Casa abierta al tiempo
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Xochimilco

# MANIFESTACIONES BUCALES DEL SÍNDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCIÓN INMUNOLÓGICA EN INDIVIDUOS CON VIH/SIDA QUE INICIAN cART

**TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE**
**MAESTRO EN PATOLOGÍA Y MEDICINA BUCAL**

**P R E S E N T A**

**C.D. EDUARDO GÓMEZ MEJÍA**

**COMITÉ TUTORIAL:**

Co-Directora: Dra. I. Gabriela Anaya Saavedra
Co-Directora: Dra. Velia A. Ramírez Amador
Asesor Externo: Dr. Florentino Badial Hernández
Asesora Externa: Dra. Alicia Piñeirúa Menéndez

**MARZO DE 2019**

**La Maestría en Patología y Medicina Bucal de la Universidad Autónoma Metropolitana pertenece al Padrón Nacional de Posgrados de Calidad de CONACYT y cuenta con el apoyo del mismo Consejo, con el registro 5020**

El jurado designado por la División de Ciencias Biológicas y de la Salud de la Unidad Xochimilco aprobó la ICR que presentó:

**EDUARDO GÓMEZ MEJÍA**

**COMITÉ TUTORIAL:**

_____

Co-Directora: Dra. I. Gabriela Anaya Saavedra

_____

Co-Directora: Dra. Velia A. Ramírez Amador

_____

Asesor: Dr. Florentino Badial Hernández

_____

Asesora: Dra. Alicia Piñeirúa Menéndez

**Jurado:**

_____

M.en PyMB. Itzel Castillejos García (Presidente)

_____

Dr. Marcos Agustin Muñiz Lino (Secretario)

_____

M. en C. Estela de la Rosa García (Vocal)

_____

M.en PyMB. Jessica Lisette Maldonado Mendoza (Vocal)

**ÍNDICE** Pág.


Abreviaturas ……... 5

Índice de cuadros ……... 6

Resumen …….. 7

1. Antecedentes ……... 8

1.1 Epidemiología de la infección por VIH …….. 8

1.2 Patogénesis de la infección por VIH …… 9

1.3 Terapia antirretroviral combinada (cART) …… 10

1.4 Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunológica ……. 11

1.5 Epidemiología del SIRI ……. 13

1.6 Patogénesis del SIRI ……. 13

1.7 Factores de riesgo para SIRI …… 16

1.8 Espectro clínico del SIRI ……... 16

1.9 SIRI y mucosa bucal …….. 18

1.10 Factores terapéuticos y pronósticos del SIRI …… 20

2. Planteamiento del problema …….. 21

3. Justificación ……... 21

4. Objetivos ……. 22

4.1 Objetivo general ……. 22

4.2 Objetivos específicos …… 22

5. Método ……. 23

5.1 Diseño del estudio ……..... 23

5.2 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación …… 23

5.3 Recolección de datos …….. 24

5.4 Variables …….. 25

5.5 Operacionalización de variables ……... 26

5.6 Análisis estadístico ……. 27

5.7 Aspectos éticos ……. 27

6. Resultados …… 28

7. Discusión y conclusiones ……... 39

8. Referencias ……..... 48

Anexos …….. 53


.

**ABREVIATURAS**

| | |
|---|---|
| SIRI | Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunológica |
| VIH | Virus de la Inmunodeficiencia Humana |
| SIDA | Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida |
| cART | Terapia Antirretroviral Combinada |
| CV | Carga Viral |
| LB | Lesiones Bucales |
| LB-VIH | Lesiones Bucales asociadas al VIH |
| LB-SIRI | Lesiones Bucales asociadas al SIRI |
| VPH | Virus del Papiloma Humano |
| HHV-8 | Virus de Herpes Humano tipo 8 |
| CB-SIRI | Candidosis Bucal asociada al Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunológica |
| LV-SIRI | Leucoplasia Vellosa del Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunológica |
| SK-SIRI | Sarcoma de Kaposi del Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunológica |
| EAR-SIRI | Estomatitis Aftosa Recurrente del Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunológica |
| ONUSIDA | Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA |
| ACTG | Aids Clinical Trials Group |
| UAM | Universidad Autónoma Metropolitana |
| CDMX | Ciudad de México |
| STROBE | Strengthening The Reporting of Observational studies in Epidemiology |
| OHARA | Oral HIV/AIDS Research Alliance |
| HSH | Hombres que tienen Sexo con Hombres |
| RM | Razón de Momios |
| IC | Intervalo de Confianza |

**ÍNDICE DE CUADROS** Pág.

Cuadro 1. Incidencia del SIRI en diferentes poblaciones 13

Cuadro 2. Lesiones bucales asociadas al SIRI en diferentes estudios 18

Cuadro 3. Características clínicas de los individuos vírgenes a cART 30

Cuadro 4. Características clínicas de los individuos con LB-SIRI 31

Cuadro 5. Razones de momios e intervalos de confianza para el desarrollo de lesiones bucales asociadas al SIRI en 158 individuos con VIH/SIDA. 32

**ÍNDICE DE FIGURAS** Pág.

Figura 1. Selección de individuos para el estudio 24

Figura 2. Niveles de CD4+ y CV para cada grupo de LB-SIRI 33

Figura 3. Niveles de CD4+ y CV para casos individuales de CB-SIRI 34

Figura 4. Niveles de CD4+ y CV para casos individuales de LV-SIRI 35

Figura 5. Niveles de CD4+ y CV para casos individuales de SK-SIRI 36

Figura 6. Exacerbación de lesión correspondiente a SK-SIRI 36

Figura 7. Niveles de CD4+ y CV para casos individuales de EAR-SIRI 37

**RESUMEN**

**Introducción.** El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (SIRI) se define como el deterioro clínico paradójico en individuos con VIH/SIDA que inician cART y se presenta en los primeros meses de su administración. Existen pocos estudios que describen las lesiones bucales (LB) como parte del síndrome (LB-SIRI).

**Objetivo**. Establecer la incidencia y características clínicas de las LB-SIRI en un grupo de individuos con VIH/SIDA que inician cART en tres centros de referencia de la CDMX.

**Método**. Estudio longitudinal, retrospectivo, observacional y descriptivo que se llevó a cabo en la UAM-X en colaboración con tres centros de referencia de la CDMX. Se incluyeron individuos vírgenes a cART y que fueron seguidos durante 6 meses, registrando los niveles de carga viral y linfocitos CD4+ antes y después del inicio de cART. Se definieron los casos de SIRI utilizando los criterios del AIDS Clinical Trials Group. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS (v. 22.0) con un valor de $p<0.05$.

**Resultados**. Se identificaron 158 individuos vírgenes a cART, 18 (11.3%) cumplieron con los criterios del SIRI. Las LB-SIRI encontradas fueron: candidiasis bucal (CB-SIRI, 8/42%), leucoplasia vellosa (LV-SIRI, 5/26%), sarcoma de Kaposi (SK-SIRI, 3/16%) y estomatitis aftosa recurrente (EAR-SIRI, 2/16%). La disminución abrupta de la carga viral fue un factor de riesgo para el desarrollo de LB-SIRI ($p=0.005$).

**Discusión**. Se encontró una baja incidencia de LB-SIRI, las lesiones encontradas concuerdan con las reportadas en estudios previos. No se encontraron LB-VPH, sin embargo no se descarta que formen parte del SIRI.

**Conclusiones**. Los datos obtenidos aportan información sobre las LB que forman parte del SIRI, lo cual puede redundar en un mejor tratamiento de sus manifestaciones tanto locales como sistémicas.

# 1. ANTECEDENTES

## 1.1. Epidemiología de la infección por VIH

De acuerdo con cifras reportadas por el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA), en 2018 se reportaron 36.9 millones de personas en el mundo viviendo con infección por VIH; de las cuales 1.8 millones corresponden a la región de Latinoamérica (ONUSIDA, 2018). En 2016, ONUSIDA reportó que el número de nuevas infecciones de 2010 a 2015 había permanecido constante, con 1.9 millones de nuevas infecciones por año. Sin embargo, en 2017 se estimó que el número de nuevos casos disminuyó en 11%. Estas estimaciones varían en cada región, alcanzándose una disminución de hasta 29% en el sur de África, seguido de África central (9%), Europa y Norte América (9%), el Caribe (5%) y África del Norte (4%). En el caso de México, se han reportado un total de 202,295 casos de VIH/SIDA hasta el año 2018, así como 14,117 nuevos casos en el último año (ONUSIDA, 2018; CENSIDA, 2018).

La mayoría de las infecciones por VIH nuevas ocurre entre las poblaciones de alto riesgo: usuarios de drogas intravenosas, trabajadores sexuales, personas transgéneros, prisioneros y hombres que tienen sexo con hombres, así como sus parejas sexuales. En Latinoamérica, estas poblaciones representan hasta el 77% de nuevas infecciones. En países endémicos, las mujeres de entre 15 y 24 representan otro grupo de riesgo, correspondiendo hasta al 26% de nuevas infecciones por año (ONUSIDA, 2018).

A pesar de la disminución en el número de nuevos casos en años recientes, la infección por VIH aún representa un problema de salud global. No existe cura para la misma, sin embargo, la terapia antirretroviral puede controlar la infección y prevenir la transmisión del virus, resultando en una mejora importante en la calidad de vida de estos individuos (WHO, 2017).

## 1.2. Patogénesis de la infección por VIH

El VIH se integra a las células del huésped mediante la interacción con la molécula de superficie CD4+ y los correceptores CCR5 y CXCR4, que se encuentran en la membrana de los linfocitos CD4+ activados y en reposo, así como monocitos, macrófagos y células dendríticas (Maartens y cols., 2014). La transmisión del virus es seguida por una rápida replicación viral y la liberación de citocinas y quimiocinas inflamatorias, que se lleva a cabo inicialmente en los ganglios linfáticos regionales y posteriormente en el tracto gastrointestinal, bazo y médula ósea (Moir y cols., 2011; Tobon y cols., 2008). Dentro de las primeras 2 a 4 semanas después de la infección, entre el 10 y el 60% de los individuos infectados experimentan un síndrome viral agudo, que corresponde a una alta viremia en plasma, alcanzando hasta 10 millones de copias/$mm^3$ (Maartens y cols., 2014). Esta fase aguda usualmente se acompaña por una disminución rápida de los linfocitos CD4+. La viremia alcanza un nivel máximo a las cuatro semanas, y desciende espontáneamente durante los siguientes 6 a 8 meses hasta alcanzar un periodo estable inicial o *setpoint* (Tobon y cols., 2008). En la fase crónica, que usualmente dura varios años, el nivel de viremia es menor que en la aguda, debido a la reacción inmune por parte de los linfocitos CD8+ (Moir y cols., 2011). Sin embargo, en ausencia de tratamiento antirretroviral, la replicación del virus persiste y permanece detectable durante el curso de la enfermedad. La característica principal de la infección es la disminución progresiva de las células T CD4+, debido a una disminución en su producción y un aumento en su destrucción por infección directa, activación inmune y senescencia (Maartens y cols., 2014). En ausencia de tratamiento, esta pérdida de linfocitos CD4+ tiene como consecuencia un estado de inmunodeficiencia que favorece la aparición de las manifestaciones oportunistas características del SIDA. Sin embargo, la introducción de la terapia antirretroviral ha disminuido de manera

importante el número de individuos que progresan a la fase de SIDA y la subsecuente mortalidad por sus manifestaciones relacionadas (Moir y cols., 2011).

### 1.3. Terapia antirretroviral combinada (cART)

El tratamiento antirretroviral puede reducir la morbilidad asociada a la infección por VIH, prevenir su transmisión y prolongar la sobrevida (Cihlar y cols., 2016). El principal objetivo de la terapia antirretroviral es proporcionar una supresión viral prolongada, que usualmente se traduce en un aumento en el conteo de linfocitos CD4+ acompañado de la restauración de la función inmune. En la mayoría de los individuos, esto resulta en una reducción de la morbilidad y mortalidad asociada al VIH/SIDA (Meintjes y cols., 2017).

Existen 24 antirretrovirales aprobados por la FDA para el tratamiento de la infección por VIH, y se dividen en 6 diferentes clases de acuerdo con su mecanismo de acción: (1) inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, (2) inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, (3) inhibidores de la integrasa, (4) inhibidores de la proteasa, (5) inhibidores de fusión y (6) antagonistas de los correceptores (Arts y cols., 2012). A principios de los años 90, el tratamiento consistía en monoterapia con inhibidores de la transcriptasa análogos de nucleósidos, sin embargo, a partir de 1996 el estándar se modificó a una combinación de estos agentes, preferiblemente 3 medicamentos de 2 o más clases, denominado terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) y posteriormente terapia antirretroviral combinada o cART. Esta combinación tiene como fin disminuir el número de posibles resistencias que puede desarrollar el virus debido a su alta tasa de mutación (Arts y cols., 2012). Después del inicio de cART, los niveles de carga viral en plasma disminuyen hasta alcanzar niveles indetectables en las pruebas de laboratorio más sensibles hasta el momento, usualmente dentro de los primeros 6 meses. En contraste, el restablecimiento de células CD4+ en individuos bajo cART es variable, se ha

reportado que hasta el 19% de los pacientes con respuesta virológica favorable no demuestran un restablecimiento de CD4+ a los 6 meses de iniciar cART (Maartens y cols., 2016). Por otra parte, la eficacia de cART puede verse afectada por diversos factores como son la poca adherencia al tratamiento, poca tolerabilidad al medicamento e interacciones farmacológicas que disminuyan los niveles óptimos de los antirretrovirales. Estos factores pueden dar lugar al desarrollo de resistencias al fármaco y falla virológica (Arts y cols., 2012).

