



UNAP



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR SÍNDROME DE
RECONSTITUCIÓN INMUNE EN INFECCIÓN POR VIRUS DE
INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN EL HOSPITAL REGIONAL DE
LORETO EN EL AÑO 2021”**

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL
EN MEDICINA HUMANA VÍA RESIDENTADO MÉDICO CON MENCIÓN
EN MEDICINA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y TROPICALES**

PRESENTADO POR:

ADRIANA MONTOYA REATEGUI

ASESOR:

M.C. WILFREDO MARTÍN CASAPÍA MORALES, Mgr.

IQUITOS, PERÚ

2022



UNAP

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
"Rafael Donayre Rojas"
UNIDAD DE POS GRADO



PROYECTO DE INVESTIGACION N° 026-DUPG-FMH-UNAP-2022

En la ciudad de Iquitos, en el Salón de Grados..... de la Facultad de Medicina Humana, a los 13 días del mes de diciembre del año 2022, a horas 11:00h se dio inicio a la Ejecución del Proyecto de Investigación Titulado: "**FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR SINDROME DE RECONSTITUCION INMUNE EN INFECCION POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN EL HOSPITAL REGIONAL DE LORETO EN EL AÑO 2021**"; con Resolución Decanal N° 407-2022-FMH-UNAP, del 19 de octubre del 2022, presentado por el Médico Cirujano **ADRIANA MONTOYA REATEGUI**, para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en Medicina Humana, vía Residentado Médico, con mención en **Medicina de Enfermedades Infecciosas y Tropicales**, de la Facultad de Medicina Humana "Rafael Donayre Rojas" de la Universidad Nacional de la Amazonía Peruana, en la modalidad presencial, que otorga la universidad de acuerdo a Ley y Estatuto.

El jurado calificador y dictaminador designado mediante Resolución Decanal N° 356-2022-FMH-UNAP, del 16 de setiembre del 2022, está integrado por:

Mg. DUGE. Jorge Luis Baldeón Ríos	Presidente
Mc. Juan Raúl Seminario Vilca	Miembro
Mc. Johan Marin Lizarraga	Miembro

Luego de haber revisado y analizado con atención el Proyecto de Investigación; El Jurado después de las deliberaciones correspondientes, llegó a las siguientes conclusiones:

El Proyecto de Investigación ha sido: Aprobado por unanimidad con la Calificación: dieciocho (18)

Estando el Médico Cirujano apto para obtener el Título de Segunda Especialidad Profesional en Medicina Humana Vía Residentado Médico con mención en **Medicina de Enfermedades Infecciosas y Tropicales**.

Siendo las 12:00 horas, se dio por terminado el acto.

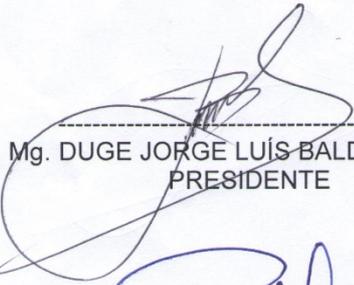

Mg. DUGE. Jorge Luis Baldeón Ríos
Presidente


Mc. Juan Raúl Seminario Vilca
Miembro

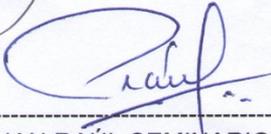

Mc. Johan Marin Lizarraga
Miembro


Mg. SP. Wilfredo Martín Casapia Morales
Asesor

PROYECTO DE INVESTIGACION APROBADO EL
13 DE DICIEMBRE DEL 2022; A LAS 12: 00 HORAS,
EN EL SALON DE GRADOS DE LA FACULTAD DE
MEDICINA HUMANA DE LA UNIVERSIDAD
NACIONAL DE LA AMAZONIA PERUANA, EN LA
CIUDAD DE IQUITOS, PERÚ



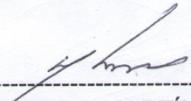
Mg. DUGE JORGE LUÍS BALDEÓN RÍOS
PRESIDENTE



Mc. JUAN RAÚL SEMINARIO VILCA
MIEMBRO



M.C. JOHAN MARÍN LIZARRAGA
MIEMBRO



Mg. SP WILFREDO MARTÍN CASAPIA MORALES
ASESOR



Nombre del usuario:
Universidad Nacional de la Amazonia Peruana

Fecha de comprobación:
31.10.2022 11:31:11 -05

Fecha del Informe:
31.10.2022 11:34:45 -05

ID de Comprobación:
76896899

Tipo de comprobación:
Doc vs Internet

ID de Usuario:
Ocultado por Ajustes de Privacidad

Nombre de archivo: **PROYECTO DE INVESTIGACIÓN RESUMEN ADRIANA MONTOYA REATEGUI**

Recuento de páginas: **24** Recuento de palabras: **3919** Recuento de caracteres: **25866** Tamaño de archivo: **695.08 KB** ID de archivo: **879735**

18.8% de Coincidencias

La coincidencia más alta: **4.77%** con la fuente de Internet (<https://1library.co/document/yr3njoy-factores-fractura-adultos-servic..>)

18.8% Fuentes de Internet 705

Página 26

No se llevó a cabo la búsqueda en la Biblioteca

6.25% de Citas

Citas 8

Página 27

No se han encontrado referencias

0% de Exclusiones

No hay exclusiones

Modifind

Modificaciones del texto detectadas. Busque más detalles en el informe en línea.

