esteroide sistémico durante su estancia como parte del manejo del SIRI.	Indicación médica de esteroide sistémico por presencia de SIRI, de acuerdo con expediente.	Cualitativa nominal	Dicotómica	Sí/No
Duración de estancia intrahospitalaria	Tiempo en días medido desde el ingreso hospitalario hasta el egreso	Período transcurrido en días desde el ingreso hasta el	Cuantitativa continua	Razón	Días

		egreso hospitalario según expediente.			
Desenlace clínico al egreso	Estatus de vivo o muerto al momento del egreso del servicio de Medicina Interna.	Condición de haber sido egresado del servicio vivo o por defunción, según datos del expediente.	Cualitativa nominal	Dicotómica	Vivo/muerto
Muerte atribuible al SIRI	En caso de pacientes que fallecieron durante su hospitalización, categorización de la causa de muerte como relacionada o no con el SIRI.	En caso de egreso por defunción, determinación por datos del expediente si esta fue o no atribuible al SIRI.	Cualitativa nominal	Dicotómica	Sí/No

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Se incluyeron los expedientes clínicos de todos los pacientes con infección por VIH con diagnóstico de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune de acuerdo con el criterio clínico del equipo médico a cargo, atendidos en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI del 1 de enero de 2017 al 31 de junio de 2023.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizaron variables cualitativas con frecuencias y variables cuantitativas con medidas de tendencia central de acuerdo con la distribución de los datos. Para establecer normalidad se realizó la prueba de Kolmogorov Smirnov. El análisis bivariado se realizó para variables cuantitativas de acuerdo con su distribución con t

Student o U de Mann Whitney y variables cualitativas Chi cuadrada o McNemar. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.05$. Para el análisis de la información se empleó el paquete Excel versión 2019 (Microsoft, Redmon, WA, USA) y el paquete IBM SPSS 3 (IBM Corp, Armonk, NY, USA).

ASPECTOS ÉTICOS

Esta tesis se apega a los lineamientos establecidos en la Declaración mundial de Helsinki 2013 y en la Ley General de Salud en materia de investigación en seres humanos. Se apega a las normas establecidas en el Instructivo de Investigación Médica del I.M.S.S, contenidas en el Manual de Organización de la Dirección de Prestaciones Médicas y Coordinación de Investigación Médica de 1996.

- Riesgo de la investigación: de acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en el título II, capítulo primario, artículo 17, este estudio se considera **sin riesgo**.
- Posibles beneficios: no hay beneficio directo para el paciente, el beneficio es de tipo científico pues permitirá ampliar el conocimiento sobre la forma de presentación del SIRI en nuestro medio para en el futuro identificar a los pacientes en mayor riesgo de presentarlo y diagnosticarlo de forma oportuna.
- Balance riesgo/beneficio: No hay riesgo para el paciente ya que los datos se obtuvieron del expediente clínico.
- Valor científico y social del estudio: El valor científico de este estudio radica en que se carece de datos sobre las características del SIRI en nuestro medio por lo que su ejecución permitirá mejorar el entendimiento médico y científico de esta entidad. Su valor social radica en que a través de la generación de nuevo

conocimiento sobre el SIFI podremos identificar, diagnosticar y en general mejorar la atención de las personas que viven con VIH y presentan este síndrome.

- Limitación de la vulnerabilidad de la población estudiada: A pesar de que este trabajo tiene como objeto de estudio a una población vulnerable, la fuente de los datos utilizados son expedientes clínicos por lo que los sujetos estudiados no fueron objeto de coacción, control físico, influencia indebida ni manipulación. Además, dada la sensibilidad de los datos obtenidos se garantiza la confidencialidad de los mismos como se describe en el siguiente punto y solamente los investigadores asociados al protocolo tienen acceso a los registros médicos y la información obtenida de estos.
- Confidencialidad: Este estudio garantiza la confidencialidad de la información. Todos los datos recolectados son de uso exclusivo del investigador principal. Cada caso fue registrado con un código que solo será identificado por el investigador, en ningún caso se revelará la identidad del paciente y los resultados de este estudio se expondrán en foros científicos y no servirán para otros fines. Las investigadoras principales y el alumno tutorado han firmado cartas compromiso de confidencialidad en las cuales se afirma el compromiso de salvaguardar los datos personales de cada paciente a fin de que no puedan ser identificados de forma individual y no compartir la información con ninguna persona externa no asociada con el protocolo (ver cartas de confidencialidad en Anexos 2 y 3). Al concluir el estudio los datos serán resguardados por 2 meses y posteriormente eliminados de cualquier registro físico o electrónico.

- Obtención del consentimiento informado: Por ser un estudio donde los datos se obtuvieron de forma retrospectiva por medio de expedientes clínicos este estudio no amerita obtención de consentimiento informado por lo que se solicitó excepción de consentimiento informado (ver Anexo 4).