El acceso a cART se ha incrementado de manera considerable a nivel mundial. En junio de 2017, 20.9 millones de personas viviendo con VIH tuvieron acceso a cART, en comparación con los 7.7 millones de personas en 2010 (ONUSIDA, 2017). Esto se ha reflejado en una disminución en la mortalidad asociada a VIH, que se estimó en 1 millón de muertes en 2016 comparado al 1.5 millones en 2010 y 1.9 millones en 2005 (ONUSIDA, 2017). En la actualidad, las guías internacionales sugieren que cART se debe iniciar en todos los individuos con infección por VIH (Meintjes, 2017). Sin embargo, dicha terapia puede tener diversos efectos adversos, principalmente en sus etapas iniciales, como lo son las interacciones farmacológicas, toxicidad y el desarrollo del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (SIRI) (McIlleron y cols., 2007).

### 1.4. Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunológica

A finales de la década de los 90, investigaciones realizadas en individuos que iniciaban cART demostraron que en un grupo de ellos existía un aumento en la incidencia de infecciones oportunistas por patógenos como *M. tuberculosis*, citomegalovirus y virus de hepatitis B (French y cols., 1999).

Muchas de estas manifestaciones se presentaban en pacientes con una respuesta virológica e inmunológica favorable y algunos de ellos presentaban un componente inflamatorio

importante, por lo que se sugirió que eran consecuencia de la restauración inmune inducida por cART y no por inmunosupresión residual (French y cols., 1999). Poco después, este fenómeno fue denominado síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica, y ha sido definido como el deterioro paradójico en la condición clínica del individuo atribuible al restablecimiento del sistema inmunológico después de iniciar cART. En esta condición, la reconstitución inmune a consecuencia de cART se asocia con una respuesta inflamatoria patológica, usualmente dirigida ante agentes microbianos (Shelburne y cols., 2002).

Actualmente, el SIRI se considera una entidad caracterizada por el deterioro clínico en los primeros meses después de iniciar cART, con evidencia de inflamación tisular con o sin respuesta inflamatoria sistémica (Walker y cols., 2015). El SIRI se puede presentar de 2 maneras: (1) el empeoramiento paradójico de una condición preexistente, o (2) el desenmascaramiento de una infección oportunista que no era clínicamente evidente previo al inicio de cART (Walker y cols., 2015; Haddow y cols., 2009). Diversos autores han propuesto definiciones de caso para las manifestaciones del SIRI mejor caracterizadas en la literatura, como lo son la retinitis por citomegalovirus y la linfadenitis por el complejo *Mycobacterium avium*, aunque también han sido establecidos criterios específicos para otras entidades como tuberculosis, sarcoma de Kaposi, neumonía por *Pneumocystis jiiroveci* y hepatitis B y C (Walker y cols., 2015).

Debido a la heterogeneidad de manifestaciones, se han propuesto criterios generales para la identificación de entidades menos frecuentes. El primero de ellos, establecido por French y cols., está basado en 2 criterios mayores y 3 menores. El primer criterio mayor, que corresponde a la presentación atípica de una infección o tumor, es esencial y debe estar acompañado de una respuesta virológica favorable mayor a 1 $Log_{10}$, o al menos dos criterios

menores como el aumento en el conteo de linfocitos CD4+ o la resolución espontánea de los síntomas de la enfermedad (French y cols., 2004).

Por otra parte, el AIDS Clinical Trials Group (ACTG) ha propuesto una definición adaptada de los criterios propuestos por Shelburne y cols, en 2002 (Shelburne y cols., 2002). En su última revisión, los criterios establecidos para definir un evento como parte del SIRI son: signos y síntomas consistentes con una condición infecciosa o inflamatoria, después del inicio o reintroducción de cART y con evidencia de disminución en la carga viral ($\geq$0.5 $\log_{10}$) y/o un aumento de CD4+ ($\geq$50 cels/$mm^3$), que no pueden explicarse por el establecimiento de una nueva infección oportunista, el curso clínico esperado de una condición preexistente o efectos adversos medicamentosos. Esta definición ha sido usada y validada en diversos estudios clínicos y epidemiológicos (Sierra-Madero y cols., 2014; Hoyo-Ulloa y cols., 2011; Haddow y cols., 2009).

### 1.5. Epidemiología del SIRI

Numerosas condiciones están asociadas al SIRI, por lo cual la incidencia del mismo varía de acuerdo al patógeno asociado y a la población estudiada. Estudios de metaanálisis reportan una incidencia global de hasta el 16.1% y una letalidad del 4.5% (Müller y cols., 2010). Sin embargo, su epidemiología está fuertemente ligada a sus factores de riesgo, que aumenta de manera importante en países con acceso poco óptimo a servicios de salud, lo cual favorece la presentación y tratamiento tardío de la infección por VIH. Ejemplo de ello es la alta incidencia en países en desarrollo como India (35%) comparada con países como Estados Unidos (10%) (Walker y cols., 2015, Müller y cols., 2010) (Cuadro 1). Así mismo, la mayoría de los casos ocurren en hombres, con una media de edad de 35 años y con un estado de inmunosupresión avanzada (Shelburne y cols., 2005). En México, un estudio longitudinal durante un periodo de

dos años reportó una incidencia acumulada de 27%, con una media de presentación de 69 días después del inicio de cART (Hoyo-Ulloa y cols., 2011). La mortalidad del SIRI se encuentra entre el 2.3% y 15%, aunque sus manifestaciones más letales suelen ser las que afectan el sistema nervioso central, principalmente la criptococosis y tuberculosis, que han reportado tasas de mortalidad de hasta el 20% y 75% respectivamente (Walker y cols., 2015; Müller y cols, 2010).

**Cuadro 1.** Incidencia del SIRI en diferentes poblaciones. Adaptado de Walker y cols., 2015.

| Estudio (autor, año) | País | n | (%) |
|---|---|---|---|
| Hoyo-Ulloa y cols., 2011 | México | 390 | 27.0 |
| Letang y cols., 2011 | Mozambique | 136 | 26.5 |
| Novak y cols., 2012 | USA | 2610 | 10.6 |
| Haddow y cols., 2012 | Sudáfrica | 498 | 22.9 |
| Achenbach y cols., 2012 | USA | 196 | 11.0 |
| Kumar y cols., 2012 | India | 97 | 35.0 |

### 1.6. Patogénesis del SIRI

La patogénesis del SIRI no está definida por completo, pero se considera que sus manifestaciones están relacionadas a una rápida y desregulada restauración de la respuesta inmune que conlleva a una cascada de citocinas proinflamatorias, y que ocurre mayormente durante los primeros tres meses de cART (Dhasmana y cols., 2008). Esta restauración ocurre en dos fases: la fase inicial, que se caracteriza por una redistribución de células CD4+ de memoria y una reducción en la apoptosis celular, además de un incremento rápido en los niveles de linfocitos CD8+, y una segunda fase se caracteriza por un incremento en las células CD4+

naïve y un cambio en el receptor de las células T, de Th2 a Th1 (Blondel y cols., 2012; Dhasmana y cols., 2008). Además, la proliferación de células CD4+ y CD8+, y su producción de citocinas se encuentra regulada por los linfocitos Treg, limitando la respuesta inmune ante agentes microbianos. Las células T naïve se diferencian en Treg por la señalización mediante TGF-B, IL-7 e IL-10. Las células Treg juegan un papel fundamental en la regulación de la homeostasis inmune, por lo que la interrupción en su señalización puede llevar al desarrollo de los estados inflamatorios exagerados. Por otra parte, la IL-6 también tiene un papel importante para este balance, ya que estimula a los linfocitos Th17 a mantener una respuesta inflamatoria apropiada, por lo que existe una relación recíproca entre los efectos proinflamatorios de Th17 y los reguladores de Treg. Se ha propuesto que la alteración en este balance puede favorecer a la respuesta inmune exagerada que tiene como consecuencia el desarrollo del SIRI (Blondel y cols., 2012).

Por otra parte, estudios en algunas manifestaciones del SIRI presentan hallazgos particulares: se ha observado una mayor activación y degranulación de células NK en casos de tuberculosis por SIRI, mientras que en manifestaciones virales como la leucoencefalopatia multifocal progresiva y el herpes zóster se sugiere que las células CD8+ tienen un papel predominante. En sarcoma de Kaposi por SIRI, se han encontrado bajos niveles de HHV-8 y niveles altos de anticuerpos anti HHV-8 a comparación de pacientes con sarcoma de Kaposi que no desarrollaron SIRI. Estos hallazgos sugieren que los mecanismos de inmunopatogénesis del síndrome son diferentes para cada agente patógeno (French y cols., 2014; Blondel y cols., 2012).

### 1.7. Factores de riesgo para SIRI

El SIRI ocurre con mayor frecuencia en individuos vírgenes a tratamiento con cART y cuyos niveles de CD4+ son <200 cel/$mm^3$ previo al inicio del mismo, y rara vez en aquellos con >350 cel/$mm^3$ (Bonham y cols., 2008). El grado de inmunosupresión aumenta el riesgo del SIRI de dos maneras: mientras más bajo es el nivel de CD4+ hay mayor riesgo de infecciones oportunistas, y el daño progresivo en el sistema inmune altera los mecanismos reguladores de homeóstasis de éste (Bonham y cols., 2008).

También se considera un factor de riesgo la excelente respuesta a cART; por ejemplo, disminuciones abruptas en el conteo de carga viral de VIH en plasma (≥0.5 log copias/$mm^3$). Es poco probable que en individuos que no demuestran una respuesta virológica adecuada exista una adecuada reconstitución inmune, y por lo tanto tienen menor riesgo de desarrollar el SIRI (Bonhman y cols., 2008; Manabe y cols., 2007)

La historia de infecciones oportunistas previas al inicio de cART también se considera un factor de riesgo, ya que puede representar una carga antigénica alta que favorezca el desarrollo de la respuesta inflamatoria resultando en el desarrollo del SIRI (Boulware y cols., 2008). Además, se ha sugerido sugerido que algunos esquemas de cART, especialmente los inhibidores de integrasa, pueden representar un factor de riesgo independiente, mientras que no se ha encontrado relación con el sexo, edad ni categoría de transmisión. (Psichogiou y cols., 2017; Wijting y cols., 2017).

### 1.8. Espectro clínico del SIRI

El espectro clínico del SIRI es diverso, se han reportado como manifestaciones asociadas al menos 25 diferentes infecciones, 18 condiciones no infecciosas y algunas neoplasias como el sarcoma de Kaposi y el Linfoma no Hodgkin (Walker y cols., 2015; Hadow y cols., 2012).

Las manifestaciones más frecuentes del SIRI son las de etiología infecciosa, entre ellas la criptococosis, tuberculosis y herpes zóster, alcanzando tasas de incidencia de hasta 20%, 17% y 12% respectivamente. Estudios recientes han reportado que la candidosis mucocutánea también es una manifestación importante, representando hasta el 28% de los casos, y en gran medida afectando la mucosa bucal y esofágica (Thambuchetty y cols., 2017). Además, debido a su capacidad oncogénica que inhibe la apoptosis y promueve la división celular, el HHV-8 guarda estrecha relación con el sarcoma de Kaposi, por lo que esta lesión reporta frecuencias que se encuentran entre el 7% el 37% (El Fane y cols., 2018).

Se han reportado manifestaciones de diversa etiología como la clamidiasis, lepra, molusco contagioso, histoplasmosis, meningoencefalitis viral, hepatitis, toxoplasmosis, leishmaniasis y lesiones por VPH como verrugas genitales y cutáneas, entre otras; y en menor medida procesos autoinmunes, como la enfermedad de Graves, artritis reumatoide, polimiositis y sarcoidosis. (El Fane, 2018). El reporte de casos de diferentes manifestaciones amplía constantemente el espectro clínico de SIRI (Murdoch y cols., 2007).

Aunque las manifestaciones varían de acuerdo con el agente patógeno, se caracterizan por ser presentaciones atípicas o exacerbadas, con un inicio agudo y con características inflamatorias, que pueden ser localizadas o generalizadas (Walker y cols., 2015; Murdoch y cols., 2007). Además, la mayoría de estudios coinciden en que las manifestaciones clínicas del SIRI se presentan dentro de los primeros 6 meses del inicio de cART. En general, las manifestaciones por agentes infecciosos, en especial fúngicos y virales, suelen presentarse en etapas tempranas mientras que entidades inflamatorias o autoinmunes, como la enfermedad de Graves, se ha presentado hasta 24 meses después de iniciar cART (Walker y cols., 2015; French y cols., 2007; Shelburne y cols., 2005).

### 1.9. SIRI y mucosa bucal

Las lesiones bucales asociadas al VIH (LB-VIH) han sido características importantes descritas desde los primeros reportes de la epidemia de VIH/SIDA (Shiboski y cols., 2009), teniendo un papel fundamental en la identificación de la infección, el pronóstico y la sobrevida (Birnbaum y cols, 2002; Patton y cols, 2000). Lesiones como la candidosis bucal y la leucoplasia vellosa se han asociado a descensos en los niveles de linfocitos CD4+ y aumento en la carga viral, por lo cual también se ha sugerido su papel como un marcador indicador de falla virológica (Ramírez-Amador y cols., 2007; Miziara y cols., 2006).

Por otra parte, se ha reportado que las manifestaciones mucocutáneas pueden corresponder hasta al 69% de los eventos por SIRI, incluyendo a las manifestaciones bucales (Haddow y cols., 2009). De estas, algunos estudios han reportado que la candidosis es la manifestación mucocutánea más frecuente, encontrándose candidosis bucal entre el 17 y 26% de los casos (Thambuchetty y cols., 2017, Novak y cols., 2012). En concordancia, estudios de incidencia de candidosis mucocutánea en individuos que inician cART encontraron un aumento de 6.3 al 13.1% en los primeros 2 meses del tratamiento, sugiriendo que esta entidad forma parte del SIRI (Nacher y cols., 2007). Así mismo, otra de las manifestaciones mucocutáneas más importantes del SIRI es el sarcoma de Kaposi, llegando a representar hasta el 29% de los casos de SIRI, y que se presenta como manifestaciones extensas y frecuentemente hiperpigmentadas que suelen afectar la piel, y en algunos casos también la mucosa bucal. (Walker y cols., 2015; Achenbach y cols., 2012). En un estudio enfocado a describir las manifestaciones de SIRI en cabeza y cuello, el sarcoma de Kaposi fue la lesión más frecuente, y de los seis casos reportados, cuatro afectaban el paladar duro. (Ablanedo-Terrazas y cols., 2012).

