UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE POSGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MÉDICO NACIONAL"LA RAZA"

"FACTORES ASOCIADOS CON LA ANEMIA DEL PACIENTE INFECTADO POR EL VIH SIN ENFERMEDAD DEFINITORIA DE SIDA NI TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL"

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A :

DRA ROSA ELVIA MARTINEZ MARTINEZ

ASESOR: DR. JOSE ANTONIO MATA MARIN

CO-ASESORES: DR. MOISES CASARRUBIAS RAMIREZ
DR. JESUS GAYTAN MARTINEZ

MÉXICO, D. F. **2010**

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. JESUS ARENAS OSUNA
Jefe de la División de Educación Médica
UMAE "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MÉDICO "LA RAZA"

DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA
Profesor Titular del curso de Postgrado en Medicina Interna
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONÓMA DE MÉXICO

DRA. ROSA ELVIA MARTINEZ MARTINEZ
Médico Residente de Medicina Interna

Número definitivo del protocolo:
R-2009-3506-2

ÍNDICE

I. RESUMEN 4

II. SUMMARY 5

III. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS 6

IV. MATERIAL Y MÉTODOS 10

V. RESULTADOS 12

VI. DISCUSION 15

VII. CONCLUSIONES 18

VIII. BIBLIOGRAFIA 19

IX. ANEXOS 21

RESUMEN

Título. "Factores asociados con la anemia del paciente infectado por el VIH sin enfermedad definitoria de SIDA ni tratamiento antirretroviral".

Introducción. El sistema hematopoyético es uno de los órganos afectados con mayor frecuencia por el virus VIH-1.

Objetivo. Identificar los factores asociados a la presentación de anemia en el paciente infectado por el VIH sin enfermedades definitoria de SIDA, tratamiento antirretroviral.

Material y métodos. Se realizó un estudio transversal retrolectivo en el servicio de Infectología de Adultos del Hospital de Infectología del CMNR incluyendo a 63 pacientes que acudieron a consulta externa de la clínica de VIH que no habían desarrollado infecciones oportunistas ni habían recibido tratamiento antirretroviral, se dividieron en 2 grupos, los que presentaron anemia y los que no la tenían. Análisis estadístico: se calculó OR con intervalos de confianza del 95% y se realizó la prueba de chi cuadrada para evaluar las diferencias entre los dos grupos. Las variables que mostraron una asociación estadísticamente significativa en el análisis univariado se analizaron mediante una regresión logística.

Resultados. La carga viral alta se asoció a anemia OR 10.5 (IC 95% 1.2017- 91.377) $p = 0.019$, la asociación de CD4+ bajos con anemia también resultó significativa OR 25.08 (IC 95% 2.805- 224.30), $p < 0.001$.En el análisis de regresión logística se encontró que solo los CD4+ retuvieron significancia estadística.

Conclusiones. La cuenta de CD4+ < 200 cel/ml es particularmente útil para detectar aquellos sujetos con riesgo de padecer anemia en la infección por virus VIH-1.

Palabras Clave: anemia, VIH-1, identificar, factores.

SUMMARY

Title. "Factors associated with anemia in patients infected with HIV without AIDS-defining illness and antiretroviral treatment".

Introduction. The hematopoietic system is one of the most commonly organs affected by the HIV-1. Research teams have tried to identify a causal role for HIV-1 in developed defects in hematopoiesis.

Objective. Identify factors related to the production of anemia in patients infected with HIV without AIDS-defining illnesses, antiretroviral treatment or comorbidities.

Material and methods. We performed an observational, cross-sectional retrolective study in the Adult Infectious Diseases Service of the Infectious Diseases Hospital CMNR with 63 patients attending to the outpatient HIV clinic, divided into 2 groups, those with anemia and those who hadn't. Odds ratios and chi-square test was performed to evaluate differences between the two groups. Variables that showed a statistically significant association in univariate analysis were analyzed using logistic regression.

Results. High viral load was associated with anemia OR 10.5 (95% CI 1.2017-91,377) p = 0.019, the association of anemia with low CD4 + was also significant OR 25.08 (95% CI 2,805-224.30), p <0.001. The logistic regression analysis found that only CD4 + retained statistical significance.

Conclusions. The account of CD4 + <200 cells / ml is particularly useful for detecting those subjects at risk for anemia in of infection by HIV-1 virus.

Keywords: anemia, HIV-1, identifying factors.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

El sistema hematopoyético es uno de los órganos afectados con mayor frecuencia por el virus VIH-1, en consecuencia las anormalidades hematológicas son comunes en estos pacientes siendo las citopenias periféricas la manifestación más frecuente y de las cuales la anemia es la más común. [1,2]. La anemia se asocia a menudo con hiperplasia eritroide sin alteraciones de la maduración de esta línea celular, lo que sugiere eritropoyesis ineficaz. [3,4].