Caracteres sustituidos 2

Índice

	Páginas
Portada	01
Acta	02
Jurados	03
Resultado del informe de similitud	04
Índice	05
Resumen	06
Abstract	07
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	09
1.1 Descripción de la situación problemática	09
1.2 Formulación del problema	10
1.3 Objetivos	11
1.3.1 Objetivo General	11
1.3.2 Objetivos específicos	11
1.4 Justificación	12
1.4.1 Importancia	12
1.4.2 Viabilidad	12
1.5 Limitaciones	12
CAPÍTULO II: MARCO TEORICO	13
2.1 Antecedentes	13
2.2 Bases teóricas	16
2.3 Definición de términos	18
CAPÍTULO III: Hipótesis y Variables	19
3.1 Formulación de la hipótesis	19
3.2 Variables y su operacionalización	20
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	23
4.1 Diseño Metodológico	23
4.2 Diseño Muestral	24
4.3 Técnica e Instrumento de recolección de datos	27
4.4 Procesamiento y Análisis de la información	28
4.5 Aspectos Éticos	29
5 COSTO TOTAL DEL PROYECTO	30
6 CRONOGRAMA	30
7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
ANEXOS	37
1 Matriz de Consistencia	38
2 Instrumento de recolección de datos	42

RESUMEN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo¹. El SIRI es caracterizada por una respuesta inflamatoria local y sistémica a veces grave contra una afección conocida (p. ej., patógenos oportunistas o enfermedades autoinmunes) en pacientes infectados por VIH-1 poco después de haber iniciado la terapia antiretroviral⁴.

La terapia antiretroviral combinada que contiene inhibidor de la integrasa se recomienda como tratamiento de primera línea, observándose que se produce una disminución rápida del ARN del VIH (los inhibidores de integrasa se asocian a un recuperación más rápida de las células T CD4); sin embargo una fuerte disminución del ARN del VIH y una rápida recuperación inmunitaria son factores de riesgo del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune⁵

Se encontró que el recuento de CD4 previo al TAR inferior a 50 células / mm³ tenía asociación significativa con el desarrollo de TB-IRIS ($p < 0.05$). El índice de masa corporal y una hemoglobina más bajos pueden indicar una inmunosupresión más graves y por lo tanto un mayor riesgo de infecciones oportunistas¹⁵. Los niveles de hemoglobina presentan correlaciones negativas estadísticamente significativas con marcadores de inflamación y coagulación cuando se realizan estudios de TB IRIS¹⁶

La trombocitopenia asociada al VIH es un hallazgo frecuente en las personas con VIH siendo observado hasta en un 30% de casos¹⁷

Siendo así el objetivo Determinar si la carga viral aumentada, el recuento de CD4 disminuído, la anemia y la plaquetopenia son factores de riesgo para desarrollar Síndrome de reconstitución inmune en pacientes mayores de 17 años con infección por VIH, en el Hospital Regional de Loreto en el año 2021

ABSTRACT

Human immunodeficiency virus (HIV) infection remains the leading cause of morbidity and mortality worldwide¹. IRIS is characterized by a sometimes severe local and systemic inflammatory response against a known condition (eg, opportunistic pathogens or autoimmune diseases) in HIV-1-infected patients shortly after starting antiretroviral therapy⁴.

Combination antiretroviral therapy containing an integrase inhibitor is recommended as first-line treatment, with a rapid decline in HIV RNA being observed (integrase inhibitors are associated with a more rapid recovery of CD4 T cells); however, a sharp decrease in HIV RNA and rapid immune recovery are risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome⁵

Pre-ART CD4 count less than 50 cells/mm³ was found to be significantly associated with the development of TB-IRIS ($p < 0.05$). Lower body mass index and hemoglobin may indicate more severe immunosuppression and therefore a higher risk of opportunistic infections¹⁵. Hemoglobin levels present statistically significant negative correlations with inflammation and coagulation markers when IRIS¹⁶ TB studies are performed

HIV-associated thrombocytopenia is a frequent finding in people with HIV, being observed in up to 30% of cases¹⁷

Thus, the objective is to determine if the increased viral load, decreased CD4 count, anemia and thrombocytopenia are risk factors for developing immune reconstitution syndrome in patients over 17 years of age with HIV infection, at the Regional Hospital of Loreto in the year 2021

I. DATOS GENERALES

Título

“Factores de Riesgo para Síndrome de Reconstitución Inmune en Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana en el Hospital Regional de Loreto en el año 2020”

Área y Línea de Investigación

- Área: Atención de salud del adulto
- Línea: Enfermedades infecciosas

Autor:

- Adriana Montoya Reátegui

Asesor

- MC. Wilfredo Martín Casapía Morales

Colaboradores duración estimada de la ejecución

- Instituciones
 - Hospital Regional de Loreto
 - Servicio de hospitalización del Departamento de Infectología

Duración estimada de la ejecución:

- 12 meses

Fuentes de financiamiento

- Recursos propios

Presupuesto estimado

- 1800 soles

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática:

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. La infección por VIH / SIDA revela los efectos desastrosos de la enfermedad. A nivel mundial, la disminución de casos de VIH junto con el uso de antiretrovirales han dado lugar a un aumento en la prevalencia de casos con 36.8 millones en el 2017.¹ y de estas, hasta 17,8 millones (51,6% de adultos) eran mujeres. Las diferencias en el número de nuevas infecciones por VIH entre hombres y mujeres son más pronunciadas a edades más jóvenes, donde las nuevas infecciones entre las mujeres jóvenes (de 15 a 24 años) fueron un 44% más altas que entre los hombres del mismo grupo de edad. De los 1,8 millones de nuevas infecciones por el VIH en América Latina y 1 millón de muertes relacionadas con el sida cada año, las mujeres también representaron la mayor parte^{1,2}.