A pesar de estos hallazgos, hasta la fecha son escasos los estudios enfocados a describir el espectro de manifestaciones bucales que pudieran formar parte del SIRI (Ramírez-Amador y

cols., 2009; Ortega y cols., 2008; Gaitán-Cepeda y cols., 2008). La candidosis bucal, la leucoplasia vellosa, las úlceras recurrentes y el sarcoma de Kaposi bucal son las LB-VIH más frecuentes y con mayor evidencia de participación en la literatura científica, mostrando una incidencia en los grupos estudiados de 31%, 29%, 7% y 4% respectivamente (Ramírez-Amador y cols., 2009; Ortega y cols., 2008; Gaitán-Cepeda y cols., 2008) (Cuadro 2).

**Cuadro 2.** LB-SIRI en diferentes estudios.

| Estudio (autor, año) | País | n | Lesión bucal | (%) |
|---|---|---|---|---|
| Ortega y cols., 2008 | España | 105 | Candidosis | 28.5 |
| Gaitán-Cepeda y cols., 2008 | España | 86 | Candidosis | 31.2 |
| | | | Leucoplasia vellosa | 23.8 |
| Ramírez-Amador y cols., 2009 | México | 89 | Leucoplasia vellosa | 29.6 |
| | | | Candidosis | 21.1 |
| | | | Úlceras recurrentes | 7.0 |
| | | | Sarcoma de Kaposi | 4.2 |

Por otra parte, algunos estudios han reportado que los individuos que presentan una disminución importante en la carga viral dentro de los primeros seis meses de cART tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar lesiones bucales por VPH (King y cols., 2002). En algunos casos estas lesiones tienen presentaciones atípicas, como manifestaciones floridas y resistentes a tratamientos convencionales, por lo que se ha sugerido que forman parte del SIRI (Meys y cols., 2010). Sin embargo, otros autores proponen que cART no tiene efecto sobre la respuesta inmune local en estas lesiones y por lo tanto no formarían parte del SIRI (Lily y cols., 2005). Es por ello que se requiere estudios prospectivos para determinar el papel del SIRI en el desarrollo de estas lesiones.

### 1.10. Factores terapéuticos y pronósticos del SIRI.

El tratamiento de las manifestaciones del SIRI debe ir inicialmente encaminado al agente causal de la manifestación correspondiente, y se debe llevar un seguimiento de las posibles complicaciones secundarias al proceso inflamatorio. Cuando las manifestaciones son de leves a moderadas, además del tratamiento para el patógeno asociado, se ha reportado el uso de anti inflamatorios no esteroideos para disminuir la sintomatología asociada (Murthy y cols., 2015; Meintjes y cols., 2012).

Las manifestaciones más severas pueden suponer alteraciones funcionales importantes o causar secuelas permanentes, como la disminución en la capacidad pulmonar por tuberculosis o pérdida de la visión por citomegalovirus. En estos casos, se ha demostrado que el tratamiento con corticosteroides, principalmente prednisona, tiene un efecto importante en la limitación del cuadro clínico, sin embargo, su uso es controversial debido a los posibles efectos adversos derivados de los mismos (El Fane, 2018). Pueden ser necesarias medidas de soporte adicionales, como administración de fluidos intravenosos y oxígeno (Walker y cols., 2015, Murthy y cols., 2015). Un punto clave en el manejo del SIRI es que la administración de cART es esencial para el restablecimiento eventual del sistema inmune, por lo que no se recomienda interrumpir la administración del mismo, salvo en casos en donde se sospeche toxicidad del medicamento. La suspensión de cART puede tener riesgos adicionales como favorecer a infecciones oportunistas adicionales o la recurrencia del SIRI cuando se reinicie su administración (Murthy y cols., 2015, Meintjes y cols., 2012).

En la mayoría de los casos el SIRI es una condición autolimitada, y la mortalidad asociada a la misma es baja, aunque puede ser más frecuente para algunas manifestaciones como aquellas que involucran al sistema nervioso central (Walker y cols., 2015, Murthy y cols., 2015).

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El espectro clínico del SIRI es diverso, se han reportado como manifestaciones asociadas la aparición o exacerbación de al menos 25 diferentes infecciones, 18 condiciones no infecciosas y algunas neoplasias como el sarcoma de Kaposi y el Linfoma no Hodgkin. El principal objetivo es su identificación como entidades asociadas al SIRI, para así diferenciarlas de otras causas de deterioro clínico en individuos que inician cART, tales como falla al tratamiento antirretroviral. A pesar de lo anterior, la información relacionada con la frecuencia, desarrollo y características clínicas de lesiones bucales como parte del SIRI (LB-SIRI) es escasa, dentro de las que se encuentran la candidosis bucal, la leucoplasia vellosa y el sarcoma de Kaposi bucal.

En la literatura científica existen tres estudios diseñados para el estudio de las LB-SIRI, dos de ellos son retrospectivos y los criterios para definir SIRI no permiten determinar que los casos se deban a inmunosupresión residual. El tercer y más reciente estudio es prolectivo y longitudinal con 8 casos que cumplen estrictamente los criterios del síndrome.

Una controversia adicional sin resolver es la posibilidad de que las lesiones bucales por VPH (LB-VPH) formen parte de las LB-SIRI, aunque hay autores que así lo han sugerido. Por lo anterior, el presente estudio longitudinal, observacional, retrospectivo y analítico pretende identificar la presencia y características clínicas de LB-SIRI en un grupo de individuos con VIH/SIDA que inician cART, en un periodo de 6 meses.

## 3. JUSTIFICACIÓN

La información sobre las manifestaciones de SIRI puede ayudar a la definición de casos que facilitan el diagnóstico y manejo de las mismas, como ha ocurrido con algunas de las lesiones más frecuentes, entre ellas el sarcoma de Kaposi, la criptococosis y la tuberculosis. Es por ello

que los datos obtenidos en el presente estudio pretenden brindar información sobre las lesiones bucales que forman parte del SIRI. Esta información permitirá conocer el espectro y comportamiento de estas lesiones para diferenciarlas de falla al tratamiento con cART, evitando una posible suspensión inadecuada del mismo, que puede tener consecuencias adicionales como el agravamiento de las lesiones, inmunosupresión adicional que favorezca el desarrollo de nuevas infecciones oportunistas, o el desarrollo de resistencias al tratamiento antirretroviral.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1. Objetivo general

Establecer la incidencia y las características clínicas de las lesiones bucales asociadas al SIRI en individuos con VIH/SIDA que inician cART en tres centros de referencia para VIH/SIDA en la ciudad de México, en un periodo de 6 meses.

### 4.2. Objetivos específicos

- Determinar la incidencia de LB-SIRI en individuos con VIH/SIDA que inician cART durante los primeros 6 meses de su administración.
- Describir las características clínicas de las LB-SIRI (tiempo de aparición, duración, sintomatología y respuesta a tratamiento).
- Determinar la posible asociación entre las LB-SIRI y las variables clínicas y demográficas, como el uso de cART (tipo y tiempo), conteo de linfocitos CD4+ y carga viral, así como otras variables (edad, sexo, consumo de tabaco y alcohol).

## 5. MÉTODO

### 5.1 Diseño del estudio

Estudio longitudinal, observacional, retrospectivo y analítico que se llevó a cabo en la UAM-Xochimilco en colaboración con las Clínicas Especializadas Condesa, Condesa Iztapalapa y el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de la CDMX. El protocolo de investigación está aprobado por el Área de Ciencias Básicas de la UAM-Xochimilco, a través del proyecto "Manifestaciones bucales en individuos infectados por el VIH/SIDA. Estudio de incidencia", y está basado en las recomendaciones del grupo STROBE (von Elm y cols, 2007). De la cohorte de individuos con VIH/SIDA del grupo de investigación de la UAM-X, se seleccionó a aquellos individuos que cumplieron con los siguientes criterios:

### 5.2 Criterios de inclusión

- Individuos con diagnóstico de VIH/SIDA confirmado serológicamente, mayores de 18 años, capaces de proporcionar su consentimiento bajo información, que contaron con estudios de laboratorio (linfocitos CD4+ y carga viral) antes y a los 6 meses del inicio de cART, en el periodo del año 2000-2017.
- Individuos que acudieron a la Clínica de Patología y Medicina Bucal en un periodo comprendido entre el mes previo y el mes posterior al inicio de cART, y al menos a los 6 meses posteriores (± 35 días).

### 5.2 Criterios de exclusión

- Individuos con patologías sistémicas no controladas (diabetes mellitus, síndrome de Sjögren, leucemia) o que predispongan a infecciones oportunistas.
- Individuos con historia reciente (<1 mes) de uso de medicamentos que pudieran predisponer a infecciones oportunistas (antibióticos, corticoides, inmunomoduladores, etc.)

**5.2 Criterios de eliminación.**

- Individuos que refieran falta de adherencia a cART

**5.3 Recolección de datos.**

Se seleccionó en la base de datos a los individuos que en la visita basal se reportaron como vírgenes a cART, o que tuvieron menos de 30 días de inicio del tratamiento, y que contaron con al menos una visita en los 6 meses posteriores. En una ficha de recolección de datos realizada ex profeso para este estudio (Anexo 1), se recolectaron los datos demográficos, clínicos y de laboratorio obtenidos del expediente clínico.

El examen bucal consignado en la base de datos se realizó de manera sistemática de acuerdo con las recomendaciones de la OMS (WHO, 1980; Anexo 2) en la visita basal, así como en las visitas de seguimiento. En los casos en que se identificó una lesión bucal, se emitió un diagnóstico clínico basado en los criterios establecidos por la OHARA para la detección de lesiones bucales asociadas con la infección por VIH (Shiboski y cols., 2009). El diagnóstico clínico fue confirmado mediante estudios complementarios (citología o biopsia) en caso de ser necesario. Se registró el conteo de linfocitos CD4+ y carga viral en la visita inicial y en cada visita de seguimiento de acuerdo con los datos disponibles en el expediente clínico. Se definieron los casos de SIRI usando los criterios del AIDS Clinical Trials Group: lesiones detectadas después del inicio de cART, con evidencia durante el seguimiento de una disminución en la carga viral de ≥0.5 log y/o con un conteo de CD4+ ≥50 cel/$mm^3$, o más del doble del conteo inicial (Haddow y cols., 2012) (Figura 1). Los datos obtenidos se registraron en una base de datos para su análisis estadístico.

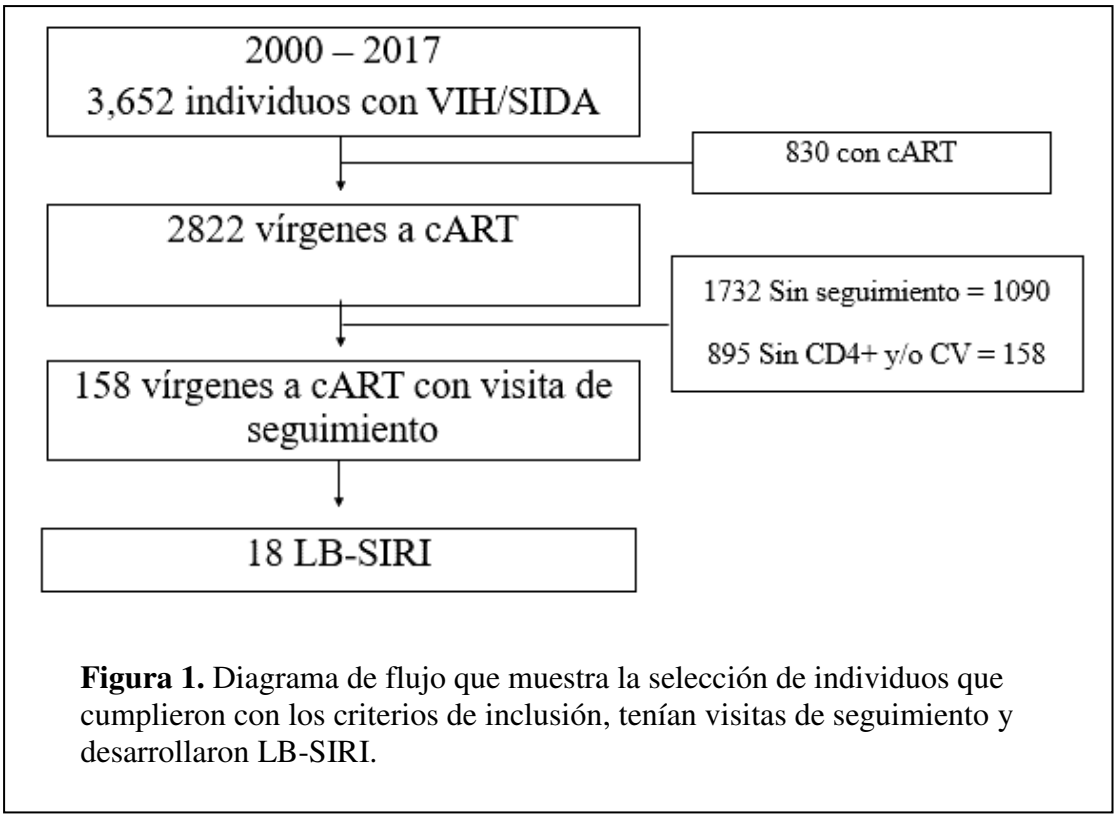



**Figura 1.** Diagrama de flujo que muestra la selección de individuos que cumplieron con los criterios de inclusión, tenían visitas de seguimiento y desarrollaron LB-SIRI.