La patogénesis de la anemia asociada a VIH-1 es de naturaleza multifactorial. Entre los factores a los que se atribuye, están la menor concentración de eritropoyetina debida a cambios en la síntesis de la misma, infecciones graves u oportunistas, hemorragias debidas a procesos malignos gastrointestinales, anemia hemolítica, efecto de los medicamentos antirretrovirales (principalmente zidovudina), invasión directa de patógenos y otras entidades a la médula ósea (linfoma maligno, micobacterias atípicas), efecto de medicación profiláctica o terapéutica contra enfermedades oportunistas o neoplasias malignas (trimetoprim-sulfametoxazol, ganciclovir, metotrexato) o anemia relacionada con infecciones crónicas[5,6].

Existen también otros mecanismos frecuentes como es la ingestión insuficiente de nutrimentos hematínicos (vitamina B12, ácido fólico, hierro) o la simple desnutrición; en países subdesarrollados el paludismo, parasitosis por helmintos y otras enfermedades infecciosas como la tuberculosis, son también causa frecuente de anemia en el paciente VIH sin tratamiento antirretroviral [6,7].

La principal interrogante es si las alteraciones morfológicas de la médula ósea son efecto directo de la infección por el VIH [8]. Equipos de investigación de todo el mundo han tratado de identificar un papel causal para el VIH-1 y las proteínas propias del virus en los defectos desarrollados en la hematopoyesis. Se han estudiado el impacto del virus sobre el

crecimiento y la diferenciación en células progenitoras hematopoyéticas como consecuencia de la capacidad del virus para infectar y alterar la función reguladora de células del estroma que intervienen en la hematopoyesis, más que por daño de células madre, puesto que estudios recientes indican que las células progenitoras están intactas y libres de infección por el VIH en gran parte y si lo están, carecen de participación importante en la patogénesis. Sin embargo existe disfunción importante de células que controlan la respuesta regenerativa así como disminución de la liberación de factores de crecimiento hematopoyéticos, esto debido principalmente a cambios en la regulación de la secreción de citocinas, característica de la infección por VIH[9].

Por otra parte la liberación de factores de crecimiento hematopoyéticos por las células T también es influenciada por el VIH-1, puesto a pesar del incremento de la producción de interleucina (IL) 6 (la cual produce potente efecto mitogénico principalmente en el linfoma) el VIH-1 origina reducción en la producción de IL 2 como efecto sobre el factor esencial de activación de células T y la proteína cinasa PKC. Así mismo se ha observado que la glucoproteína (gp) - 120 induce la expresión de citocinas en monocitos como IL 12 y reduce la expresión de IL 1, IL6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα)[9,11]. La IL 1 tiene la capacidad de inducir la producción de factores de crecimiento hematopoyético y la IL 12 influye en la expresión del interferón gamma (INFγ) el cual juega un papel importante en la cinética de regeneración [9,7].

Por otra parte la infección de células endoteliales microvasculares (MVEC) de la médula ósea juega un papel importante en el fracaso de la regeneración medular debido a que reduce la capacidad del estroma hematopoyético para responder a las señales de regulación que normalmente aumentan el número de células sanguíneas durante los periodos de mayor demanda [9,10].

Otro mecanismo que inhibe la replicación de células progenitoras hematopoyéticas es el inducido por la la inhibición de los factores de la mitosis y la expresión de factores que producen apoptosis, debido a que la infección de células T CD4+ por el VIH se relaciona con el aumento de TNF-α, INF-γ e IL 4 las cuales son citocinas inhibitorias que provocan apoptosis de células progenitoras hematopoyéticas[9,10]. Otra teoría sobre apoptosis indica que el VIH afecta por sí mismo las mitocondrias y contribuye a la toxicidad, lo cual se observa por disminución del DNA mitocondrial en diferentes tipos de tejidos afectados por el virus en ausencia de tratamiento antiviral.[12] Otro mecanismo propuesto de daño, es la alteración de la permeabilidad de la membrana mitocondrial por proteínas propias del VIH que ocasionan una respuesta inflamatoria, este mecanismo aun no está claro, sin embargo se ha encontrado traslocación de la proteína ***bid*** a la mitocondria por la gp120 del VIH; esta proteína es un substrato proximal específico de caspasa 8 en la vía de la señalización de ***Fas*** y se ha encontrado que la proteína ***bid*** aumenta con el estímulo de gp120[13,14]. Por otro lado, está la información de que moléculas apoptóticas tales como ***Bax*** y ***Bak*** traslocan a la mitocondria y permeabilizan la membrana externa mitocondrial[15]; como resultado, en estos estudios se evidencia que el incremento de apoptosis ocasiona incremento de citopenias como manifestación clínica[16].