RESULTADOS

Características generales

Realizamos el análisis estadístico de los datos obtenidos de 55 pacientes que viven con VIH y presentaron SIRI (**Tabla 1**). Se encontró un claro predominio del género masculino con 49 (89.09%) hombres. La mediana de edad fue de 36 (29-44) años. Al momento del diagnóstico de VIH se catalogaron en fase de SIDA a 30 (54.54%) pacientes mientras que 17 (30.9%) se encontraban asintomáticos. El 65.45% de los pacientes habían recibido el diagnóstico de alguna infección oportunista previo al inicio de la terapia antirretroviral (TAR). El tipo de fármaco activo más comúnmente utilizado en nuestra población fueron los inhibidores de la integrasa (92.72%). La mayor parte de los casos de SIRI identificados fueron de tipo desenmascarado (n=45, 81.81%) con una mediana de 6 (RIC 4-12) semanas transcurridas entre el inicio de la TAR y la presentación de SIRI. La mediana del conteo de linfocitos CD4+ al momento del diagnóstico de SIRI fue de 44 (RIC 16-84) células/mm³. La mediana de carga viral de VIH fue de 77,827 (RIC 5,446-33,0000) copias/mL. En cuanto a la terapéutica del SIRI, en el 40% de los casos se suspendieron los fármacos antirretrovirales y en 65.45% se administraron glucocorticoides sistémicos para el manejo de esta entidad.

Comparación entre pacientes que presentaron SIRI paradójico y SIRI desenmascarado

Comparamos las características clínicas y bioquímicas de los pacientes que presentaron SIRI paradójico y SIRI desenmascarado (**Tabla 1**). No encontramos diferencias significativas en las medianas de edad entre los dos grupos ($p=0.542$). La

mayoría de los pacientes que presentaron ambos tipos de SIRI se encontraban en fase de SIDA al diagnóstico de VIH, 70% en el subgrupo que presentó SIRI paradójico y 51.1% del grupo con SIRI desenmascarado. No encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar las medianas del conteo de linfocitos CD4+ de los pacientes con ambos tipos de SIRI [61 (RIC 33.7-238.5) y 44 (RIC 15-83) células/mm³, $p=0.253$]. No hubo diferencias en la determinación de carga viral de VIH en ambos grupos ($p=0.0654$).

Tabla 1. Características clínicas y bioquímicas de la población estudiada con SIRI y comparación de estas de acuerdo con el subtipo de SIRI presentado.

	Total (N=55)	Subtipo de SIRI		<i>p</i> *
		SIRI paradójico (n=10)	SIRI desenmascarado (n=45)	
Sexo				
Hombre	49 (89.09%)	8 (80%)	41 (91.11%)	0.297
Mujer	6 (10.9%)	2 (20%)	4 (8.88%)	
Edad (años)	36 (29-44)	33.5 (29.2-40.2)	37 (29-44.5)	0.542
Días de estancia intrahospitalaria	18 (11-25)	17 (12.7-34.2)	18 (10-25)	0.453
Categoría clínica al diagnóstico de VIH				
Asintomático	17 (30.9%)	1 (10%)	16 (35.55%)	0.273
Sintomático	8 (14.54%)	2 (20%)	6 (13.33%)	
SIDA	30 (54.54%)	7 (70%)	23 (51.11%)	
Diagnóstico de infección oportunista previo al inicio de TAR	36 (65.45%)	9 (90%)	27 (60%)	0.138
Subtipo de SIRI				
Paradójico	10 (18.18%)	NA	NA	NA
Desenmascarado	45 (81.81%)	NA	NA	NA
Tipo de TAR utilizado				
Inhibidor de la integrasa	51 (92.72%)	10 (100%)	41 (91.11%)	>0.999
ITINN	4 (7.27%)	0 (0%)	4 (8.88%)	
Conteo de CD4+ al diagnóstico de SIRI (células/mm ³)	44 (16-84)	61 (33.7-238.5)	44 (15-83)	0.253
Carga viral de VIH al diagnóstico de SIRI (copias/mL)	77827 (5446-330000)	32925 (1958-713152)	92088 (6688-327277)	0.654
Semanas entre inicio de TAR y presentación del SIRI	6 (4-12)	6 (4-9)	6 (4.5-12)	0.414
Suspensión de TAR	22 (40%)	6 (60%)	16 (35.55%)	0.174
Administración de esteroide sistémico	36 (65.45%)	8 (80%)	28 (62.22%)	0.465
Egreso por defunción	8 (14.54%)	2 (20%)	6 (13.33%)	0.627
Defunción atribuible a SIRI	8 (14.54%)	2 (20%)	6 (13.33%)	0.627

Los resultados se muestran en valores absolutos, medianas con rango intercuartílico y porcentajes (%). Comparación de medianas con la prueba U de Mann-Whitney, proporciones con prueba exacta de Fisher. SIRI: Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune. TAR: Terapia antirretroviral. ITINN: Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido. NA: no aplica. **p* estadísticamente significativa <0.05.