Los siguientes patógenos oportunistas, virus (herpesvirus humano-8 y citomegalovirus), hongos (Cryptococcus, Pneumocystis e Histoplasma) y bacterias (Mycobacterium), están asociados con el desarrollo del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) después del inicio de terapia antirretroviral³. El IRIS se presenta de dos formas, según el momento del diagnóstico en relación con el inicio de la terapia antiretroviral: SIRI paradójico y el SIRI desenmascarado³.

El SIRI es caracterizada por una respuesta inflamatoria local y sistémica a veces grave contra una afección conocida (p. ej., patógenos oportunistas o enfermedades autoinmunes) en pacientes infectados por VIH-1 poco después de haber iniciado la terapia antiretroviral. La incidencia de SIRI en pacientes que recién empiezan con la Terapia antiretroviral no está bien definida aún, las tasas oscilan entre el 10% y 54%, aún así la mortalidad asociada a SIRI es poco común (menor al 5%)⁴. La terapia antiretroviral combinada que contiene inhibidor de la integrasa se recomienda como tratamiento de primera línea, observándose que se produce una disminución rápida del ARN del VIH (los inhibidores de integrasa se asocian a una recuperación más rápida de las células T CD4); sin embargo una fuerte disminución

del ARN del VIH y una rápida recuperación inmunitaria son factores de riesgo del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune ⁵.

1.2 Formulación del problema:

¿Son la carga viral aumentada, el recuento de CD4 disminuído; la anemia y la plaquetopenia factores de riesgo para desarrollar Síndrome de reconstitución inmune en pacientes mayores de 17 años con infección por VIH en el Hospital Regional de Loreto en el año 2021?

1.3 Objetivos:

1.3.1 Objetivo general:

Determinar si la carga viral aumentada, el recuento de CD4 disminuído, la anemia y la plaquetopenia son factores de riesgo para desarrollar Síndrome de reconstitución inmune en pacientes mayores de 17 años con infección por VIH en el Hospital Regional de Loreto en el año 2021.

1.3.2 Objetivos específicos:

Establecer si la carga viral aumentada es factor de riesgo para desarrollar Síndrome de reconstitución inmune en infección por VIH

Confirmar si el recuento de CD4 disminuído es factor de riesgo para desarrollar Síndrome de reconstitución inmune en infección por VIH.

Evaluar si la anemia es factor de riesgo desarrollar para Síndrome de reconstitución inmune en infección por VIH.

Corroborar si la plaquetopenia es factor de riesgo para desarrollar Síndrome de reconstitución inmune en infección por VIH.

1.4 Justificación:

1.4.1. Importancia:

El Síndrome de Reconstitución Inmune constituye una complicación observada con frecuencia en pacientes con infección por VIH y está particularmente relacionada con la presencia de infecciones oportunistas en estadios avanzados de la historia natural de esta enfermedad, en este sentido es responsable de una considerable carga de morbilidad y ejerce influencia determinante en el manejo terapéutico en este grupo de pacientes, en este sentido resulta de importancia caracterizar el perfil de riesgo de los pacientes predispuestos a desarrollar esta complicación, tomando como referencia variables que puedan identificar de manera simple y efectiva en los expedientes clínicos.

1.4.2. Viabilidad:

Considerando que la prevalencia de esta complicación es elevada, si será posible identificar al número de casos necesarios para completar el tamaño muestral requerido durante el periodo de estudio consignado, por otra parte las variables que se analizaran como factores de riesgo son posibles de identificarse en las historias clínicas de estos pacientes.

1.5 Limitaciones:

Tomando en cuenta que será un estudio retrospectivo en donde se evaluarán indirectamente a los pacientes a través de la revisión de historias clínicas, es posible que se incurra en el sesgo de información en el supuesto de que se haya producido un subregistro o mal registro de la información.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes:

En el 2020 Ming X, et al en China; desarrollaron una investigación de tipo descriptivo sobre la prevalencia y los factores de riesgo de los casos paradójicos del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune asociado a la tuberculosis (TB-IRIS) que incluyó 199 pacientes mayores de 18 años,

hospitalizado en el Hospital Ditan de Beijing entre el periodo de enero 2014 y el mes de octubre del 2018. A los pacientes se los evaluó, se les realizó tomografía, hemograma, examen de orina, recuento cd4 y carga viral, exámenes bioquímicos y ensayo de liberación de interferón gamma específico de tuberculosis (IGRA) como parte de la visita inicial. Posterior al tratamiento primario se les realizaron exámenes tanto radiológicos como de laboratorio rutinariamente finalizándose las semanas 2, 4, 8, 16, cada 3 meses del tratamiento o posterior a la aparición de síntomas de tuberculosis en pacientes coinfectados VIH/Tuberculosis. Se observó que de los 199 pacientes, 45 (22,6%) desarrollaron TB-IRIS paradójico y 19 (9,5%) casos de TB-IRIS presentaron TB miliar.

Se encontró que el recuento de CD4 previo al TAR inferior a 50 células / mm³ tenía asociación significativa con el desarrollo de TB-IRIS (p<0.05). El trabajo concluyó que una cuarta parte de los pacientes coinfectados con TB y VIH desarrollan el síndrome de constitución inmune paradójico después de iniciarse la terapia antiretroviral. Que tanto un recuento inicial de los CD4 sea más bajo como un aumento rápido de los mismos son los principales factores de riesgo asociados a la aparición de un Síndrome de Reconstitución Inmune paradójico. Encontraron que ser menor de 25 años condicionaba a desarrollar tuberculosis miliar⁶.