En estudios previos se estableció que la anemia es un predictor de mala evolución, ya que se ha observado que la incidencia de la anemia se relaciona con la supresión inmunológica (cuenta de CD4) y progresión de la enfermedad por VIH; por tanto una cifra de hemoglobina inferior a la normal se relaciona estrechamente con riesgo de muerte y proporciona información pronóstica independiente de la proporcionada por los linfocitos CD4; demostrando que la disminución de un gramo / dl de hemoglobina aumenta claramente el peligro de muerte, aunque no se ha establecido una asociación directa entre el

nivel de hemoglobina y la causa de la muerte en pacientes con infección por VIH. Así también es un indicador de mal pronóstico entre personas con infección por VIH en etapa avanzada[17].

En los países en desarrollo se estima que la prevalencia de anemia entre personas infectadas por el VIH oscila entre 65% y 95%. Este porcentaje depende del rango y definición de anemia utilizadas en diferentes estudios, además las proporciones de pacientes con anemia difieren después del inicio de tratamiento antirretroviral[18].

En general, la anemia en el paciente con infección por el VIH no se ha estudiado adecuadamente debido a la aparición insidiosa de la misma y a la baja sensibilidad del diagnóstico clínico, por lo que estamos obligados a realizar un diagnóstico de laboratorio (estándar de oro), con determinación de hemoglobina, cuenta de reticulocitos, volumen corpuscular medio y concentración de hemoglobina, al momento del diagnóstico, antes de iniciar el tratamiento antirretroviral y a los 3 meses. a fin de vigilar los niveles de hemoglobina y alertar al médico de los pacientes que tienen mayor riesgo de progresión de la enfermedad y que requieren corrección de la anemia para mejorar la calidad de vida de estos individuos[18,2,4,6].

MATERIAL Y METODOS

Se llevó a cabo un estudio trasnversal retrolectivo analítico en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo y que no habían desarrollado enfermedad definitoria de SIDA, que acudieron a consulta externa de la clínica de VIH durante el periodo de enero del 2006 a septiembre del 2008, en el servicio de Infectología de Adultos del Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández" Centro Médico Nacional "La Raza".

Los criterios de inclusión fueron: Pacientes del género masculino o femenino, con pruebas positivas de ELISA y Western blot (confirmatorio) para VIH, edad entre 18 y 65 años, sin antecedente de tratamiento profiláctico o terapéutico para oportunistas, serología negativa para hepatitis B y C, sin comorbilidad asociada (infección oportunista o neoplasia) y que no hubieran recibido tratamiento antirretroviral. Los criterios de no inclusión fueron: consumo de alcohol en los 3 meses anteriores, uso de fármacos potencialmente mielotóxicos, presencia de infección al momento de la consulta y antecedente de hemorragia gastrointestinal. Los criterios de exclusión fueron: ausencia de resultados de exámenes paraclínicos solicitados por falta de toma de la muestra o ausencia de reactivos solicitados.

Una vez seleccionados, se elaboró una hoja de registro, en la cual se asentaron una ficha de identificación, datos epidemiológicos incluyendo trasfusiones previas, tatuajes, perforaciones, número de parejas sexuales, relaciones homosexuales; además de los resultados de exámenes de laboratorio (Biometría Hemática Completa: Hemoglobina, Hematocrito, plaquetas, leucocitos, linfocitos, neutrófilos, monocitos, eosinófilos, basófilos y VSG. Química Sanguínea: glucosa, creatinina, urea, BUN y ácido úrico. Perfil de lípidos: Colesterol, triglicéridos, LDL, HDL. Pruebas de funcionamiento hepático: albúmina, AST, ALT, DHL, FA, GGT , bilirrubinas. Pruebas de Coagulación, cuenta de linfocitos CD4+ y carga viral).

De los pacientes que cumplieron los criterios de selección se dividieron en 2 grupos, los que presentaron anemia y los que no la tenían, y se compararon las características de cada uno de los grupos.

Análisis estadístico: El análisis descriptivo incluyó distribución de frecuencias, media ± desviación estándar, mediana y amplitud de acuerdo a la escala de medición y tipo de distribución de las variables del estudio. Se tomaron como puntos de corte para normalidad de los estudios de laboratorio, los rangos de referencia normales para el laboratorio de nuestro hospital.

Además de carga viral y CD4+ se evaluaron como variables predictoras de anemia la hipoalbuminemia, hipocolesterolemia, desnutrición y volumen corpuscular medio

Análisis estadístico: Se calculó razón de momios con intervalos de confianza del 95% y prueba de chi cuadrada para evaluar las diferencias entre los grupos. Las variables que mostraron una asociación estadísticamente significativa en el análisis univariado se analizaron mediante una regresión logística para establecer independencia entre las variables.