Espectro clínico del SIRI

Evaluamos las frecuencias de las entidades asociadas a SIRI en la muestra estudiada (**Tabla 2**). Destaca *Mycobacterium tuberculosis* como el microorganismo más frecuente asociado a SIRI en nuestra población con un total de 15 casos identificados que incluyeron presentaciones con afectación meníngea, ganglionar, miliar y diseminada. La entidad aislada que se presentó con mayor frecuencia asociada a SIRI fue la retinitis por citomegalovirus (n=8, 14.54%). También destaca la presencia de neoplasias asociadas a SIRI, con dos casos de neoplasias de origen linfático registradas y tres de origen vascular. En un subanálisis de las frecuencias de presentaciones clínicas de SIRI de acuerdo con el sistema orgánico afectado se encontró que el 29.09% de los casos involucraron al sistema nervioso central, seguido en frecuencia de afectación ocular e involucro multiorgánico con una frecuencia de 18.18% cada uno (**Figura 1**).

Tabla 2. Entidades asociadas a SIRS en 55 pacientes que viven con VIH atendidos en un hospital de tercer nivel en México.

	Total (N=55)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	15 (27.27%)
Meningea	5 (9.09%)
Ganglionar	5 (9.09%)
Miliar	1 (1.81%)
Diseminada	4 (7.27%)
Citomegalovirus	12 (21.81%)
Retinitis	8 (14.54%)
Neumonitis	1 (1.81%)
Esofagitis	1 (1.81%)
Enteritis	1 (1.81%)
Colitis	1 (1.81%)
Histoplasmosis diseminada	5 (9.09%)
Neoplasias	5 (9.09%)
Linfoma de Hodgkin	1 (1.81%)
Linfoma primario de sistema nervioso central	1 (1.81%)
Sarcoma de Kaposi	3 (5.45%)
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	4 (7.27%)
Neumocistosis pulmonar	4 (7.27%)
Toxoplasmosis cerebral	4 (7.27%)
Criptococosis meníngea	2 (3.63%)
Cisticercosis ocular	1 (1.81%)
Herpes zoster	1 (1.81%)
<i>Mycobacterium avium complex</i>	1 (1.81%)
Sífilis ocular	1 (1.81%)

Afectación orgánica asociada a SIRS

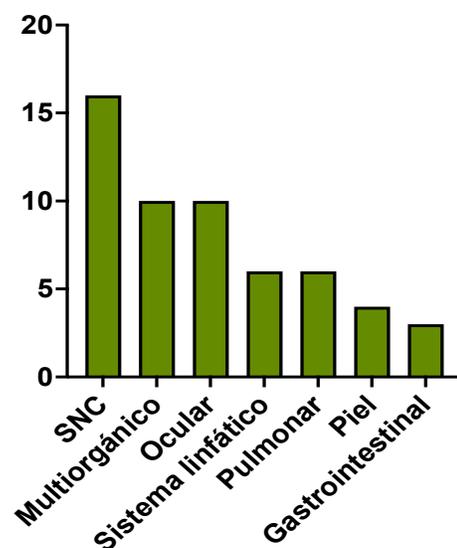


Figura 1. Distribución de las manifestaciones clínicas de SIRS de acuerdo con el sistema orgánico afectado. SNC: Sistema nervioso central.

Mortalidad asociada a SIRS

Identificamos 8 muertes durante el análisis estadístico. El 100% de estas defunciones fueron atribuidas a complicaciones del SIRS. No se encontró diferencias estadísticamente significativas en la proporción de muertes entre los subtipos de SIRS ($p=0.627$). Con estos datos calculamos una tasa de letalidad por SIRS de 14.54%. La mediana de tiempo desde la admisión de los pacientes hasta su defunción fue de 11.5 (RIC 9-29.25) días. Comparamos las características de los pacientes que fallecieron y los sobrevivientes (**Tabla 3**). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad por género, edad, infección oportunista previa, y perfil inmunológico. Hubo diferencia en la proporción de pacientes que recibieron esteroides en el grupo que falleció (100 vs 59.5% $p=0.04$). Las entidades clínicas asociadas a SIRS que se encontraron con más frecuencia en las personas fallecidas fueron neumocistosis pulmonar y toxoplasmosis cerebral. No se registraron muertes entre pacientes con SIRS asociado a *Mycobacterium tuberculosis*.

Tabla 3. Comparación de las características clínicas y bioquímicas de los pacientes que fallecieron por causas atribuibles al SIRI y los que fueron egresados vivos.