En el 2020 Nurul S, et al en Norte América; realizaron un estudio retrospectivo, donde incluyeron 256 pacientes entre 17 y 62 años de edad quienes estuvieron hospitalizados en el Hospital Sungai Buloh en Selangor, Malasia Peninsular en el periodo del 1 de enero al 31 de diciembre 2017 para determinar la prevalencia de Síndrome de Reconstitución Inmune, las manifestaciones clínicas y los posibles predictores. Encontraron que 45 (17,6%) de los pacientes desarrollaron Síndrome de Reconstitución Inmune, infecciones por Mycobacterium tuberculosis (53,3%), Pneumocystis jirovecii (11,1%) y Talaromyces marneffeii (6,6%) fueron las más frecuentes del SIRC. El trabajo concluyó que el riesgo de desarrollar Síndrome de Reconstitución Inmune aumentaba siete veces en pacientes con recuento de linfocitos T CD4

+ <100 células / μ L y cuatro veces en pacientes con carga viral de ARN del VIH > 5,5 log₁₀ copias / ml antes del inicio del TAR⁷.

En el 2020 Vinhaes, C. et al. realizaron en 3 sitios de investigación clínica ubicados en EEUU, Kenia y Tailandia un estudio multiparamétrico que incluyó 560 participantes mayores de 18 años no hospitalizados. Se evaluó los biomarcadores obtenidos de plasma criopreservados colectados de los participantes antes del inicio de la Terapia antiretroviral siendo estos: carga viral, recuento de CD4 y CD8, hemoglobina, el recuento de glóbulos blancos, las plaquetas y la glucosa. Se encontró que los pacientes con Síndrome de Reconstitución Inmune (IRIS) micobacteriano exhiben distintos perfiles de expresión de biomarcadores inflamatorios en sangre periférica en comparación con los que hacían IRIS viral. El trabajo concluyó que en el grupo de Síndrome de Reconstitución Inmune micobacteriano los niveles de hemoglobina tuvieron más bajos niveles de hemoglobina y un IMC fueron más altos que en IRIS viral⁸.

En el 2017 Vignesh R, et al. realizaron un estudio longitudinal en 175 pacientes durante el periodo de setiembre 2010 hasta el mes de mayo del 2013 al sur de la India, no hospitalizados, que asistieron a una clínica para el seguimiento. Se evaluaron los factores de riesgo asociados con el desarrollo de Síndrome de Reconstitución Inmune para identificar un posible biomarcador que permita predecir o diagnosticar el Síndrome de Reconstitución Inmune después de haberse iniciado la Terapia antiretroviral. Para ingresar al estudio debían estar coinfectados por VIH / TB. Los pacientes con Síndrome de Reconstitución Inmune tenían una mediana de recuento basal de células T CD4 + significativamente más baja (P = 0,0039). No hubo diferencias en sexo, porcentaje de células T CD4, carga viral plasmática, intervalo de tiempo entre el inicio de terapia antituberculosa y la terapia antiretroviral entre los pacientes con Síndrome de Reconstitución Inmune y sin Síndrome de Reconstitución Inmune. El trabajo concluyó que podría usar el recuento bajo de células T CD4 + (<100 células / μ L) como un marcador para detectar y monitorear a los pacientes que inician Terapia antiretroviral⁹.

2.2 Bases teóricas:

La morbilidad y la mortalidad de las enfermedades relacionadas al VIH tipo 1, se han visto disminuida drásticamente con la introducción de la terapia antiretroviral, la que induce a una supresión persistente de la replicación del VIH y a una recuperación gradual de los recuentos de células CD4¹⁰

Muchos de los ensayos clínicos tanto controlados como aleatorizados demostraron que el inicio de la terapia antiretroviral combinada posterior el diagnóstico del virus de la inmunodeficiencia humana independientemente del recuento de células T CD4, mejora la morbilidad y mortalidad; y esto está demostrado en las personas que teniendo inmunosupresión grave al inicio de la Terapia Antiretroviral presentan mayor riesgo de muerte y morbilidad en comparación con los que inician en etapa más temprana. La recuperación inmunitaria asociada a Terapia Antiretroviral es crucial para la supervivencia de pacientes gravemente inmunodeprimidos, pero puede complicarse con el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria¹¹

El Síndrome de Reconstitución Inmune puede describirse como un empeoramiento de las manifestaciones o la presentación abrupta atípica de infecciones o tumores relacionados a infecciones después de iniciada la Terapia Antiretroviral. El síndrome puede ser: “paradójico”, ya que una afección preexistente empeora a medida que la Terapia Antiretroviral mejora el recuento de células CD4 y la función inmunitaria; o puede ocurrir como el desenmascaramiento de una infección oculta¹²

El Síndrome de Reconstitución Inmune generalmente comienza entre 2 y 8 semanas tras iniciada la terapia antiretroviral; está descrito en algunas literaturas que va desde los 4 días hasta los 186 días post terapia. Existen agentes relacionadas al desarrollo del Síndrome de Reconstitución Inmune (SIRI) como son *M. tuberculosis*, *M. avium-intracellulare*, *C. Neoformans*, histoplasmosis, y también condiciones como son: pacientes neutropénicos, individuos con trasplante de órganos sólidos, mujeres post parto, esclerosis múltiple y en individuos que han recibido inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa¹³

Se ha sugerido mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo del Síndrome de reconstitución inmune (SIRI), como la carga antigénica, el grado de restauración

inmunitaria después del tratamiento con antiretrovirales y la susceptibilidad genética del huésped, y existe evidencia de que éstos mecanismos pueden interactuar entre si y causar el síndrome. Dentro de los factores de riesgo clínico asociados con la patogénesis del Síndrome de reconstitución Inmune (SIRI) tenemos: recuento bajo de células T CD4 basal (50-100cel/mm³), y una carga viral alta de ARN del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) la presencia de una infección oportunista diseminada antes de la terapia antiretroviral y el inicio de la terapia antiretroviral demasiado pronta después del tratamiento antimicrobiano para las infecciones oportunistas y la predisposición genética¹⁴.