### 5.4 Variables

**Variable dependiente:** Lesiones bucales asociadas al SIRI (LB-SIRI)

**Variables independientes:**

- Tiempo y tipo de cART
- Tiempo de diagnóstico de VIH
- Conteo de linfocitos CD4+
- Carga viral
- Estadio CDC
- Edad
- Sexo
- Consumo de tabaco
- Consumo de alcohol

**5.5 Operacionalización de variables.**

| VARIABLE | TIPO | DEFINICIÓN | INDICADOR |
|---|---|---|---|
| **LB-SIRI** | Independiente, cualitativa | Presencia de lesiones bucales que cumplen con los criterios del SIRI | Lesiones bucales asociadas al VIH: candidosis bucal, leucoplasia vellosa, sarcoma de Kaposi bucal, úlceras recurrentes, lesiones bucales asociadas al VPH. |
| **Tiempo en cART** | Dependiente, cuantitativa | Tiempo transcurrido entre el inicio de cART y el examen bucal | Días desde el inicio de cART. |
| **Tipo de cART** | Dependiente, cualitativa | Esquema de cART administrado | Familia de antirretroviral: NRTI, NNRTI, IP, II, IF. |
| **Linfocitos CD4+** | Dependiente, cuantitativa | Niveles de células CD4+ al examen bucal | Células / $mm^3$ |
| **Carga Viral** | Dependiente, cuantitativa | Niveles de carga viral al examen bucal | $Log_{10}$ copias / $mm^3$ |
| **Estadio CDC** | Dependiente, cualitativa | Clasificación clínica de acuerdo con el CDC | A1, A2, A3, B1, B2, B3, C1, C2, C3 |
| **Edad** | Dependiente, cualitativa | Edad que refiere el sujeto al momento del estudio | Años cumplidos. |
| **Sexo** | Dependiente, cualitativa | Sexo referido al momento del estudio | Hombre / Mujer. |
| **Tabaco** | Dependiente, cualitativa | Consumo de tabaco | Si / No. |
| **Alcohol** | Dependiente, cualitativa | Consumo de bebidas alcohólicas | Si / No. |

### 5.6 Análisis estadístico

Se calcularon proporciones para las variables categóricas y medidas de tendencia central (medianas y promedios) y medidas de dispersión (desviación estándar e intervalos intercuartilates) para las variables ordinales. Se realizó el análisis bivariado entre las LB-SIRI y las variables independientes, aplicando la prueba de $\chi^2$ o exacta de Fisher, cuando fue necesario. La posible diferencia en la distribución de variables continuas entre grupos fue establecida mediante la prueba U-Mann.Whitney. Se calcularon razones de momios y sus intervalos intercuartilares. Los datos se procesaron con el paquete estadístico SPSS v15.0 IBM.

### 5.7 Aspectos éticos

El presente estudio se basa en el proyecto "Manifestaciones bucales en individuos infectados por el VIH/SIDA. Estudio de incidencia", cada individuo participante firmó el consentimiento de participación bajo información previamente (anexo 3), donde se explicaron las condiciones del estudio. Se explicó verbalmente el contenido del formato y se solicitó la lectura del mismo. Se hizo énfasis en que la participación en el estudio es completamente voluntaria, teniendo el individuo el derecho de no otorgar su consentimiento o revocarlo en cualquier momento del estudio, sin afectar su atención y seguimiento médico. El presente estudio está clasificado bajo la categoría I (investigación sin riesgo) de acuerdo al artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

## 6. RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron 158 individuos, la mayoría (141/89.2%) hombres, con una media de edad de 33 (± 10.2) años. El 37.3% de ellos consumían tabaco y 113 (71.5%) se encontraban en estadios avanzados de la enfermedad. El grupo de riesgo más frecuente fue HSH (113/71.5%) y la mayoría de ellos (58.8%) refirieron antecedentes de lesiones bucales, siendo la más frecuente la candidosis bucal (60/37.9%) (Cuadro 3).

El tiempo promedio de diagnóstico de VIH que reportaron los pacientes en su primer visita fue de 16 ($Q_1$-$Q_3$: 1-17) meses. La mediana de linfocitos $CD4^+$ fue de 151 ($Q_1$-$Q_3$: 77-255) cel/$mm^3$ y la mediana de carga viral fue de 4.8 ($Q_1$-$Q_3$: 3.7-5.2) $\log_{10}$ copias/$mm^3$ (Cuadro 3). En el momento de inclusión, solo seis (3.8%) de los individuos tenían historia de uso de cART, el cual había sido modificado previamente por falla o por efectos adversos relacionados al medicamento. El esquema de cART asignado con mayor frecuencia incluyó la combinación de antirretrovirales NRTI + NNRTI (102/64.5%).

Una vez iniciada la cART, la mediana de tiempo de seguiminto de la cohorte fue de 128 ($Q_1$-$Q_3$: 94-151) días. Durante el seguimiento, sesenta de los 158 (37.9%) individuos desarrollaron LB: candidosis bucal (14%), leucoplasia vellosa (8%), úlceras recurrentes (5%), sarcoma de Kaposi (4%), lesiones por VPH (2%) y herpes simple (1%); sin embargo, no todas ellas cumplieron con los criterios clínicos de SIRI, .

### Lesiones bucales-SIRI

Dieciocho de los 158 individuos (11.4%) desarrollaron lesiones bucales que cumplieron con los criterios diagnósticos de SIRI. El cuadro 4 describe las características clínicas así como la comparación con el grupo sin LB-SIRI. Todos correspondieron al sexo masculino, con una

media de edad de 32 (DE ± 6.5) años. El 61.1% de los individuos con LB-SIRI fumaba, en contraste con el 34.3% del grupo sin LB-SIRI (p = 0.027). Al comparar el aumento de CD4+ y disminución de carga viral entre ambos grupos, se observaron cifras similares en el conteo de CD4+ y una disminución mayor de carga viral en el grupo de LB-SIRI (p=0.005) (Cuadro 4). El análisis de regresión logística para identificar factores de riesgo en el desarrollo de LB-SIRI (Cuadro 5) muestra que los individuos con una disminución de carga viral abrupta o mayor a 2.5 $Log_{10}/mm^3$ tienen 1.2 veces la posibilidad de desarrollar SIRI en comparación con el grupo en donde la disminución fue menor (RM: 1.21, IC 95%: 1.08-1.35, p=0.001); el consumo de tabaco mostró valores limítrofes (RM: 1.14, IC 95%: 0.99-1.31, p=0.037). Otras variables como la edad, el antecedente previo de lesiones bucales, el conteo nadir de linfocitos CD4+ o aumento en el número de linfocitos CD4+ después del inicio de cART no fueron factores de riesgo para el desarrollo de LB-SIRI.

La LB-SIRI más frecuente fue la candidosis bucal (8/5.1%), seguida de la leucoplasia vellosa (5/3.1%). Con menor frecuencia se encontró sarcoma de Kaposi en 3 casos (1.9%) y úlceras recurrentes en otros 2 (1.2%). El tiempo promedio de desarrollo de LB-SIRI fue de 107 (DE ± 39) días después del inicio de cART, el 95% de los individuos tenían carga viral indetectable al momento de detección de la lesión. Los niveles de CD4+ y CV para cada grupo de lesión se muestran en la figura 2, mientras que los niveles para los casos individuales se presentan en las figuras 3-7.

La media de días para el desarrollo de CB-SIRI fue de 109 (±39) días, la mayor parte correspondieron a candidosis eritematosa (87.5%), siendo el dorso lingual la localización más frecuente (87.5%). Todos los individuos con CB recibieron tratamiento antimicótico tópico (5 con miconazol y 2 con nistatina), observando resolución en todos los casos. Uno de los

individuos tuvo diagnóstico de criptosporidiosis intestinal asociada a SIRI, en quien la candidosis eritematosa progresó a pseudomembranosa por lo que se inició fluconazol sistémico con éxito. Este fue el único caso de CB-SIRI que se pesentó como el empeoramiento de una lesión pre-existente, siendo el resto de las lesiones de nueva aparición.

En cuanto a los cinco casos de LV-SIRI, la media de aparición fue de 99 (±58) días, cuatro fueron casos incidentes y en un caso la lesión se exacerbó pasando de unilateral a bilateral. Una vez confirmado el diagnóstico mediante la persistencia de la lesión después de tratamiento antimicótico, ningún paciente recibió tratamiento adicional. En todos los casos se observó resolución de la lesión en visitas posteriores, con una mediana de seguimiento de 5 (min-máx. 4-24) meses.

Adicionalmente, se identificaron 3 casos de SK-SIRI a los 59 (±13) días de inicio de cART, dos en el paladar y uno en proceso alveolar posterior. De ellos, dos fueron exacerbaciones de lesiones preexistentes con lesiones cutáneas (figura 6), y uno fue lesión incidente. Debido a la gravedad de la lesión, uno de los casos fue referido a un centro oncológico en donde fue tratado con infiltración intralesional de bleomicina y vinblastina, con éxito terapéutico a los 2 meses. La resolución del SK-SIRI se registró en los tres casos durante las visitas de seguimiento.

Finalmente, los dos casos de EAR-SIRI se presentaron a los 124 y 153 días después de iniciada la cART, presentándose en ambos casos en pacientes sin antecedentes de úlceras bucales, y localizadas en el piso de boca y mucosa labial inferior. Uno de los pacientes recibió tratamiento con colutorios de bencidamina mientras que el otro no lo requirió por referir sintomatología tolerable. Ambos casos cuentan con visitas de seguimiento posterior en donde no se observaron nuevas lesiones bucales.

**Cuadro 3.** Características basales de la cohorte de 158 individuos con VIH/SIDA que inician cART.

| | n | (%) |
|---|---|---|
| ***Sexo*** | | |
| Hombres | 141 | (89.2) |
| Mujeres | 17 | (10.8) |
| ***Media de edad (±DE) años*** | 33 ± 10.2 | |
| ***Grupo de riesgo*** | | |
| HSH | 113 | (71.5) |
| Heterosexual | 29 | (18.3) |
| Vía sanguínea | 2 | ( 1.3) |
| No conocido | 14 | ( 9.0) |
| ***Tabaco*** | | |
| No | 99 | (62.7) |
| Si | 58 | (37.3) |
| ***Antecedente de LB*** | | |
| No | 65 | (41.1) |
| Candidosis | 60 | (37.9) |
| Úlceras recurrentes | 25 | (15.8) |
| Herpes simple | 6 | ( 3.8) |
| Leucoplasia vellosa | 2 | ( 1.3) |
| ***Media de diagnóstico ($Q_1$-$Q_3$) meses*** | 16 (1-17) | |
| ***Estadio CDC*** | | |
| Asintomático | 45 | (28.5) |
| SIDA | 113 | (71.5) |
| ***Virgen a cART*** | | |
| Si | 152 | (96.2) |
| No | 6 | ( 3.8) |
| ***Tipo de cART*** | | |
| NRTI + NNRTIs | 102 | (64.5) |
| NRTI + IP | 44 | (27.8) |
| NRTI + II | 10 | ( 6.3) |
| NNRTI + IP | 2 | ( 1.3) |
| ***Niveles de linfocitos CD4+*** | | |
| <200 cel/$mm^3$ | 106 | (67.1) |
| >200 cel/$mm^3$ | 52 | (32.9) |
| ***Mediana de linfocitos CD4+ ($Q_1$-$Q_3$) (cel/$mm^3$)*** | 151 (77-255) | |
| ***Media de carga viral ($Q_1$-$Q_3$) ($Log_{10}/mm^3$)*** | 4.8 (3.7-5.2) | |

**Cuadro 4.** Características clínicas de los individuos con y sin LB-SIRI

| | **Con LB-SIRI (n=18)** | **Sin LB-SIRI (n=140)** | ***P*** |
|---|---|---|---|
| ***Sexo*** | | | |
| Hombres | 18 (100) | 123 (87.9) | 0.118[a] |
| Mujeres | 0 (0.0) | 17 (12.1) | |
| ***Edad (media ± DE) años*** | 32 ± 6.5 | 33 ± 11.0 | 0.720[b] |
| ***Tabaco*** | | | |
| Si | 11 (61.1) | 48 (34.3) | **0.027 [a]** |
| No | 7 (38.9) | 92 (65.7) | |
| ***Antecedente de LB*** | | | |
| Si | 12 (66.7) | 81 (57.9) | 0.475 [a] |
| No | 6 (33.3) | 59 (42.1) | |
| ***Media de diagnóstico ($Q_1$-$Q_3$) meses*** | 16 (1-31) | 16 (1-17) | 0.849 [b] |
| ***CDC*** | | | |
| Asintomático | 3 (16.7) | 42 (30.0) | 0.590 [a] |
| SIDA | 15 (83.3) | 98 (70.0) | |
| ***Tipo de cART*** | | | |
| NRTI + NNRTIs | 14 (67.8) | 84 (60.0) | 0.107 [a] |
| NRTI + IP | 1 ( 5.6) | 43 (30.7) | |
| NRTI + II | 3 (21.4) | 11 ( 7.9) | |
| NNRTI + IP | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.4) | |
| ***Niveles de CD4+*** | | | |
| <200 cel/$mm^3$ | 15 (83.3) | 82 (58.6) | 0.136 [a] |
| >200 cel/$mm^3$ | 3 (16.7) | 58 (41.4) | |
| ***Mediana CD4+ (cel./$mm^3$) ($Q_1$-$Q_3$)*** | 137 (89-194) | 157 (71-284) | 0.468 [b] |
| ***Mediana CV ($Log_{10}$/$mm^3$) ($Q_1$-$Q_3$)*** | 5.0 (4.3-5.5) | 4.8 (3.6-5.2) | 0.069 [b] |
| ***Incremento de CD4+ (ce./$mm^3$) ($Q_1$-$Q_3$)*** | 117 (57-157) | 105 (6-196) | 0.842 [b] |
| ***Disminución de CV ($Log_{10}$/$mm^3$) ($Q_1$-$Q_3$)*** | 3.3 (2.7-3.9) | 2.3 (0.7-3.3) | **0.005 [b]** |

[a] Chi cuadrado de Pearson [b] Prueba U de Mann-Whitney

**Cuadro 5.** Razones de momios e intervalos de confianza para el desarrollo de lesiones bucales asociadas al SIRI en 158 individuos con VIH/SIDA.