	Estatus al egreso		<i>p</i>
	Muertos (n=8)	Vivos (n=47)	
Sexo			
Hombre	7 (87.5)	42 (89.3%)	>0.999
Mujer	1 (12.5%)	5 (10.6%)	
Edad (años)	43 (37.5-48.5)	36 (29-43)	0.067
Días de estancia intrahospitalaria	11.5 (9-29.25)	18 (12-25)	0.319
Categoría clínica al diagnóstico de VIH			
Asintomático	2 (25%)	15 (31.9%)	0.584
Sintomático	0	8 (17.02%)	
SIDA	6 (75%)	24 (51.06%)	
Diagnóstico de infección oportunista previo al inicio de TAR	6 (75%)	30 (63.82%)	0.7
Subtipo de SIRI			
Paradójico	2 (25%)	8 (17.02%)	0.627
Desenmascarado	6 (75%)	39 (82.97%)	
Tipo de TAR utilizado			
Inhibidor de la integrasa	7 (87.5%)	44 (93.6%)	0.477
ITINN	1 (12.5%)	3 (6.38%)	
Conteo de CD4+ al diagnóstico de SIRI (células/mm ³)	46.5 (12-63.5)	44 (17-128)	0.455
Carga viral de VIH al diagnóstico de SIRI (copias/mL)	163551 (15463-1542717)	77827 (2610-324554)	0.366
Semanas entre inicio de TAR y presentación del SIRI	7 (4.5-11.5)	6 (4-12)	0.955
Suspensión de TAR	2 (25%)	20 (42.55%)	0.454
Administración de esteroide sistémico	8 (100%)	28 (59.57%)	0.04*

Los resultados se muestran en valores absolutos, medianas con rango intercuartílico y porcentajes (%). Comparación de medianas con la prueba U de Mann-Whitney, proporciones con prueba exacta de Fisher. **p* estadísticamente significativa <0.05.

DISCUSIÓN

En este trabajo realizamos una caracterización de la población que vive con VIH que cursa con SIRI y es atendida en nuestro servicio.

Al igual que la cohorte mexicana de 2011 publicada por Hoyo-Ulloa y cols., donde el 90% de los pacientes que presentaron SIRI fueron hombres³⁰, en nuestra población se evidenció predominio del género masculino. Esto podría ser reflejo simplemente del comportamiento epidemiológico de la infección por VIH en nuestro país, ya que, de acuerdo con el informe nacional de VIH más reciente publicado en el tercer trimestre de 2023, el 81.91% de los casos notificados de VIH a nivel nacional se dan en hombres³². Aunque existe evidencia de que las mujeres tienen una mejor recuperación del conteo de CD4+ al inicio de la TAR, no se ha demostrado que esto tenga implicaciones en las complicaciones asociadas a la recuperación inmune como el SIRI y en general se considera que esta entidad no tiene predilección por un género en particular³³. Lo cierto es que dada la heterogeneidad de la definición de SIRI y la subrepresentación histórica de las mujeres en ensayos clínicos que evalúan fármacos antirretrovirales es difícil discernir con precisión si existen diferencias en la incidencia de SIRI de acuerdo con el género.

La mediana de edad registrada entre los pacientes de nuestro estudio [36 (RIC 29-44) años] es similar a la de poblaciones de otras series que han evaluado a pacientes con SIRI. En el estudio de Hoyo-Ulloa y cols., la mediana de la edad fue de 34 (RIC 28-41) años³⁰. Esto coincide con los datos epidemiológicos nacionales donde el 39% de todos los casos de VIH se encuentran concentrados en el grupo poblacional de 25 a 34 años³².

El conteo de linfocitos CD4+ entre nuestros pacientes es similar al registrado en otros estudios. En una cohorte nacional de pacientes con SIRS³⁰ se reportó una mediana de 48 (RIC 20-11) células/mm³ frente a las 44 (RIC 16-84) células/mm³ en nuestro trabajo. Existe evidencia de que el grado de inmunosupresión al momento de diagnóstico de VIH se relaciona con el desarrollo de SIRS. En una serie robusta el conteo de CD4+ <50 células/mm³ al inicio de la TAR se asoció a una incidencia de 25% de SIRS¹⁴. La inmunosupresión avanzada se relaciona con la presencia de infecciones oportunistas ocultas e incluso neoplasias que pueden generar un síndrome hiperinflamatorio al iniciarse la recuperación inmunitaria^{18,30}. De igual modo al comparar la carga viral de VIH de nuestros pacientes con la de otros trabajos publicados³⁰ encontramos cifras elevadas similares lo cual puede ser reflejo del estado avanzado de la enfermedad al diagnóstico y al igual que el conteo de CD4 constituye un marcador de la vulnerabilidad del individuo para presentar entidades oportunistas subclínicas.

De forma consistente en la literatura se ha evidenciado que el diagnóstico de infecciones oportunistas previo al inicio de TAR se relaciona con el riesgo de desarrollar SIRS³⁰. En nuestro estudio no encontramos asociación entre estas variables; aunque probablemente esto tiene relación con aspectos metodológicos como nuestro tamaño de muestra no podemos descartar que muchas infecciones oportunistas entre nuestros pacientes se encuentran subdiagnosticadas lo que puede evidenciar áreas de oportunidad en el proceso de tamizaje de los pacientes con diagnóstico reciente de VIH. Lo cierto es que tener una infección oportunista previa al inicio de TAR aumenta el riesgo de manifestarse en forma de SIRS desenmascarado

al inicio de TAR o bien de forma paradójica al empeorar su curso clínico con la recuperación inmune inducida por los antirretrovirales¹⁸.