El índice de masa corporal y una hemoglobina más bajos pueden indicar una inmunosupresión más graves y por lo tanto un mayor riesgo de infecciones oportunistas¹⁵

Los niveles de hemoglobina presentan correlaciones negativas estadísticamente significativas con marcadores de inflamación y coagulación cuando se realizan estudios de TB IRIS¹⁶

La trombocitopenia asociada al VIH es un hallazgo frecuente en las personas con VIH siendo observado hasta en un 30% de casos. Dentro de las causas secundarias de trombocitopenia en este grupo poblacional tenemos a las infecciones oportunistas, neoplasias malignas, hematopoyesis alterada, efectos secundarios de los medicamentos y microangiopatía trombótica (púrpura trombocitopénica trombótica). Las manifestaciones hematológicas del Síndrome de Reconstitución Inmune son raras; la trombocitopenia se ha descrito solo en dos oportunidades. El índice de sospecha debe ser particularmente alto cuando se observa una asociación temporal entre la inducción de la Terapia antiretroviral y la trombocitopenia¹⁷

2.3 Definición de términos

Síndrome de reconstitución inmune: afección que ocurre poco después de iniciada la terapia antirretroviral (hasta 3 meses) y se caracteriza por un rápido deterioro clínico con procesos inflamatorios incontrolados a pesar de la supresión de la carga viral del VIH y el aumento de células T CD4¹⁸

Anemia: valores de hemoglobina menores de 10 g/dl y anemia severa con valor menor de 7.5gr/dl en personas que viven con VIH¹⁹

Recuento de linfocitos CD4: Es el indicador del estado inmunológico. Sirve para clasificar la infección por VIH en estadios pronósticos, evaluar riesgo de comorbilidades, la vulnerabilidad a infecciones oportunistas. Valores con recuento bajo de células T CD4 basal (50-100cel/mm³) se asocia a Síndrome de Reconstitución Inmune ^{14,20}

Carga viral: Corresponde a la cuantificación de la carga en valores superiores a 5,0 log₁₀ copias / ml²¹

Plaquetopenia: Corresponde a la cuantificación de las plaquetas a través del hemograma automatizado en valores debajo de las 150 000/ml²².

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis.

Hipótesis Principal

La carga viral aumentada, el recuento de CD4 disminuido; la anemia y la plaquetopenia son factores de riesgo para desarrollar Síndrome de Reconstitución Inmune

Hipótesis Derivadas

No existen factores de riesgo definidos que sean predictores de desarrollar Síndrome de reconstitución Inmune.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable dependiente	Definición	Tipo	Escala	Indicador	Categoría	Medio de verificación
Síndrome de reconstitución Inmune	Afección que ocurre poco después de iniciada la terapia antirretroviral (hasta 3 meses) y se caracteriza por un rápido deterioro clínico con procesos inflamatorios incontrolados a pesar de supresión de carga viral del	Cualitativa	Nominal	Valoración clínica	Si No	Historia Clínica

	VIH y el aumento de células T CD4.					
Variable independiente						
Plaquetopenia	Cuantificación de plaquetas a través del hemograma automatizado	Cualitativa	Nominal	<150,000	Si No	Hemograma
Recuento de Cd 4 disminuido	Cuantificación de subtipos de linfocitos por medio de técnica de citometría de flujo	Cualitativa	Nominal	<100 células	Si No	Hemograma
Carga viral aumentada	Cuantificación de carga viral	Cualitativa	Nominal	>5.0 log ₁₀ copias	Si no	Carga viral
Anemia	Disminución de valores	Cualitativa	Nominal	<10 g/dl	Si No	Hemograma

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño metodológico:

Diseño de Estudio

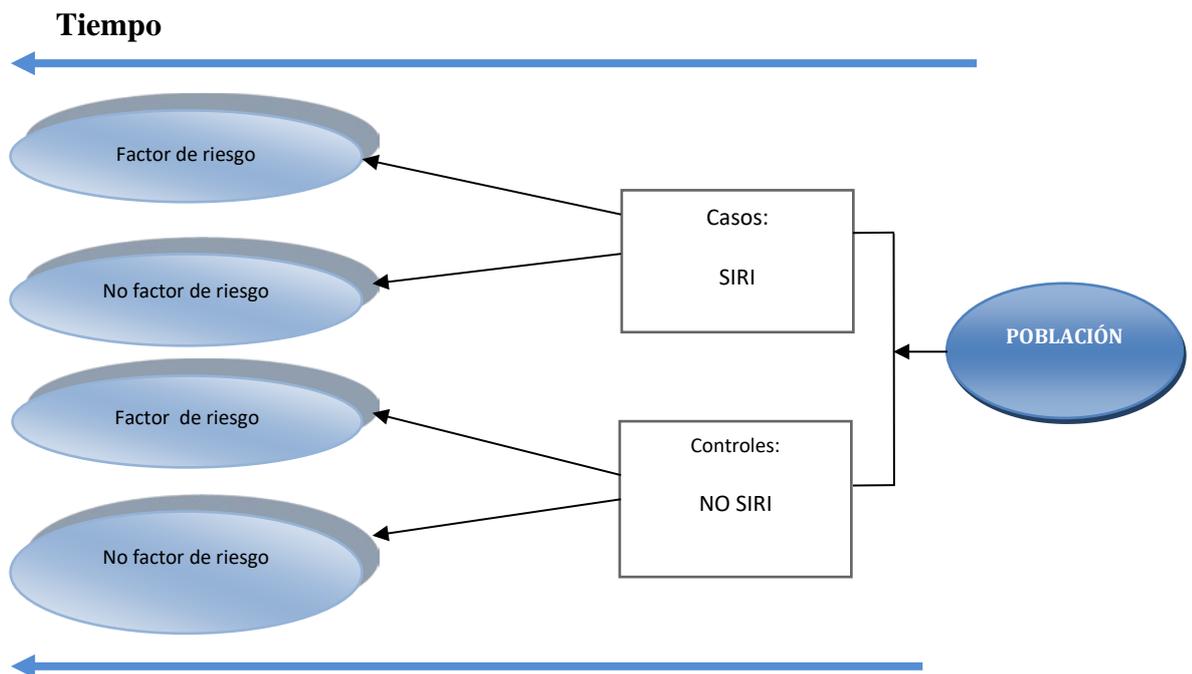
- Analítico, observacional, retrospectivo, de casos y controles.