| | Con LB-SIRI (n=18) | | Sin LB_SIRI (n=140) | | P* | RM | (IC 95%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | ( % ) | n | ( % ) | | | |
| ***Edad*** | | | | | | | |
| < 30 años | 5 | (27.8) | 46 | (32.9) | | | |
| ≥ 30 años | 13 | (72.2) | 94 | (67.1) | 0.792 | 0.786 | (0.26 – 2.33) |
| ***Consumo de tabaco*** | | | | | | | |
| No | 7 | (38.9) | 92 | (65.7) | | | |
| Si | 11 | (61.1) | 48 | (34.3) | **0.037** | 1.142 | (0.99 – 1.31) |
| ***Historia de lesiones bucales*** | | | | | | | |
| No | 6 | (33.3) | 59 | (42.1) | | | |
| Si | 12 | (66.7) | 81 | (57.9) | 0.613 | 1.042 | (0.93 – 1.16) |
| ***Linfocitos T CD4 nadir*** | | | | | | | |
| <100 cel/mm$^3$ | 5 | (27.8) | 46 | (33.3) | | | |
| ≥100 cel/mm$^3$ | 13 | (72.2) | 92 | (66.7) | 0.792 | 1.029 | (0.92 – 1.16) |
| ***Aumento de linfocitos T CD4*** | | | | | | | |
| <200 cel/mm$^3$ | 16 | (88.9) | 106 | (75.7) | | | |
| ≥200 cel/mm$^3$ | 2 | (11.1) | 34 | (24.3) | 0.369 | 0.920 | (0.83 – 1.02) |
| ***Disminución de carga viral (copias/mm$^3$)*** | | | | | | | |
| < 2.5 $Log_{10}$ | 2 | (11.1) | 73 | (52.1) | | | |
| ≥ 2.5 $Log_{10}$ | 16 | (88.9) | 67 | (47.9) | **0.001** | **1.206** | **(1.08 – 1.35)** |

*Prueba exacta de Fisher

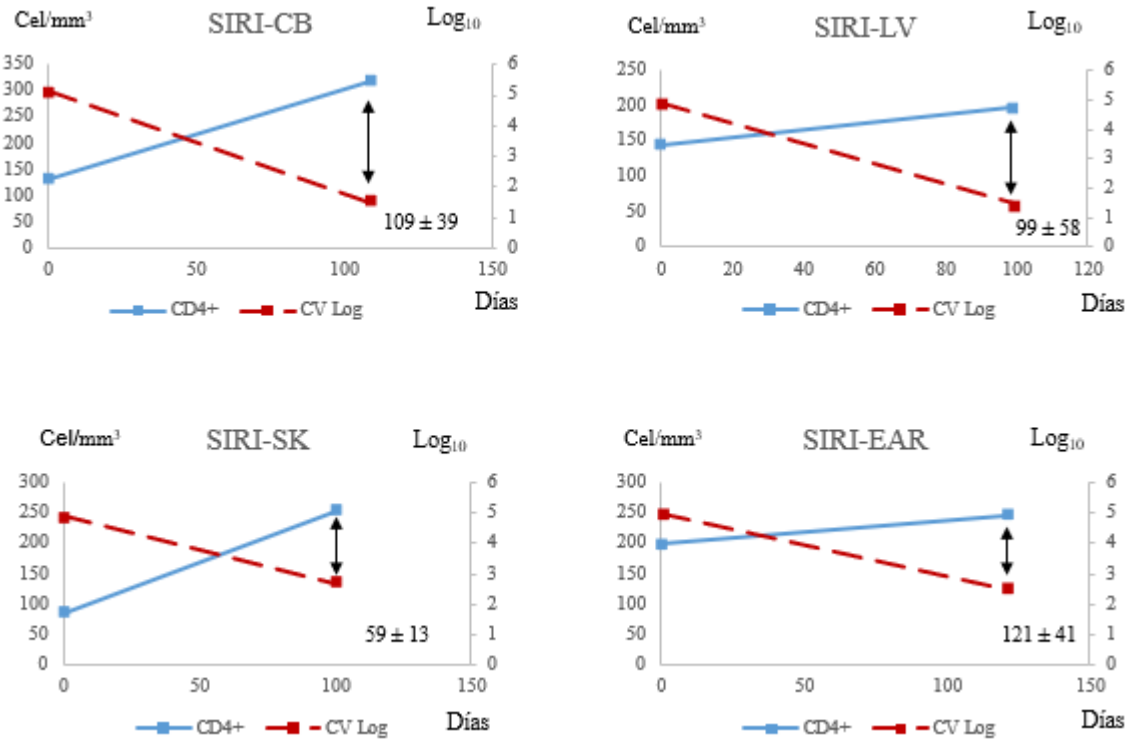



**Figura 2. Niveles de CD4+ y carga viral para cada grupo de lesiones.** La flecha de doble punta representa la media de días de aparición de la lesión, que coincide con un aumento en los niveles de CD4+ y disminución de la carga viral en todos los grupos.

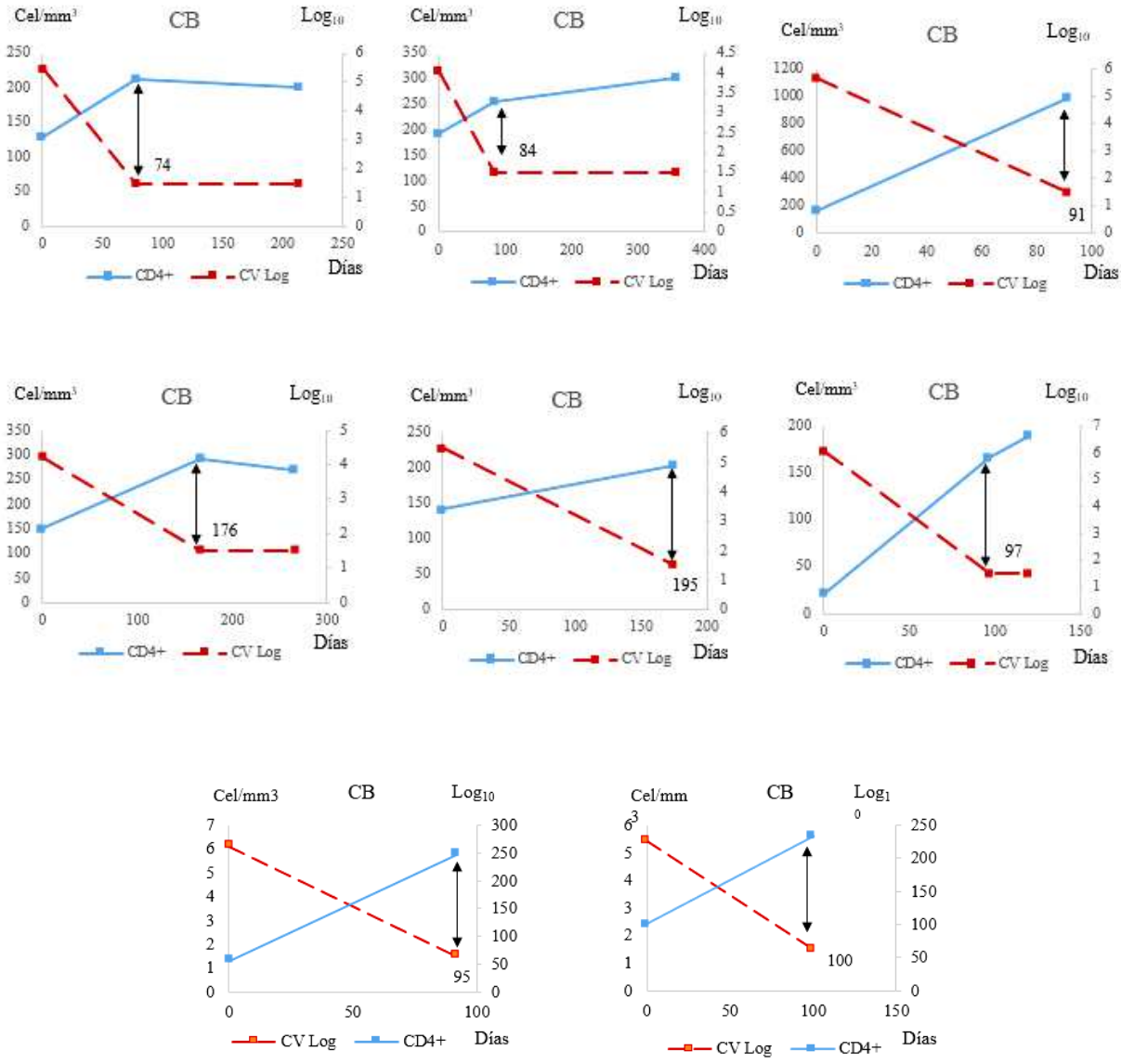



**Figura 3. Niveles de CD4+ y carga viral para cada caso de CB-SIRI**. La flecha representa el tiempo de aparición de la lesión.

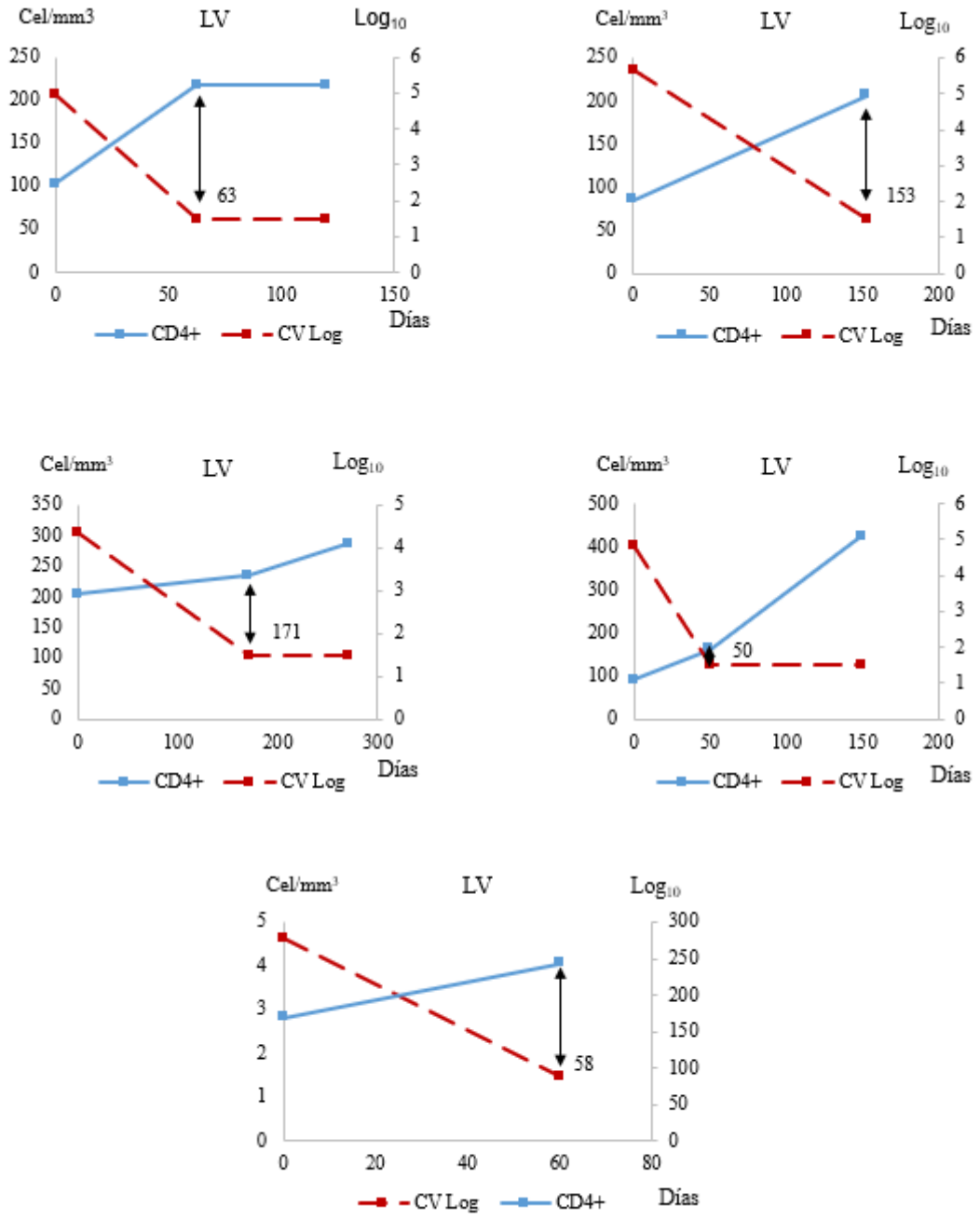



**Figura 4. Niveles de CD4+ y carga viral para cada caso de LV-SIRI**. La flecha representa el tiempo de aparición de la lesión.

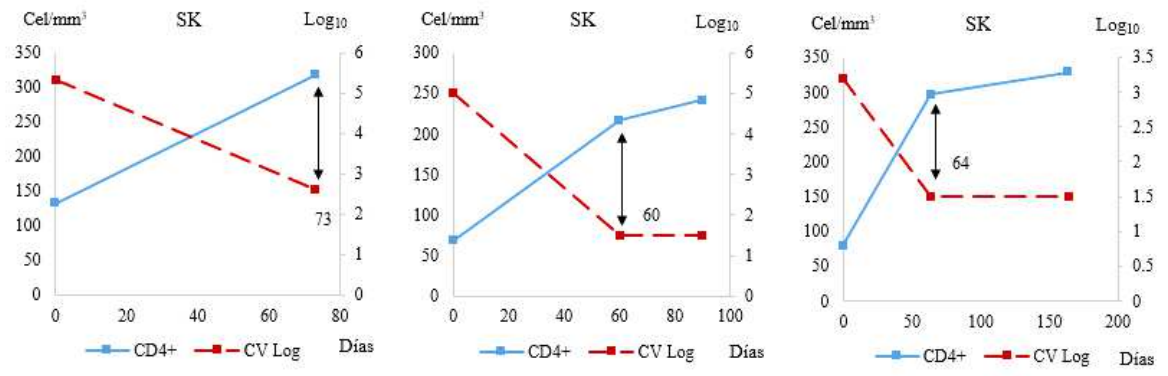


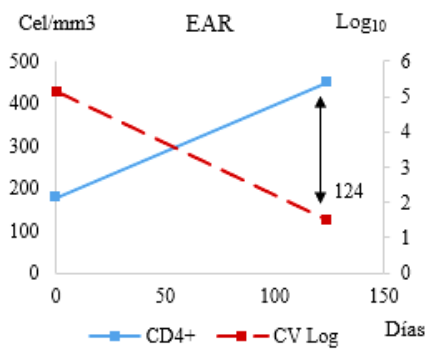

**Figura 5. Niveles de CD4 y carga viral para cada caso de SK-SIRI.** La flecha representa el tiempo de aparición de la lesión.