En nuestro estudio la mayoría de los pacientes que presentaron SIRI utilizaban inhibidores de la integrasa. Esto se lo atribuimos a que estos fármacos constituyen en la actualidad la primera línea de tratamiento para el VIH³⁴. Cuando se publicaron la mayoría de las cohortes de SIRI aún no se encontraba en circulación este grupo farmacológico. Estos fármacos se asocian con una recuperación rápida del conteo de CD4+ al tiempo que controlan de forma eficiente la carga viral de VIH³⁴. Esta misma eficacia en cuanto a la recuperación inmunitaria explica por qué en algunos estudios el uso de inhibidores de la integrasa ha demostrado aumentar el riesgo de presentar SIRI [OR 4.04 (IC 95% 1.99-8.19)], particularmente en pacientes con enfermedad avanzada, esto sin impactar en el riesgo de hospitalización ni aumentar la mortalidad³⁵. A pesar de este riesgo descrito, se ha ponderado ampliamente el riesgo-beneficio de utilizar estos fármacos y dados sus beneficios siguen siendo una de las mejores opciones terapéuticas frente al VIH.

Un estudio mexicano en población no derechohabiente reporta una mediana del tiempo de latencia entre el inicio de la TAR y la presentación de SIRI de 69 (RIC 20-193) días³⁰, mientras que en otro trabajo realizado en una clínica especializada en VIH en la Ciudad de México este tiempo fue de 87.5 días³¹. En nuestro estudio este tiempo de presentación fue relativamente inferior con 6 (RIC 4-12) semanas. La literatura señala amplia variabilidad en el periodo de latencia del SIRI, y aunque la mayoría de los casos se presentan en las primeras 12 semanas la realidad es que el SIRI puede diagnosticarse dentro de los 2 primeros años de iniciado la TAR²⁰. Una

posible explicación del menor periodo de latencia en nuestro estudio es el hecho de que nuestros pacientes al contar con seguridad social tienen mayor disponibilidad de atención médica y diagnóstico oportuno del SIRI respecto a otras poblaciones lo que podría acortar el tiempo de identificación de esta entidad.

Destaca en nuestros resultados una alta tasa de suspensión de TAR en el contexto de SIRI (40%). La literatura señala que los antirretrovirales no deben ser interrumpidos en SIRI al menos que haya sospecha de toxicidad farmacológica o compromiso grave del sistema nervioso central²⁷. Suspenderlos fuera de estos escenarios expone al paciente a adquirir otras infecciones oportunistas y a desarrollar resistencia a los fármacos.

La frecuencia del tipo de entidades asociadas a SIRI en nuestra población presenta características singulares. Las más frecuentes en nuestro medio fueron la infección por *Mycobacterium tuberculosis* y citomegalovirus, cada uno de estos agentes con diversas presentaciones clínicas. En otro estudio en un hospital de tercer nivel de atención médica en nuestro país, los agentes más frecuentes asociados a SIRI fueron *Varicella zoster*, *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium avium complex*³⁰. La sobrerrepresentación de SIRI asociado a citomegalovirus en nuestra cohorte podría explicarse por el hecho de que, en nuestro centro, como parte del protocolo del paciente con diagnóstico reciente de VIH realizamos de forma rutinaria evaluaciones oftalmológicas, lo que aumenta la probabilidad de diagnosticar infecciones por este virus que de otro modo pasarían desapercibidas. En el subanálisis de la afectación orgánica asociada a SIRI, destaca la alta frecuencia de involucro a sistema nervioso central y ocular. En ese sentido consideramos prudente poner especial énfasis en las

manifestaciones neurológicas y oculares al realizar el tamizaje de infecciones oportunistas y al enfrentarse al paciente con sospecha de SIRS.

La mortalidad entre nuestros pacientes es casi el doble de la registrada en otros trabajos. En la serie de Hoyo-Ulloa y cols.³⁰, se registró una mortalidad de 7.5% entre pacientes con SIRS frente a 14.54% en nuestro estudio. Una posibilidad es que estas diferencias se expliquen porque nuestra población tiene más comorbilidades, sin embargo, esto deberá explorarse en estudios futuros. Otro factor que podría estar relacionado con este exceso de mortalidad es la edad, ya que en nuestro análisis encontramos una tendencia hacia mayor edad entre los pacientes fallecidos con una mediana de 43 (RIC 37.5-48.5) vs. 36 (RIC 29-43) años ($p=0.067$). Esto resulta relevante ya que existe evidencia de un proceso de inmunosenescencia acelerado entre las personas infectadas por VIH que se ha relacionado con estrés oxidativo y respuestas defectuosas ante ciertos estímulos inflamatorios³⁶. Esto podría traducirse en una mayor vulnerabilidad y riesgo de muerte ante las manifestaciones de las infecciones oportunistas desenmascaradas o exacerbadas por el SIRS.