Alcance analítico: porque evalúa asociación entre dos o más variables

Observacional: Porque No manipula ninguna variable.

Retrospectivo: porque se realizará revisión de Historias clínicas.

Casos y controles: dos poblaciones de estudio.



Dirección

4.2. Diseño Muestral:

Población:

Poblaciones de Estudio:

Pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana que reciban terapia antiretroviral en el Hospital Regional de Loreto durante el periodo 2018 – 2020 que cumplan con los criterios de selección:

Tamaño de la Población de estudio:

MUESTRA:

Unidad de Análisis:

Cada paciente con infección por virus de inmunodeficiencia humana que reciban terapia antiretroviral en el Hospital Regional de Loreto durante el periodo 2018 – 2020 que cumplan los criterios de selección.

Unidad de Muestreo: Historia clínica de pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana que reciban terapia antiretroviral en el Hospital Regional de Loreto.

Tamaño muestral:

Formula²³.

$$n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 P (1 - P) (r + 1)}{d^2 r}$$

Donde:

$$P = \frac{p_2 + r p_1}{2 + r} =$$

$$1 + r$$

$d =$ Valor nulo de las diferencias en proporciones $= p_1 - p_2$

$Z_{\alpha} = 1,96$ para $\alpha = 0.05$

$Z_{\beta} = 0,84$ para $\beta = 0.20$

$P1 = 0.53$ (Ref. 5)

$P2 = 0.33$ (Ref. 5)

R: 1

Donde

n: tamaño de la muestra

Z_{α} 1.96 que equivale a una probabilidad de error tipo alfa de 5%

Z_{β} 0.84 que equivale a una probabilidad de error

Reemplazando los valores, se tiene:

$$n = 96$$

CASOS : (Pacientes con Síndrome de Reconstitución Inmune) = 96 pacientes.

CONTROLES: (Pacientes sin Síndrome de Reconstitución Inmune) = 96 pacientes.

Criterios de Selección:

a. Criterios de inclusión (Casos):

Pacientes con Síndrome de Reconstitución Inmune; que hayan iniciado terapia antiretroviral de gran alcance; mayores de 17 años; de ambos sexos.

b. Criterios de inclusión (Controles):

Pacientes sin Síndrome de Reconstitución Inmune; que hayan iniciado terapia antiretroviral de gran alcance; mayores de 17 años; de ambos sexos.

Criterios de exclusión:

- a. Pacientes con púrpura trombocitopénica.
- b. Pacientes con aplasia medular.
- c. Pacientes con leucemia.
- d. Pacientes con poliglobulia.

4.3. Técnica e instrumentos de recolección de datos:

Ingresarán al estudio los pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana que recibieron terapia antiretroviral en el Hospital Regional de Loreto durante el periodo 2018 – 2020; que cumplan los criterios de selección correspondientes; se solicitará la autorización para la realización del estudio en el ámbito nosocomial respectivo; tras lo cual:

1. Se realizará la captación de las historias clínicas de los pacientes a través de muestreo aleatorio simple.
2. Se extraerán los datos pertinentes correspondientes a las variables en estudio las cuales se incorporarán en la hoja de recolección de datos.
3. Se continuará con el llenado de la hoja de recolección de datos hasta completar los tamaños muestrales en ambos grupos de estudio (Ver anexo 1).

4.4. Procesamiento y análisis de la información:

Estadística Descriptiva: Los resultados serán presentados en cuadros de entrada simple y doble, con número de casos en cifras absolutas y porcentuales, así como en gráficos de relevancia

Estadística analítica: Se aplicará el test de chi cuadrado para establecer la relación entre las variables cualitativas. Si la posibilidad de equivocarse es menor al 5% ($p < 0.05$) se asumirá resultados significativos.

Estadígrafo propio del estudio: Dado que el estudio corresponde a un diseño de casos y controles; se obtendrá el OR para el correspondiente factor de riesgo en cuanto a su asociación con la presencia de síndrome de reconstitución inmune. Se calculará el intervalo de confianza al 95% del estadígrafo correspondiente.