Visita basal
CD4+: 78 cel/mm$^3$
Carga viral: 3.2 log/mm$^3$

64 días en cART
CD4+: 296 cel/mm$^3$
Carga viral: Indetectable

**Figura 6. Exacerbación de lesión correspondiente a SK-SIRI.** Se observa un aumento de tamaño en esta lesión correspondiente a sarcoma de Kaposi localizada en el paladar duro izquierdo 64 días después de iniciar cART.



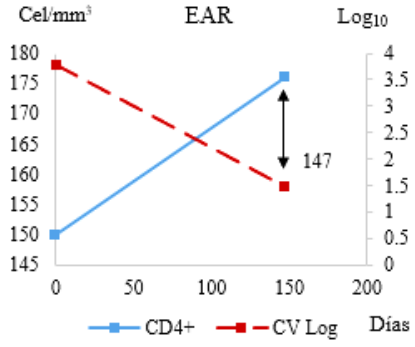




**Figura 7. Niveles de CD4 y carga viral para cada caso de EAR-SIRI**. La flecha representa el tiempo de aparición de la lesión.

## 7. DISCUSIÓN

En el presente estudio se confirmó que las lesiones bucales forman parte del espectro clínico de SIRI, siendo las más frecuentes la candidosis bucal y la leucoplasia vellosa. Estos hallazgos concuerdan con lo reportado en un estudio previo (Ramírez-Amador y cols.; 2009) en donde, de 8 casos de LB que cumplieron de manera estricta los criterios del SIRI, 3 correspondían a leucoplasia vellosa y 2 a candidosis bucal. Además, si bien con criterios menos estrictos que no permiten descartar eventos por inmunosupresión residual, otros dos estudios de LB-SIRI (Ortega y cols., 2009; Gaitan-Cepeda., 2008) también sugieren a estas lesiones como las más frecuentes.

La mayoría de los individuos incluidos en el presente estudio fueron hombres de la cuarta década de la vida. Estas características corresponden a las de la población total con VIH/SIDA en México, donde el CENSIDA reporta que, en 2018, el 82.1% de casos correspondieron a hombres, siendo el grupo de edad más afectado entre los 30 y 39 años representando al 35.5% de esta población. De manera similar, dos terceras partes de la población estudiada se encontraban en estadios avanzados de la enfermedad, lo cual también coincide con cifras del CENSIDA que reportan un 37% de hombres y 44% de mujeres con VIH reciben un diagnóstico tardío y que, actualmente, hasta el 71% de la población mexicana con VIH/SIDA se encuentra en estadios de la enfermedad correspondientes a SIDA.

En cuanto a lesiones bucales, un tercio de los individuos presentaron lesiones bucales asociadas a la infección por VIH, en concordancia con un estudio realizado previamente en una población mexicana después del inicio de cART (Ramírez-Amador y cols., 2003) que reportó una

prevalencia de LB-VIH del 37%, siendo la candidosis bucal y la leucoplasia vellosa las más frecuentes con 23% y 16% respectivamente. Este alto porcentaje puede deberse a que, si bien la prevalencia de LB-VIH disminuye con la administración de cART (Patton y cols., 2000), los individuos de este estudio fueron examinados en los primeros meses de iniciar el tratamiento. Estudios recientes con seguimiento más prolongado han reportado que después de un año de cART la prevalencia puede disminuir hasta el 2.1% (Eweka y cols., 2018).

El aumento en los linfocitos CD4+ después del inicio de cART (109 cel./$mm^3$) fue similar a lo reportado en estudios longitudinales a 3 y 6 meses en donde se ha visto un incremento de 133 y 153 cel/$mm^3$ respectivamente (Bouteloup y cols., 2016). Se puede considerar que la mayoría de los individuos en este estudio tuvieron una buena respuesta a cART, ya que se ha mencionado que un incremento mayor a 50 cel/$mm^3$ es indicador de una respuesta inmunológica favorable (Bouteloup y cols., 2016). Además, la disminución de la carga viral global fue de 2.5 $Log_{10}/mm^3$, y la mayoría de los individuos alcanzaron carga viral indetectable durante el seguimiento. Esto se debe a que el efecto de cART es más marcado durante los primeros meses de tratamiento, y coincide con otros estudios en donde se ha observado que hasta el 70% de los individuos que inician cART alcanzan cargas virales indetectables a los 3 meses (O'Connor y cols., 2017).

Por otra parte, al analizar estas variables como posibles factores de riesgo para SIRI, se encontró que aquellos individuos con una disminución de la carga viral mayor a 2.5 $Log_{10}/mm^3$ tuvieron mayor riesgo de desarrollar SIRI. Este ha sido un hallazgo constante en diversos estudios realizados previamente, los cuales señalan a la disminución abrupta de la carga viral como un factor de riesgo (Volkow y cols., 2017; Letang y cols., 2011; Bonhman y cols., 2008;

Manabe y cols., 2007). También los niveles de CD4+ iniciales se han descrito como un factor de riesgo, sin embargo en el presente estudio esta característica no se asoció al desarrollo de SIRI. Algunos autores (Letang y cols., 2011; Bonhman y cols., 2008) mencionan otras características, como los niveles de antigenos residuales o el tiempo transcurrido entre una infección oportunista previa y el inicio de cART como factores de riesgo, sin embargo por el diseño retrospectivo del estudio éstos no fueron valorados.

Otro factor estimado en este estudio fue el consumo de tabaco, del cual no se han realizado estudios en cuanto a su relación con el SIRI. Si bien más de la mitad de individuos con LB-SIRI fumaba y los valores en el análisis de regresión logística son limítrofes, éstos no permiten descartar que se trate de un factor de riesgo para el SIRI. Sin embargo, es probable que este factor se relacione específicamente con la candidosis bucal, ya que el tabaco favorece la colonización de *Candida spp*. al inducir la queratinización del epitelio, reducir los niveles salivales de IgA y deprimir la función de las células polimorfonucleares. Es por ello que diversos estudios relacionan el tabaco como un factor de riesgo independiente para la candidosis en individuos con VIH (Muzorovic y cols., 2013; Chattopadhyay y cols., 2012; Soysa y cols., 2005), a diferencia de otras lesiones como la leucoplasia vellosa, en donde el tabaco no ha demostrado ser un factor de importancia (Chattopadhyay y cols., 2005). Por otra parte, la magnitud del hábito es un factor importante a considerar y el cual no pudo ser evaluado en este estudio, por lo que es necesario tener en cuenta esta variable en futuros estudios prospectivos para caracterizar mejor el papel del tabaco en las LB-SIRI.

La frecuencia de LB-SIRI en el presente estudio fue de 11.3%, cercana a la incidencia global de 16.1% reportada en estudios de metaanálisis (Müller y cols., 2010) para SIRI sistémico.

Además, es comparable a la incidencia de 8.9% reportada en un estudio longitudinal de LB-SIRI (Ramírez-Amador y cols., 2009), lo cual confirma la baja incidencia de las manifestaciones bucales como parte del SIRI.

La candidosis bucal representó la lesión más frecuente en los casos de LB-SIRI, presentándose en promedio a los 109 días del inicio de cART. Se trata de la lesión bucal más frecuente en individuos con VIH (Harris y cols., 2012), y se considera que esta lesión tiene un mayor riesgo de aparición con niveles de linfocitos CD4+ menores a 200 cel./$mm^3$ (Campo y cols., 2002), aunque algunos estudios sugieren que su principal factor en individuos con VIH es la carga viral, siendo más frecuente en individuos con cifras mayores a 4 $log_{10}/mm^3$ (Mercante y cols., 2006). Esto contrasta con los casos presentados en este estudio, lo cual apoya que su desarrollo forme parte del SIRI.

Algunos estudios recientes (Thambuchetty y cols., 2017) han reportado que la candidosis mucocutánea puede ser una de las manifestaciones más frecuentes del SIRI, presentando lesiones bucales hasta en un 17% de los casos. La alta frecuencia de ésta con respecto a las otras LB-SIRI puede deberse a que se trata de la lesión bucal más frecuente en individuos con VIH, encontrándose hasta en el 40% de ellos (Ranganathan y cols., 2006), y se ha descrito que aquellos individuos con historial de infecciones oportunistas son más propensos al desarrollo del SIRI (Walker y cols., 2015).

Además, se ha propuesto que la alta frecuencia de las manifestaciones fúngicas como parte del SIRI puede deberse a mecanismos de la respuesta inmune específica ante hongos, que involucra un aumento en los niveles de IFN-γ y activación de macrófagos CD68+ (Delliere y cols., 2018).

Por otra parte, una de las principales características del SIRI es una reconstitución desregulada en la función y balance de los linfocitos Th1 y Th17. Estos juegan un papel primordial en la respuesta celular ante *Candida spp.*, liberando IFN-γ e IL-17, induciendo a su vez la liberación de otras citocinas pro inflamatorias por parte de las células epiteliales, endoteliales y macrófagos, desencadenando la respuesta inflamatoria que podría explicar el desarrollo y la alta frecuencia de estas lesiones (Spychala y cols., 2018; Villar y cols., 2008).

Existen escasos reportes que describan el tratamiento y evolución de la candidosis como parte del SIRI, sin embargo, se ha mencionado que en la mayoría de los casos el empleo de antifúngicos no requiere consideraciones especiales, ya que el SIRI tiende a ser una condición autolimitada, excepto en presentaciones de candidosis crónica diseminada que pueden requerir tratamientos más prolongados y con corticoesteroides coadyuvantes (Delliere y cols., 2018; Spychała y cols., 2016; Murdoch y cols., 2007). Esto concuerda con lo observado en el presente estudio, en donde todos los casos resolvieron después de la administración de antifúngicos tópicos.

Los casos de leucoplasia vellosa se presentaron en promedio a los 99 días del inicio de cART. Se trata de una lesión que se ha asociado fuertemente a niveles de CD4+ menores a 200 cel./$mm^3$ y carga viral mayor a 3 $\log_{10}/mm^3$ (Silva y cols., 2016, Bravo y cols., 2005). Además, se ha encontrado que su incidencia disminuye en aquellos individuos que se encuentran bajo cART y con carga viral indetectable (Silva y cols., 2016), por lo que es más probable que los casos descritos en este estudio representen manifestaciones del SIRI que lesiones por inmunosupresión residual. Si bien existen escasos reportes de esta lesión en particular como parte del SIRI (Ramírez-Amador y cols., 2009; Gaitán-Cepeda y cols. 2008), se trata de una

lesión asociada a la infección por virus de Epstein-Barr, el cual es responsable de otras manifestaciones del SIRI como linfomas No Hodgkin y de Burkitt (Walker y cols., 2015), por lo que es de esperar que la leucoplasia vellosa forme parte del espectro del SIRI asociado a este agente etiológico.

Las lesiones por sarcoma de Kaposi fueron las lesiones más tempranas en este estudio, presentándose a los 60 días en promedio. Esta cifra es similar a un estudio longitudinal realizado en una población mexicana en donde se observó un promedio de 10 semanas para el desarrollo de SK-SIRI (Volkow y cols., 2017). Se ha descrito que hasta el 70% de los casos de SK-SIRI pueden involucrar múltiples órganos, incluyendo mucosas (Volkow y cols., 2017), lo cual concuerda con lo observado en este estudio, donde 2 de los 3 casos también cursaron con lesiones en piel. En cuanto a su localización, la más frecuente fue el paladar duro, similar a un estudio prospectivo enfocado a las lesiones de SIRI en cabeza y cuello, en donde el sarcoma de Kaposi además de ser la lesión con mayor incidencia, afectó en casi todos los casos el paladar duro (Ablanedo-Terrazas y cols., 2012). Si bien el tratamiento de muchas manifestaciones sistémicas del SIRI implica el uso de corticoesteroides, el sarcoma de Kaposi es una excepción, ya que el uso de éstos se ha asociado a una progresión más rápida de la lesión (El Fane, 2018). Además, no hay ensayos clínicos que estudien el tratamiento de esta lesión como parte del SIRI, por lo cual el uso de agentes quimioterapéuticos es controversial. Se ha mencionado que éste se indica únicamente en casos de lesiones extensas, ya que cuando no es así las lesiones resuelven únicamente con el efecto de la terapia antirretroviral (Volkow y cols., 2017, Bihl y cols., 2007). Estas características concuerdan con lo observado en este estudio, en donde únicamente un caso requirió tratamiento adicional con quimioterapéuticos intralesionales.

Finalmente, la estomatitis aftosa recurrente es la lesión cuya pertenencia al SIRI puede ser más controversial, ya que no se ha establecido su etiología y patogénesis en individuos con VIH/SIDA (Miziara y cols., 2005) por lo cual es difícil establecer un diagnóstico de exclusión. Sin embargo, se ha observado que su aparición es inversamente proporcional a los niveles de CD4+ y carga viral, por lo que su desarrollo en individuos con carga viral indetectable y niveles de CD4+ en aumento, además de su relación temporal con el inicio de la terapia con cART, sugieren que forma parte del SIRI.