Nuestro análisis arrojó una mayor proporción de uso de glucocorticoides sistémicos en el grupo de pacientes que fallecieron sin embargo no tenemos forma de explicar este hallazgo toda vez que existe amplia evidencia en la literatura del beneficio del uso de estos fármacos para contrarrestar la respuesta inflamatoria exagerada en el contexto de SIRS²⁰.

Algunas limitaciones del estudio son el tamaño de muestra reducido lo cual limita el poder estadístico de nuestro análisis. Además, dada la dependencia en datos contenidos en expedientes clínicos nos encontramos ante el riesgo de perder

información clínica valiosa que pudo haber sido omitida en los registros clínicos. Debido a la variabilidad en la presentación clínica del SIRI es posible que se hayan omitido casos de nuestro análisis. Destaca además que no realizamos comparación de los pacientes con SIRI con pacientes con VIH sin esta entidad por lo que convendría en estudios futuros realizar análisis de prevalencia, incidencia y contrastar las características entre estos dos grupos de pacientes para identificar los factores que aumentan el riesgo de presentar SIRI. En el mismo sentido, contrastar los parámetros inmunológicos basales al diagnóstico de VIH con los presentados al presentar SIRI brindaría información valiosa sobre el grado de reconstitución inmune de estos pacientes.

CONCLUSIONES

En nuestra población los microorganismos más frecuentemente asociados a SIRI fueron *Mycobacterium tuberculosis* y citomegalovirus. El 65.45% tenía infecciones oportunistas previas, con 6 semanas de latencia entre el inicio de TAR y el SIRI. La letalidad fue de 14.54%, mayor a la reportado en estudios previos en México. Es necesario realizar vigilancia estrecha de las manifestaciones potenciales de esta entidad durante las primeras semanas de iniciado la TAR, en especial en hombres de mayor edad por asociarse a exceso de mortalidad por SIRI. Se debe poner especial atención ante manifestaciones neurológicas y oftalmológicas.

ANEXOS

ANEXO 1 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre:

NSS:

Edad: _____

Sexo: Hombre () Mujer ()

Fecha de ingreso hospitalario: _____.

Fecha de egreso del servicio de Medicina Interna: _____.

Días de estancia hospitalaria: _____.

Egreso por defunción: Sí () No ()

Defunción relacionada con SIRI: Sí () No ()

Categoría clínica al momento de diagnóstico de VIH:

Asintomático () Sintomático () SIDA ()

Diagnóstico de infección oportunista previo al inicio de TAR: Sí () No ()

Subtipo de SIRI:

Paradójico () Desenmascarado ()

Conteo de CD4+ al momento de diagnóstico de SIRI: _____

células/mm³.

Carga viral de VIH al momento de diagnóstico de SIRI: _____

copias/mL.

Manifestación clínica de SIRI:

Tiempo transcurrido desde inicio de TAR hasta presentar SIRI _____

semanas.

Fármaco de base utilizado como parte de TAR:

Inhibidor de la integrasa () Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido ()

Inhibidor de la proteasa () Otros ()

¿Se suspendió TAR como consecuencia de SIRI? Sí () No ()

Administración de esteroide como manejo para SIRI: Sí () No ()

ANEXO 2

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPÚLVEDA

COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN

CARTA DE CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES/AS, y/o CO- INVESTIGADORES/AS

Ciudad de México, a 13 de noviembre de 2023

Yo **Alejandra Albarrán Sánchez** investigador/a del servicio de **MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA", CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**, hago constar, en relación con el protocolo titulado: **CARACTERIZACIÓN DEL SÍNDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCIÓN INMUNE EN PACIENTES QUE VIVEN CON VIH ATENDIDOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN MÉXICO**, que me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, contratos, convenios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a mi cargo, o en el cual participo como co-investigador/a, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución del mismo.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Distrito Federal, y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Atentamente

Alejandra Albarrán Sánchez
Investigadora Responsable

Maura Estela Noyola García
Investigadora Co-responsable

Edwin Jeffry Palma Díaz
Alumno Tutorado

ANEXO 3

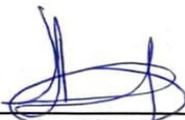
CARTA COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD DESEMPEÑANDO FUNCIONES COMO: Revisor(a) de Expedientes Clínicos

Ciudad de México, a 13 de noviembre de 2023

Yo, **Edwin Jeffry Palma Díaz**, en mi carácter de **REVISOR(A) DE EXPEDIENTES CLÍNICOS**, entiendo y asumo que, de acuerdo al Art 16, del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la Salud, es mi obligación respetar la privacidad del individuo y mantener la confidencialidad de la información que se deriva de mi participación en el estudio: **CARACTERIZACIÓN DEL SÍNDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCIÓN INMUNE EN PACIENTES QUE VIVEN CON VIH ATENDIDOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN MÉXICO** y cuyo investigador responsable es **Alejandra Albarrán Sánchez**.

Asimismo, entiendo que este documento se deriva del cumplimiento del Art. 14 (1) de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares a la que está obligado todo(a) investigador(a).