El software estadístico que se usará para el análisis es el paquete estadístico Statistical Product and Service Solutions (SPSS) para Windows versión 20.0

4.5. Protección de los derechos Humanos

Aspectos éticos

La bioética es el estudio de los problemas éticos típicamente controvertidos que surgen de las nuevas situaciones y posibilidades generadas por los avances en biología y medicina. Se tomará en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15, 22 y 23)²⁴ y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA)²⁵.

La autora llenará la ficha de recolección de datos sin colocarse nombres personales que pudieran identificar a los pacientes para ellos se codificará a cada ficha.

5. Cronograma de actividades

ACTIVIDAD	2021							RESPONSABLE
	Ene 2020	Feb 2021	Mar 2021	Abr 2021	May 2021	Jun 2021	Jul 2021	
1.Elaboracion del plan de tesis.	X	x						AUTOR/ ASESOR
2.Elaboración de instrumentos		X						AUTOR
3.Aprobación del Plan de Tesis			X					JURADO
4.Ejecucion del proyecto de tesis				X				AUTOR/ASESOR
5.Recolección de datos.				X				AUTOR/ ASESOR
6. Análisis del informe					x			
7.Elaboración del informe final						X		AUTOR/ ASESOR
8.Aprobacion del Informe Final							x	AUTOR/ ASESOR

6. Presupuesto del Proyecto

Código de la partida	Detalle	Importe S/.
2.3.1.1.1.1	Alimentos para consumo Humano	300
2.3.1.3.1.3	Combustible y carburantes	300
2.3.1.5.1.1	Repuestos y accesorios de computadora	100
2.3.1.5.1.2	Materiales de escritorio	200
2.3.1.5.99.99	Otros	300
2.3.2.1.2.99	Movilidad local	200
2.3.22.4.4	Servicio de impresiones, encuadernación y empastado	400
	Total	1800 soles

Fuente: Adaptado según el clasificador de gastos publicado el 29/12/2016.
Disponible en: <http://www.mef.gob.pe/>

Fuente de financiamiento: Recursos propios del investigador.

7. Referencias Bibliográficas

1. Global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980-2017, and forecasts to 2030, for 195 countries and territories: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2017. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(19\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(19)30196-1).
2. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Ending AIDS progress towards the 90–90–90 targets. Geneva: Global aids update; 2017.
https://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/20170720_Global_AIDS_update_2017
3. Gopal R, Rekha R, Rapaka and Jay K Kolls. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with pulmonary pathogens. *European Respiratory Review* 2017; January; 26(143). DOI: 10.1183/16000617.0042-2016.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28049128/>
4. Rodrigues, A; Zavala, I; Arceo, M; Guzman, Z; Zavala, M. Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI), avances en su fisiopatogenia y consideraciones generales para el tratamiento. Vol: 5:2. DOI: 10.3823/512.
<http://ojmedicine.com>.
<https://www.semanticscholar.org/paper/S%C3%ADndrome-Inflamatorio-de-Reconstituci%C3%B3n-Inmune-en-y-Rodriguez-Hernandez-Zavala-trujillo/8db64869bde8a76de33caddb1f59ac0ecce10acc>
5. Wijting I. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV infected late presenters starting integrase inhibitor containing antiretroviral therapy. *EClinicalMedicine* 2019; 17: 100210.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31891143/>

6. Ming X. Prevalence and risk factors of paradoxical tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome among HIV-infected patients in Beijing, China BMC Infectious Diseases 2020; 554.
<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-020-05225-x>
7. Nurul S. Prevalence, Clinical Manifestations and Predictors of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome among HIV-Infected Patients in Malaysia Infectious Disease Centre: A Retrospective Study. Mal J Med Health Sci 16(SUPP9): 38-45, Nov 2020.
https://medic.upm.edu.my/upload/dokumen/2020110610581806_2020_03_93.pdf
8. Vinhaes C, Sheikh V, Oliveira_de_Souza D, Wang J, Rupert A, et al. An Inflammatory Composite Score Predicts Mycobacterial Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in People with Advance HIV: A prospective International Cohort Study. The Journal of Infectious Disease, jiaa484.06aug2020. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa484>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32761193/>
9. Vignesh R et al. Risk factors and frequency of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome among HIV/Tuberculosis co-infected patients in Southern India. Indian Journal of Medical Microbiology, 2017; 35(2): 279. DOI: 10.4103/IJMM.ijmm_16_163.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28681821/>
10. Yang. X et al. Incomplete Immune Reconstitution in HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy: challenges of immunological non-responders. J Leukoc Biol.2020; 107:597-612. DOI: 10.1002/JLB.4MR1019-189R.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31965635/>
11. Sereti I, Shikh V, Shaffer D, Phanuphak N, Gabriel E, et al. Prospective International Study of Incidence and Predictors of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome and Death in People Living With Human

Immunodeficiency Virus and Severe Lymphopenia. CID 2020;71(3):652_60. DOI: 10.1093/cid/ciz877.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7384325/>

12. Sereti I. Immune reconstruction inflammatory syndrome in HIV infection: beyond what meets the eye. Top Antivir Med.2019; 27(4) USA.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7162680/>

13. Pelaez-Gil M, Villalobos C, Mora G. Síndrome de reconstitución Inmune. Med Leg. Costa Rica vol 34 n.1 Heredia Jan/Mar2017.

https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152017000100248

14. Ramos de Sa B, Ribeiro-alves M, Pereira T, Henrique J, Cavalcanti V, et al. Clinical and Genetic markers associated with tuberculosis, HIV1 Infection, and TB/HIV-immune reconstitution inflammatory síndrome outcomes. BMC Infectious Diseasesw (2020) 20:59.