Además, notable que no se registró ningún caso de lesiones bucales por VPH asociadas al SIRI. Estudios longitudinales han observado un aumento en la incidencia de LB-VPH en individuos que incian cART, principalmente aquellos en donde se observa una disminución de carga viral mayor a 1 $Log_{10}/mm^3$, sugiriendo que estas lesiones forman parte de SIRI (King y cols., 2002). En contraste resulta importante mencionar el estudio de Lilly y cols. (Lilly y cols., 2005), que muestra que cART no tiene un efecto en la respuesta immune local, por lo que de acuerdo a sus resultados las LB-VPH en pacientes con infección por VIH/SIDA y cART, no podrían ser clasificadas como SIRI. Por otra parte, las manifestaciones por VPH en piel y genitales han sido reconocidas como parte del SIRI, presentándose como lesiones floridas o extensas que aparecen o se exhacerban después del inicio de cART (Meys y cols., 2010). Sin embargo, cabe recordar que incluso los casos no asociados al SIRI de estas lesiones tienen una baja incidencia, que se encuentra entre el 2% y el 7% (Anaya-Saavedra y cols., 2013; King, 2002). Considerando esto, además del gran numero de individuos que fueron excluidos de la cohorte inicial por no contar con registros de CD4+ y carga viral para evaluar SIRI, el presente estudio no permite excluir que las LB-VPH formen parte del síndrome.

Algunas posibles limitaciones de este estudio son que, debido a su carácter retrospectivo, fue difícil evaluar algunos otros factores que pueden ser de importancia para el desarrollo de lesiones bucales, como lo son el número de cigarrillos en el caso de los individuos fumadores o la cantidad de alcohol en aquellos que lo consumían. Esta limitante es especialmente relevante con relación a la candidosis bucal, ya que se ha observado que la magnitud del hábito tabáquico es directamente proporcional al riesgo de desarrollar esta lesión (Chattopadhyay y cols., 2012). Así mismo, la información de algunos datos de seguimiento a largo plazo fue obtenida de notas elaboradas por personal de las clínicas no pertenecientes a la consulta de patología bucal, por lo cual pueden existir sesgos en la información obtenida en esas visitas, sobre todo en la detección de lesiones que en ocasiones no son clínicamente evidentes, como la candidosis eritematosa.

También es notable el número de individuos de la cohorte que iniciaron cART pero que no contaron con suficiente información para ser incluidos en el presente estudio, principalmente registro de linfocitos CD4+ y carga viral. Además, si bien la mayoría de las manifestaciones del síndrome se presentan en los primeros 6 meses, se ha reportado que algunas otras pueden presentarse hasta 24 meses después de cART, por lo cual un seguimiento más prolongado podría proporcionar información adicional. Es por estas consideraciones que se requieren futuros estudios longitudinales y prospectivos en donde se evalúen estos factores para una identificación más precisa del espectro y comportamiento clínico de las LB-SIRI.

## 8. CONCLUSIONES

Los datos obtenidos en este estudio aportan información sobre las lesiones bucales que forman parte del SIRI, siendo las más frecuentes la candidosis bucal, leucoplasia vellosa, sarcoma de Kaposi y úlceras recurrentes, así como su comportamiento clínico y algunos posibles factores de riesgo. Si bien la incidencia de estos eventos fue baja, es importante considerar su posible desarrollo en individuos con VIH/SIDA que estén próximos a iniciar cART, ya que la correcta identificación de estas lesiones como parte del SIRI puede evitar un mal manejo de las mismas y la posible discontinuación errónea de cART. Así mismo, estos datos pueden resaltar la importancia de la exploración bucal periódica por parte del patólogo bucal en individuos que inician cART.

**REFERENCIAS**


1. Ablanedo-Terrazas, Y., Alvarado-de la Barrera, C., Ormsby, CE., & Reyes-Terán, G. Head and Neck Manifestations of the Immune Reconstitution Syndrome in HIV-Infected Patients. Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2012; 147(1), 52–56.
2. Achenbach CJ, Harrington RD, Dhanireddy S. Paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients treated with combination antiretroviral therapy after AIDS-defining opportunistic infection. Clin Infect Dis. 2012; 54(3): 424-33.
3. Anaya-Saavedra G, Flores-Moreno B, García-Carrancá A, Irigoyen-Camacho E, Guido-Jiménez M, Ramírez-Amador V. HPV oral lesions in HIV-infected patients: the impact of long-term HAART. J Oral Pathol Med. 2013; 42 :443-9
4. Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 Antiretroviral Drug Therapy. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012; 2(4): a007161.
5. Bihl F, Mosam A, Henry LN, Chisholm JV, 3rd, Dollard S, Gubi P, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-specific immune reconstitution and antiviral effect of combined HAART/chemotherapy in HIV clade C-infected individuals with Kaposi's sarcoma. AIDS. 2007;21:1245–1252.
6. Birnbaum W, Hodgson TA, Reichart PA, Sherson W, Nittayananta W, Axell TE. Prognostic significance of HIV-associated oral lesions and their relation to therapy. Oral Dis. 2002; 8 Suppl 2: 110-4.
7. Blondel G, Mars LT, Liblau RS. Pathogenesis of the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. Curr Opin Infect Dis. 2012; 25: 312-20
8. Boulware DR, Callens S, Pahwa S. Pediatric HIV Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS). *Current opinion in HIV and AIDS*. 2008; 3(4): 461-467.
9. Bouteloup V, Sabin C, Mocroft A, Gras L. Reference curves for CD4 T-cell count response to combination antiretroviral therapy in HIV-1-infected treatment-naïve patients. HIV Med. 2017; 18(1): 33-44.
10. Bonham S, Meya DB, Bohjanen PR, Boulware DR. Biomarkers of HIV Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. Biomarkers in medicine. 2008; 2(4): 349-361.
11. Bravo IM. Prevalencia de lesiones bucales en pacientes VIH +, relacióncon contaje de células CD4+ y carga viral en una población Venezolana. Med. oral patol. oral cir.bucal (Internet) 2006;11:1
12. Campo J, Del RJ, Castilla J, Garcia S, Rodriguez C, Bascones A. Oral candidosis as a clinical marker related to viral load, CD4 lymphocyte countand CD4 lymphocyte percentage in HIV-infected patients. J Oral Pathol Med. 2002; 31: 5–10
13. CENSIDA, Vigilancia epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México. Registro Nacional de Casos de SIDA (CENSIDA). Disponible en: https://www.gob.mx/censida.
14. Chattopadhyay, A., Caplan, D. J., Slade, G. D., Shugars, D. C., Tien, H.-C., & Patton, L. L. Risk indicators for oral candidiasis and oral hairy leukoplakia in HIV-infected adults. Community Dentistry and Oral Epidemiology, 2005; 33: 35–44.
15. Chattopadhyay A, Patton LL. Smoking as a risk factor for oral candidosis in HIV-infected adults. J Oral Pathol Med. 2012; 42(4): 302-8.
16. Cihlar T, Fordyce M. Current status and prospects of HIV treatment. Curr Opin Virol. 2016; 18: 50-6.
17. Dellière S, Guery R, Candon S, Rammaert B. Understanding Pathogenesis and Care Challenges of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in Fungal Infections. J Fungi (Basel). 2018; 17: 4.

18. Dhasmana D., Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy : pathogenesis, clinical manifestations and management. Drugs. 2008 ;68(2): 191-208.
19. EL Fane M, Mustapha S, Chakib A, Marhoum EL Filali K HIV and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (HIV-IRIS). 2018 J Infect Dis Pathog 1: 202
20. Eweka Otulota Mary. Prevalence of HIV related oral lesions in people living with HIV and on combined antiretroviral therapy: a Nigerian experience. The Pan African Medical Journal. 2018; 31: 180
21. French MA. Antiretroviral therapy. Immune restoration disease in HIV-infected patients on HAART. AIDS Read 1999. 9: 548–549.
22. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. AIDS. 2004; 18(12): 1615-27.
23. French, M. A. Disorders of immune reconstitution in patients with HIV infection responding to antiretroviral therapy. Current HIV/AIDS Reports, 2007; 4(1), 16–21.
24. French MA. Therapeutic CCR5 blockade illuminates IRIS pathogenesis. Lancet HIV. 2014; 1(2): e50-1.
25. Gaitan Cepeda LA, Ceballos Salobreña A, López Ortega K, Arzate Mora N, Jiménez Soriano Y. Oral lesions and immune reconstitution syndrome in HIV+/AIDS patients receiving highly active antiretroviral therapy. Epidemiological evidence. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2008; 13 (2): E85-93.
26. Haddow LJ, Moosa MY, Mosam A, Moodley P, Parboosing R, Easterbrook PJ. Incidence, clinical spectrum, risk factors and impact of HIV-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in South Africa. PLoS One. 2012; 7(11): e40623
27. Haddow LJ, Easterbrook PJ, Mosam A. Defining immune reconstitution inflammatory syndrome: evaluation of expert opinion versus 2 case definitions in a South African cohort. Clin Infect Dis. 2009; 49: 1424–32.
28. Harris Ricardo, Jonathan, Rebolledo Cobos, Martha, & Díaz Caballero, Antonio José. Lesiones orales en pacientes VIH/SIDA asociadas a tratamiento antirretroviral y carga viral. Revista Salud Uninorte, 2012; 28(3): 373-381.
29. 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. 2011; 15(6): e408-14
30. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Hoja informativa Día Mundial del SIDA de 2017. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf.
31. King MD, Reznik DA, O'Daniels CM, Larsen NM, Osterholt D, Blumberg HM.. Human Papillomavirus–Associated Oral Warts among Human Immunodeficiency Virus–Seropositive Patients in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy: An Emerging Infection. Clin Infect Dis. 2002; 34(5): 641-8
32. Letang, E., Miró, J. M., Nhampossa, T., Ayala, E., Gascon, J., Menéndez, C., Naniche, D. Incidence and predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome in a rural area of Mozambique. PloS one, 2001; 6: 2
33. Lilly EA, Cameron JE, Shetty KV, et al. Lack of evidence for local immune activity in oral hairy leukoplakia and oral wart lesions. Oral Microbiol Immunol 2005; 20: 154–62.
34. Maartens G., Celum G., HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. Lancet. 2014 19; 384(9939): 258-71

35. Manabe YC, Campbell JD, Sydnor E, Moore RD.. Immune reconstitution inflammatory syndrome: risk factors and treatment implications. J Acquir Immune Defic Syndr. 2007; 46(4): 456-62.
36. McIlleron H, Meintjes G, Burman WJ, Maartens G. Complications of antiretroviral therapy in patients with tuberculosis: drug interactions, toxicity, and immune reconstitution inflammatory syndrome. J Infect Dis. 2007; 196 Suppl 1: S63-75.
37. Meintjes G, Moorhouse MA, Carmona S, Davies N, Dlamini S. Adult antiretroviral therapy guidelines 2017. South Afr J HIV Med. 2017; 18(1): 776
38. Meintjes G, Scriven J, Marais S. Management of the immune reconstitution inflammatory syndrome. Curr HIV/AIDS Rep. 2012; 9(3): 238-50.
39. Mercante, D. E., Leigh, J. E., Lilly, E. A., McNulty, K., & Fidel, P. L. Assessment of the Association Between HIV Viral Load and CD4 Cell Count on the Occurrence of Oropharyngeal Candidosis in HIV-Infected Patients. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2006; 42(5), 578–583.
40. Meys R, Gotch FM, Bunker CB.. Human papillomavirus in the era of highly active antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus: an immune reconstitution-associated disease? Br J Dermatol. 2010; 162(1): 6-11.
41. Miziara ID, Weber R. Oral candidosis and oral hairy leukoplakia as predictors of HAART failure in Brazilian HIV-infected patients. Oral Dis. 2006; 12(4): 402-7.
42. Mizurovic S. The relationship between cigarette smoking and oral colonization with Candida species in healthy adult subjects. Med Glas (Zenica). 2013; 10(2):397-9.
43. Moir S, Chun T. Pathogenic mechanisms of HIV disease. Annu Rev Pathol. 2011;6:223-48
44. Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M; IeDEA Southern and Central Africa. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2010; 10(4) :251-61.
45. Murdoch DM, Venter WD, Van Rie A, Feldman C. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. AIDS Research and Therapy. 2007; 4:9.
46. Murthy AR, Marulappa R, Hegde U, Kappadi D, Ambikathanaya UK, Nair P. Treatment Guidelines and Prognosis of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Patients: A Review. J Int Oral Health. 2015; 7(4): 92–95.
47. Nacher M, Vantilcke V, Huber F, Mahamat A, El Guedj M, Increased incidence of mucosal candidosis after HAART initiation: a benign form of immune reconstitution disease?. AIDS. 2007;21(18): 2534-6.
48. Novak, R. M., Richardson, J. T., Buchacz, K., Chmiel, J. S., Durham, M. D., Palella, F. J. Immune reconstitution inflammatory syndrome: incidence and implications for mortality. AIDS (London, England), 2012; 26(6), 721–730.
49. O'Connor, J., Smith, C., Lampe, F. C., Johnson, M. A., Chadwick, D. R., Nelson, M., UK Collaborative HIV Cohort (CHIC) Study. Durability of viral suppression with first-line antiretroviral therapy in patients with HIV in the UK: an observational cohort study. The lancet. HIV, 2017; 4(7): e295–e302.
50. Ortega KL, Ceballos-Salobreña A, Gaitán-Cepeda LA, Magalhães MG.. Oral manifestations after immune reconstitution in HIV patients on HAART. International Journal of STD & AIDS 2008; 19: 305–308