Por lo anterior, me comprometo a no comentar ni compartir información obtenida a través del estudio mencionado, con personas ajenas a la investigación, ya sea dentro o fuera del sitio de trabajo, con pleno conocimiento de que la violación a los artículos antes mencionados es una causal de despido de mis funciones.



Alejandra Albarrán Sánchez
Investigadora Responsable



Edwin Jeffry Palma Díaz
Alumno Tutorado

1 "El responsable velará por el cumplimiento de los principios de protección de datos personales establecidos por esta Ley, debiendo adoptar las medidas necesarias para su aplicación. Lo anterior aplicará aún y cuando estos datos fueran tratados por un tercero a solicitud del responsable. El responsable deberá tomar las medidas necesarias y suficientes para garantizar que el aviso de privacidad dado a conocer al titular, sea respetado en todo momento por él o por terceros con los que guarde alguna relación jurídica"

ANEXO 4



GOBIERNO DE
MÉXICO



Fecha: 20 de octubre de 2023

SOLICITUD DE EXCEPCIÓN DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" del Centro Médico Nacional Siglo XXI que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación **CARACTERIZACIÓN DEL SÍNDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCIÓN INMUNE EN PACIENTES QUE VIVEN CON VIH ATENDIDOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN MÉXICO**, es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

a) Edad, sexo, categoría clínica de VIH al diagnóstico, subtipo de SIRI, conteo de CD4+, carga viral, tiempo desde el inicio de TAR hasta presentar SIRI, tipo de TAR usado, diagnóstico de infección oportunista previo al inicio de TAR, manifestación clínica, suspensión de TAR, tratamiento con esteroide sistémico, duración de estancia intrahospitalaria, desenlace clínico al egreso, muerte atribuible al SIRI.

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **CARACTERIZACIÓN DEL SÍNDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCIÓN INMUNE EN PACIENTES QUE VIVEN CON VIH ATENDIDOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN MÉXICO** cuyo propósito es la elaboración de una tesis para obtención del grado de especialista en Medicina Interna.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Nombre: Alejandra Albarrán Sánchez
Categoría contractual: Médico no familiar
Investigador(a) Responsable



ANEXO 5



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Carta de no inconveniencia

**UMAE Hospital de Especialidades
Bernardo Sepúlveda Gutiérrez
Centro Médico Nacional Siglo XXI**

Fecha: 20 de octubre del 2023

Comité Local de Investigación en Salud
Comité de Ética en Investigación
Presente

En mi carácter de directora general de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" del Centro Médico Nacional Siglo XXI declaro que no tengo inconveniente en que se lleve a cabo en esta Unidad el protocolo de investigación con título **"Caracterización del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en pacientes que viven con VIH atendidos en un hospital de tercer nivel en México"**, como Investigador (a) Responsable **Dra. Alejandra Albarrán Sanchez, como alumno tutorado el médico residente Edwin Jeffry Palma Díaz matrícula 97385441** siendo un estudio **(retrospectivo, descriptivo, transversal)**, en el servicio de Medicina Interna en caso de que sea aprobado por ambos Comités de Evaluación. El estudio no requiere recursos financieros ya que se trata de revisión de expedientes.

Sin otro particular, reciba con el presente un saludo cordial.

Atentamente

Dra. Natividad Neri Muñoz
Directora General de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Vo Bo. *Dr. Jorge Moreno Palacios*
División de Investigación
Matricula 99374731



BIBLIOGRAFÍA

1. Nachega JB, Musoke P, Kilmarx PH, Gandhi M, Grinsztejn B, Pozniak A, et al. Global HIV control: is the glass half empty or half full? *Lancet HIV* [Internet]. 2023;10(9):e617–22.
2. Jain R, Clark N, Diaz-Linares M, Grim S. Limitations of current antiretroviral agents and opportunities for development. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2006;12(9):1065–74.
3. French MA. HIV/AIDS: immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2009;48(1):101–7.
4. Crabtree-Ramírez B, Caro-Vega Y, Belaunzarán-Zamudio F, Sierra-Madero J. High prevalence of late diagnosis of HIV in Mexico during the HAART era. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2012;54(5):506–14.
5. Haddow LJ, Easterbrook PJ, Mosam A, Khanyile NG, Parboosing R, Moodley P, et al. Defining immune reconstitution inflammatory syndrome: Evaluation of expert opinion versus 2 case definitions in a south African cohort. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2009;49(9):1424–32.
6. Tappuni AR. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *Adv Dent Res* [Internet]. 2011;23(1):90–6.
7. Murdoch DM, Venter WDF, Van Rie A, Feldman C. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res Ther* [Internet]. 2007;4(1):9.