<https://doi.org/10.1186/s12879-020-4786-5>

<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-020-4786-5>

15. Breglio K, Vinhaes C, Arriaga M, Nason M, Roby G, et al. Clinical and Immunologic Predictors of Mycobacterium avium Complex Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in a Contemporary Cohort of Patients with Human Immunodeficiency Virus. The Journal of Infectious Disease, jiaa669. 26oct2020. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa669> .

<https://academic.oup.com/jid/article/223/12/2124/5940424>

16. Musselwhite L, Andrade B, Ellenberg S, Tierney A, Belaunzaran-Zamudio P, et a. Vitamin D, d-dimer, interferón Y and sCD14 with Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: A Prospective, International Study. Research Paper. EBioMedicine 4(2016) 115-123.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.01.016>

[https://www.thelancet.com/pdfs/journals/ebiom/PIIS2352-3964\(16\)30012-3.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/ebiom/PIIS2352-3964(16)30012-3.pdf)

17. Asif T, Hasan B, Ukani R, Pauly R. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Associated Thrombocytopenia in a Patient with Human Immunodeficiency Virus Infection: A Rare Hematological Manifestation. Jun 2017. Cureus 9(6):e1369. DOI: 10.7759/cureus.1369. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5519318/>
18. VINHAES Systemic Inflammation Associated with immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in Persons Living with VIH.. Review. Life 2021,11,65. <https://doi.org/10.3390/life11010065>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7831327/>
19. Harding B, Whitney B, Nance R, Ruderman S, Crane H, et al. Anemia risk factors among people living with HIV The United States in the current treatment era: a clinical cohort study. BMC Infectious Diseases (2020) 20:238. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-04958-z> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7085166/>
20. Documento de Consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antiretroviral en adultos infectados por el Virus de la Inmunodeficienciaa Humana. Actualización 2020. Panel de Expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el SIDA. https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/07/TAR_GUIA_GESIDA_2020_COMPLETA_Julio.pdf
21. Novak R, Richardson J, Buchacz K, Chmiel J, Durham M, et al. Immune Reconstitution inflammatory síndrome: Incidence and implications for mortality. AIDS 2012 March 27; 26(6):721-730. Doi: 10.1097 / QAD.0b013e3283511e91 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4657750/>

22. Alvarado C. Confusion in the study of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Pathogens & Immunity* 2017; 2(1): 126.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5519094/>
23. Kleinbaum D. Estadística en las ciencias de la salud: análisis de supervivencia. Nueva York: editores Springer-Verlag; 2013.p78.
<https://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/60526/1/Estad%C3%ADstica%20b%C3%A1sica%20en%20Ciencias%20de%20la%20Salud.pdf>
24. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2013.
<https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
25. Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú :20 de julio de 2013.
http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/tecnologias_sanitarias/1_Ley_26842-1997-Ley-General-de-Salud-Concordada.pdf.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

FACTORES DE RIESGO PARA SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNE EN INFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN EL HOSPITAL REGIONAL DE LORETO 2021

Título	Pregunta de investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
Factores de riesgo para Síndrome de Reconstitución Inmune en Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana en el Hospital Regional de Loreto	¿Son la carga viral aumentada, el recuento de CD4 disminuido, la anemia y la plaquetopenia factores de Riesgo para síndrome de reconstitución inmune en infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana en el Hospital Regional de Loreto?	Objetivo General Determinar si la carga viral aumentada, el recuento de CD4 disminuido, la anemia y la plaquetopenia factores de Riesgo para síndrome de reconstitución inmune en infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana en el Hospital Regional de Loreto.	La carga viral aumentada, el recuento de CD4 disminuido, la anemia y la plaquetopenia son factores de Riesgo para síndrome de reconstitución inmune en infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana en el Hospital Regional de Loreto	Analítico, observacional, retrospectivo de casos y controles	Población y Muestra Población del estudio: Pacientes con infección por virus de Inmunodeficiencia Humana que reciban terapia antiretroviral en el Hospital Regional de Loreto durante el Periodo 2018 y 2020 que cumplan con los criterios de selección Tamaño de la Población la muestra se determinará aplicando la fórmula	Ficha de recolección de datos. Historias clínicas
		Objetivos específicos				

		<p>Establecer si la carga viral aumentada es factor de riesgo para desarrollar Síndrome de reconstitución inmune en infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana.</p> <p>Confirmar si el recuento de CD4 disminuido es factor de riesgo para desarrollar Síndrome de reconstitución inmune en infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana.</p>				
--	--	---	--	--	--	--

		<p>Confirmar si la anemia es factor de riesgo desarrollar para Síndrome de reconstitución inmune en infección por VIH</p> <p>Corroborar si la plaquetopenia es factor de riesgo para desarrollar Síndrome de reconstitución inmune en infección por Virus de inmunodeficiencia Humana</p>				
--	--	---	--	--	--	--

2. Instrumentos de recolección de datos

ANEXO N° 01

Factores de riesgo para Síndrome de reconstitución inmune en infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana en el Hospital Regional de Loreto

PROTOCOLO DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha..... N°.....

I. DATOS GENERALES:

1.1. Número de historia clínica: _____

1.2. Edad: _____

1.3. Sexo: Masculino () Femenino ()

II. DATOS DE VARIABLE INDEPENDIENTE:

Síndrome de reconstitución inmune: Si () No ()

III. DATOS DE VARIABLE DEPENDIENTE:

Recuento plaquetario: _____

Recuento linfocitos CD4: _____

Anemia: Si () No ()

Plaquetopenia: Si () No ()

IV. DIAGNÓSTICO FINAL:

.....