51. Patton LL. Sensitivity, specificity, and positive predictive value of oral opportunistic infections in adults with HIV/AIDS as markers of immune suppression and viral burden. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2000; 90(2): 182-8.
52. Psichogiou M. Integrase Strand Transfer Inhibitors and the Emergence of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS). Curr HIV Res. 2017;15(6):405-410.
53. Ramirez-Amador V1, Nittayananta W, Magalhães M, Flint SR, Peters BS, Tappuni AR. Clinical Markers of Immunodeficiency and Mechanism of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome and Highly Active Antiretroviral Therapy on HIV: Workshop 3A. Adv Dent Res. 2011; 23(1): 165-71
54. Ramírez-Amador VA, Espinosa E, González-Ramírez I, Anaya-Saavedra G, Ormsby CE, Reyes-Terán G.. Identification of oral candidosis, hairy leukoplakia and recurrent oral ulcers as distinct cases of immune reconstitution inflammatory syndrome. International Journal of STD & AIDS 2009; 20: 259–261
55. Ramírez-Amador V1, Ponce-de-León S, Anaya-Saavedra G, Crabtree Ramírez B, Sierra-Madero J. Oral lesions as clinical markers of highly active antiretroviral therapy failure: a nested case-control study in Mexico City. Clin Infect Dis. 2007; 45(7): 925-32
56. Ramírez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Sierra-Madero J, Anaya-Saavedra G, González-Ramírez I, Ponce-de-León S. The Changing Clinical Spectrum of Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Related Oral Lesions in 1,000 Consecutive Patients: A 12-Year Study in a Referral Center in Mexico. Medicine (Baltimore). 2003; 82(1): 39-50.
57. Ranganathan K, Hemalatha R. Oral lesions in HIV infection in developing countries: An overview. Adv Dent Res. 2006; 19: 63–8.
58. Shelburne SA , Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC, Greenberg SB, Atmar RL, Musher DW, Gathe JC Jr, Visnegarwala F, Trautner BW.. Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. Medicine (Baltimore). 2002; 81(3): 213-27.
59. Shelburne y cols. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. AIDS. 2005; 19(4): 399-406.
60. Shiboski CH, Patton LL, Webster-Cyriaque JY, Greenspan D, Traboulsi RS, Ghannoum M, Jurevic R, Phelan JA, Reznik D, Greenspan JS. The Oral HIV/AIDS Research Alliance: updated case definitions of oral disease endpoints. J Oral Pathol Med. 2009; 38(6): 481-8
61. Sierra-Madero JG, Ellenberg SS, Rassool MS, Tierney A, Belaunzarán-Zamudio PF, López-Martínez A, Piñeirúa-Menéndez A, Montaner LJ, Azzoni L, Benítez CR, Sereti I, Andrade-Villanueva J, Mosqueda-Gómez JL, Rodriguez B, Sanne I, Lederman MM. Effect of the CCR5 antagonist maraviroc on the occurrence of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV (CADIRIS): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet HIV. 2014; 12: 60-67
62. Silva P. Retrospective analysis of the clinical behavior of oral hairy leukoplakia in 215 HIV-seropositive patients. Braz. oral res., 2016; 30: e118
63. Soysa NS. The impact of cigarette/tobacco smoking on oral candidosis: an overview. Oral Dis. 2005;11(5):268-73.
64. Spychala O. Chronic Disseminated Candidiasis Complicated by Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in Child with Acute Lymphoblastic Leukemia," Case Reports in Hematology. 2016, 5960150, 4

65. Thambuchetty N, Mehta K, Arumugam K, Shekarappa UG, Idiculla J, Shet A. The Epidemiology of IRIS in Southern India: An Observational Cohort Study. J Int Assoc Provid AIDS Care. 2017; 16(5): 475-480.
66. Tobon J., Estudio del paciente con infección por VIH. Medicina & Laboratorio, 2008; 14, 11-42.
67. Villar, C. C., & Dongari-Bagtzoglou, A. Immune defence mechanisms and immunoenhancement strategies in oropharyngeal candidiasis. Expert reviews in molecular medicine, 2008; 10, e29.
68. Volkow P, Cesarman-Maus G, Garciadiego-Fossas P, Rojas-Marin E, Cornejo-Juárez P. Clinical characteristics, predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome and long-term prognosis in patients with Kaposi sarcoma. AIDS Res Ther. 2017; 14: 30.
69. von Elm. STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Lancet. 2007; 370(9596): 1453-7.
70. Walker NF, Scriven J, Meintjes G, Wilkinson RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. HIV/AIDS – Research and Palliative Care 2015:7 49–64.
71. Wijting I. Integrase inhibitors are an independent risk factor for IRIS: an ATHENA cohort study. CROI 2017. February 13-16, 2017. Seattle. Disponible en: .http://www.croiconference.org/sessions/integrase-inhibitors-are-independent-risk-factor-iris-athena-cohort-study
72. WHO. AIDS fact sheet. Actualizado en noviembre de 2017. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/
73. WHO. ONUSIDA datos 2018. Disponible en http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/unaids-data-2018_en.pdf
74. WHO. Guide to epidemiology and diagnosis of oral mucosal diseases and conditions. Comm Dent Oral Epidemiol 1980;8:1-26.

**Anexo 1. MANIFESTACIONES BUCALES DEL SÍNDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCIÓN INMUNOLÓGICA EN INDIVIDUOS CON VIH**

ID: ___ Exp: _____ Nombre: _____ Edad: ___ Sexo: ( ) Fecha nac: __/__/__ Ocupación: ( ) Escolaridad: (
Alcohol: Si ( ) No ( ) Ex ( ) Tipo: ( ) UB/semana: _____ Edad inicio: ___ Susp: ____ Tabaco: Si ( ) No ( ) Ex ( ) Cig/día: ___ Edad inic
Otras toxicomanías: Si ( ) No ( ) Comentarios: _____

**VIH**
Fecha dx: ___/___/___ Cat. trans: ( ) CDC: ( ) (___/___/___) CD4 Nadir: ____ (___/___/___) VDLR: ( ) (___/___/___)
Sx iniciales: _____ Sx basales: _____ Otros padecimientos
Ant LB: _____Tratamiento: _____Otros medicamentos: _____

**Basal: ___/___/___** CV: _____ Log:_____ (__/__/__) CD4+: ___ CD8+: ___ Leucocitos: ____ Linfocitos: ____ (__/__/__)
cART: _____ Fecha de inicio: (___/___/___)
**Lesión**: ( ) Descripción: _____
_____Tamaño:_____ Localización: ___ Tx: _____
**Lesión**: ( ) Descripción: _____
_____Tamaño:_____ Localización: ___ Tx: _____
Estudios complementarios: _____
Observaciones: _____
_____
Obs. Sistémicas: _____

**3 meses: ___/___/___** CV: _____ Log:_____ (__/__/__) CD4+: ___ CD8+: ___ Leucocitos: ____ Linfocitos: ____ (__/__/__)
cART: _____ Fecha de inicio: (___/___/___) Suspensiones: _____ Motivo: _____
**Lesión**: ( ) Descripción: _____
_____Tamaño:_____ Localización: ___ Nueva ( ) Persistente ( ) Tx: _____
**Lesión**: ( ) Descripción: _____
_____Tamaño:_____ Localización: ___ Nueva ( ) Persistente ( ) Tx: _____
Estudios complementarios: _____
Observaciones: _____
_____
Obs. Sistémicas: _____

**6 meses: ___/___/___** CV: _____ Log:_____ (__/__/__) CD4+: ___ CD8+: ___ Leucocitos: ____ Linfocitos: ____ (__/__/__)
cART: _____ Fecha de inicio: (___/___/___) Suspensiones: _____ Motivo: _____
**Lesión**: ( ) Descripción: _____
_____Tamaño:_____ Localización: ___ Nueva ( ) Persistente ( ) Tx: _____
**Lesión**: ( ) Descripción: _____
_____Tamaño:_____ Localización: ___ Nueva ( ) Persistente ( ) Tx: _____
Estudios complementarios: _____
Observaciones: _____
_____
Obs. Sistémicas: _____

Estado del px: _____ Fecha defunción: ____/____/____

**Anexo 2. Orden topográfico para el examen bucal.**

1. **Labios.** Se examinan con la boca cerrada y abierta, observando el color, textura y cualquier anormalidad en el borde bermellón.
2. **Mucosa y surco labial inferior.** Examinar visualmente con la boca parcialmente abierta, notando cambios de color o aumentos de volumen en la mucosa vestibular y encía.
3. **Mucosa y surco labial superior.** Examinar visualmente el vestíbulo superior y el frenillo, con la boca parcialmente abierta.
4. **Comisuras, mucosa y surcos bucales.** Usando un retractor y con la boca abierta, examinar la mucosa bucal desde las comisuras hasta el pilar amigdalino anterior. Notar cualquier cambio en el color, textura y movilidad de la mucosa.
5. **Procesos alveolares.** Examinar desde los lados bucal, palatal y lingual.
6. **Lengua.** Con la lengua en reposo y la boca parcialmente abierta, inspeccionar el dorso lingual notando cualquier aumento de volumen, ulceración, cubierta o variación en el tamaño, color o textura. Notar cambios en el patrón de las papilas. Posteriormente se debe protruir la lengua y observar cambios en la movilidad. Con la ayuda de un retractor inspeccionar los bordes laterales y después la superficie ventral.
7. **Piso de boca.** Con la lengua elevada examinar el piso de boca buscando cualquier aumento de volumen o anormalidad.
8. **Paladar duro y blando.** Con la boca abierta y la cabeza del individuo ligeramente hacia atrás, deprimir la base de la lengua con un retractor. Inspeccionar primero el paladar duro y luego el blando.

Las mucosas o tejidos que presenten anormalidades, así como los ganglios submandibulares y cervicales, deben ser palpados.

**Anexo 3.**

**CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN *"Manifestaciones bucales del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica en individuos con VIH/SIDA que inician TARAA"* Y PARA EL ALMACENAMIENTO Y USO FUTURO DE MUESTRAS SIN USAR**

Yo, _____ que acudo a la Clínica de Patología y Medicina Bucal de la UAM-X (CPMB-UAMX) en el Servicio_____ de _____, con expediente _____, en pleno uso de mis facultades mentales, DECLARO que la Dra. _____, especialista en Patología y Medicina bucal me ha informado que la UAM-X, a través del Área de Ciencias Básicas del Departamento de Atención a la Salud, está realizando el proyecto de investigación "**Manifestaciones bucales del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica en individuos con VIH/SIDA que inician TARAA**", que pretende obtener información sobre las posibles lesiones bucales que forman parte del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (SIRI).

Es de mi conocimiento que, en caso de acceder, mi seguimiento clínico en la CPMB-UAMX será registrado en una base de datos que posteriormente será analizada, junto con la información de otros sujetos de investigación. Para ello, los médicos recabarán información de mi expediente clínico, y se me realizará un examen minucioso de la mucosa bucal. En caso de que mi expediente esté incompleto, accedo a que se me realice un interrogatorio adicional que incluya preguntas en relación al uso de medicamentos, y antecedentes de consumo de tabaco, alcohol y otras toxicomanías.

En caso de que para mi diagnóstico y tratamiento se requiera la toma de frotis de mis células de la mucosa bucal o biopsia de mis tejidos de la boca, accedo a que dicho material sea analizado en el microscopio, y autorizo a la Dra. Irma Gabriela Anaya Saavedra para almacenar las muestras sin usar para para un uso futuro, en mi propio diagnóstico y tratamiento, o en investigaciones futuras.

Se me ha informado que no se realizará toma de frotis o biopsia de los tejidos bucales si no es parte de mi tratamiento en la CPMB-UAM-X, y que los investigadores adquieren la obligación de informarme inmediatamente los resultados obtenidos en caso de que tengan relevancia clínica. Entiendo que ninguna de mis muestras se utilizará con fines de lucro, y que cualquier investigación en que se use mi muestra deberá ser aprobada por los Comité Científicos y de Bioética de las instituciones participantes.

Se me ha informado que mi participación en este estudio no implica la administración gratuita de medicamentos, mismos que me serán indicados de acuerdo al criterio de los médicos.

Se ha hecho de mi conocimiento que no existirá ningún cargo por los procedimientos que se realicen (frotis citológico, biopsia, estudio histopatológico) o por las consultas efectuadas, y obtendré un reporte del resultado histopatológico de la muestra que se haya tomado de mi mucosa bucal. El resto de las consultas o los procedimientos relacionados con mi padecimiento de base y no relacionados con este estudio correrán por mi cuenta de acuerdo a la clasificación socioeconómica que se me ha asignado en _____.

Cualquier pregunta o duda que tenga sobre mi enfermedad y tratamiento, puede ser contestada por la Dra. Irma Gabriela Anaya Saavedra o por el Dr. Eduardo Gómez Mejía, así como cualquier duda acerca del estudio (teléfono: 5483-7206).

Se me ha garantizado que toda la información que se obtenga con este estudio, será confidencial y se consignará en el expediente correspondiente. No seré identificado en ninguna publicación o presentación que provenga de este estudio.

Entiendo que puedo negarme a autorizar el almacenaje de mis muestras, o poner restricciones sobre las mismas, sin pérdida de beneficios, ya que mi atención clínica en la CPMB-UAMX no será afectada de ninguna manera. Sé que puedo retirar mi permiso en cualquier momento, pero debo hacerlo por escrito a través de correo electrónico a la Dra. Irma Gabriela Anaya Saavedra (iganaya@correo.xoc.uam.mx).

**ACEPTO ( ) o NO ACEPTO ( )** FORMAR PARTE EN ESTE ESTUDIO. SE QUE PUEDO NEGARME A PARTICIPAR O SUSPENDER MI PARTICIPACIÓN EN EL MOMENTO QUE LO DECIDA. EN CASO DE QUE LO HAGA, LA ATENCIÓN QUE COMO PACIENTE RECIBO NO SE VERÁ AFECTADA.

He leído la información anterior y comprendida los propósitos del uso de mis muestras biológicas, así como los beneficios y riesgos potenciales de mi participación como sujeto de estudio. He tenido la oportunidad de preguntar mis dudas y todas han sido aclaradas. Me he quedado con una copia de esta forma de consentimiento.

CIUDAD DE MÉXICO, a los _____ días del mes de _____ de 201__

Nombre del sujeto de investigación:_____ firma:_____

Nombre del testigo:_____ firma:_____

Nombre del testigo:_____ firma:_____

Responsable de la CPMB-UAMX: _____ firma:_____