8. French MAH, Mallal SA, Dawkins RL. Zidovudine-induced restoration of cell-mediated immunity to mycobacteria in immunodeficient HIV-infected patients. *AIDS* [Internet]. 1992;6(11):1293–8.
9. Barber DL, Andrade BB, Sereti I, Sher A. Immune reconstitution inflammatory syndrome: the trouble with immunity when you had none. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2012;10(2):150–6.
10. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, Maartens G, French MA, Worodria W, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2008;8(8):516–23.
11. Walker NF, Stek C, Wasserman S, Wilkinson RJ, Meintjes G. The tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: Recent advances in clinical and pathogenesis research. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2018;13(6):512–21.
12. Haddow LJ, Colebunders R, Meintjes G, Lawn SD, Elliott JH, Manabe YC, et al. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals: proposed clinical case definitions. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2010;10(11):791–802.
13. French MA. The immunopathogenesis of immune reconstitution inflammatory syndrome has become clearer, but more complex. *J Infect Dis* [Internet]. 2023;228(2):106–10.
14. French MA, Lenzo N, John M, Mallal SA, McKinnon EJ, James IR, et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* [Internet]. 2000;1(2):107–15.

15. Andrade BB, Singh A, Narendran G, Schechter ME, Nayak K, Subramanian S, et al. Mycobacterial antigen driven activation of CD14⁺⁺CD16⁻ monocytes is a predictor of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *PLoS Pathog* [Internet]. 2014;10(10):e1004433.
16. Wilkinson KA, Walker NF, Meintjes G, Deffur A, Nicol MP, Skolimowska KH, et al. Cytotoxic mediators in paradoxical HIV–tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Immunol* [Internet]. 2015;194(4):1748–54.
17. Lage SL, Wong C-S, Amaral EP, Sturdevant D, Hsu DC, Rupert A, et al. Classical complement and inflammasome activation converge in CD14^{high}CD16⁻ monocytes in HIV associated TB-immune reconstitution inflammatory syndrome. *PLoS Pathog* [Internet]. 2021;17(3):e1009435.
18. Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2010;10(4):251–61.
19. 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://dx.doi.org/10.1007/s00281-015-0532-2>
20. Wilkinson RJ, Walker NF, Scriven J, Meintjes G. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. *HIV AIDS (Auckl)* [Internet]. 2015;49.
21. Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy

- for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2010;10(4):251–61.
22. Luetkemeyer AF, Kendall MA, Nyirenda M, Wu X, Ive P, Benson CA, et al. Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in A5221 STRIDE: Timing, severity, and implications for HIV-TB programs. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2014;65(4):423–8.
23. Sungkanuparph S, Filler SG, Chetchotisakd P, Pappas PG, Nolen TL, Manosuthi W, et al. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy in AIDS patients with cryptococcal meningitis: A prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2009;49(6):931–4.
24. Chang CC, Dorasamy AA, Gosnell BI, Elliott JH, Spelman T, Omarjee S, et al. Clinical and mycological predictors of cryptococcosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* [Internet]. 2013;27(13):2089–99.
25. Bower M, Nelson M, Young AM, Thirlwell C, Newsom-Davis T, Mandalia S, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005;23(22):5224–8.
26. Stewart M. Optimal management of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Clin Ophthalmol* [Internet]. 2010;285.
27. Wijting IEA, Wit FWNM, Rokx C, Leyten EMS, Lowe SH, Brinkman K, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV infected late presenters starting integrase inhibitor containing antiretroviral therapy. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2019;17(100210):100210.

28. Volkow PF, Cornejo P, Zinser JW, Ormsby CE, Reyes-Terán G. Life-threatening exacerbation of Kaposi's sarcoma after prednisone treatment for immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* [Internet]. 2008;22(5):663–5.
29. Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM, Ggayi A-BM, Kamali A, Cuc NTK, et al. Adjunctive dexamethasone in HIV-associated cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;374(6):542–54.
30. Hoyo-Ulloa I, Belaunzarán-Zamudio PF, Crabtree-Ramirez B, Galindo-Fraga A, Pérez-Aguinaga ME, Sierra-Madero JG. Impact of the immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) on mortality and morbidity in HIV-infected patients in Mexico. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2011;15(6):e408–14.
31. Castillejos-García I, Ramírez-Amador V, Gómez-Mejía E, Badial-Hernández F, Anaya-Saavedra G. Clinical manifestations and risk factors for oral immune reconstitution inflammatory syndrome in Mexico. *Oral Dis* [Internet]. 2020;26(S1):153–7.
32. Ceballos-Liceaga SE S-MMR. Sistema de vigilancia epidemiológica de VIH [Internet]. Gob.mx. 2024 [cited 2024 Jan 22]. Available from: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/872352/VIH_DVEET_3erTrimestre_2023.pdf
33. Scully EP. Sex differences in HIV infection. *Curr HIV/AIDS Rep* [Internet]. 2018;15(2):136–46.
34. HIV clinical guidelines: Adult and Adolescent ARV - what's new in the guidelines [Internet]. Hiv.gov. [cited 2024 Jan 22]. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new>

35. Wijting IEA, Wit FWNM, Rokx C, Leyten EMS, Lowe SH, Brinkman K, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV infected late presenters starting integrase inhibitor containing antiretroviral therapy. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2019;17(100210):100210.
36. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med* [Internet]. 2011 [cited 2024 Jan 24];62(1):141–55.