RESULTADOS

Se estudiaron 63 pacientes con el diagnóstico de infección por VIH sin antecedente de tratamiento antirretroviral ni enfermedades oportunistas o comorbilidades, de los cuales 54 fueron hombres (85.71%) y 9 mujeres. La edad osciló entra 16 y 61 años con una media de edad de 33.65 años. El 68.51% (37 personas) de los hombres reclutados para el estudios habían tenido relaciones sexuales con hombres. La media de la cuenta de células CD4+ fue de 350± 285 cel/ml con un valor mínimo de 9 cel/ml y máximo 1495 cel/ml; la media de carga viral fue de 223,227± 311 203 copias/ml con un rango de 500 a 1,000,000 copias/ml.

En la biometría hemática los valores de hemoglobina oscilaron entre 9.6 g/dl y 18.2 g/dl con un promedio de 14.67±1.799 g/dl . La mediana de plaquetas registrada fue de 214.62 miles/µl con un rango mínimo de 60.1 miles/µl y máximo de 350.00 miles/µl y en relación a leucocitos los valores fluctuaron entre 2.2 miles/µl y 12.3 miles/µl con una media de 5.66±1.959 miles/µl.

El tiempo parcial de tromboplastina (TTPa) fluctuó entre 24.0 y 46.0 seg con un promedio de 30.53 seg (SD ± 4.82) y de tiempo de protrombina (TP) el promedio fue de 12.04 seg (SD ± 0.638) con un rango entre 10.6 y 13.9 seg.

Con respecto a la glucosa la media fue de 92.06 mg/dl (SD ± 10.986), la creatinina fue de 0.951 mg/dl (SD ± 0.142), urea 26.01 mg/dl (SD ± 9.095), acido úrico 5.302 mg/dl (SD ± 1.721).

Los valores en el perfil de lípidos de triglicéridos oscilaron entre 57 y 450 mg/dl con una mediana 161.78 mg/dl (SD ± 89.65) y de colesterol fluctuaron entre 68 y 229 mg/dl con un promedio 145.06 mg/dl (SD ± 33.02), con respecto a la albumina el promedio fue de 4.62

g/dl (SD ± 0.552) con un rango mínimo de 3.2 y máximo de 5.5 g/dl y 3.28 g/dl (SD ± 0.8935) de globulinas, el resto de los parámetros se mencionan en la ***tabla 1.***

De los 63 pacientes reclutados para el estudios 8 (12.69%) tuvieron hemoglobina menor de 12.2 gr/dl al momento de la valoración inicial, de los cuales 7 fueron hombres y una mujer. ***Figura 1.*** Con respecto a la carga viral 29/63 (46.03%) tuvieron carga viral mayor de 100,000 copias/ml y en relación a los CD4+ 19/63 (30.15%) tuvieron cuenta de CD4+ menor de 200 cel/ml. ***Figura 2 y 3.*** De los 29 pacientes que tuvieron carga viral mayor de 100,000 copias/ml, 7/29 (24.13%) tuvieron hemoglobina menor de 12.2 g/dl.

Se analizaron las variables carga viral > 100,000 copias/ml y CD4+ < 200 cel/ml como factores que se asociaran a anemia (hemoglobina < 12.2 g/dl). La carga viral alta se asoció a anemia OR 10.5 (IC 95% 1.2017- 91.377) p = 0.019 (prueba exacta de Fisher); la asociación de CD4+ bajos con anemia también resultó significativa OR 25.08 (IC 95% 2.805- 224.30), p < 0.001; (prueba exacta de Fisher).

Dentro de las otras variables analizadas la leucopenia tuvo asociación a la presencia de anemia OR 12.75 (IC 95% 2.28-71.16) P = 0.007 (Prueba exacta de Fischer)

La presencia de trombocitopenia e hipoalbuminemia también mostraron una asociación con la presencia de anemia pero no se alcanzó signicancia estadística con OR 4.06 (IC 95% 0.86-19.04) P = 0.104 y OR 7.71) IC 95%0.43-137.62) P= 0.240 respectivamente. ***Tabla 2.***

Estas variables y otras potenciales que influyen sobre las concentraciones de hemoglobina fueron analizadas en un análisis de regresión logística encontrando que solo los CD4+ retuvieron significancia estadística; aunque en la discriminación es difícil de interpretar debido a la vulnerabilidad de las variables estudiadas. ***Tabla 3.***

Como análisis exploratorio para evaluar el grado de asociación entre las variables realizamos un análisis de correlación de Pearson, entre hemoglobina y células CD4+,

encontrando una correlación moderadamente positiva ($r = 0.595$, $P < 0.001$) y con carga viral de VIH una correlación moderadamente negativa ($r = -0.433$, $P < 0.001$). ***Figura 5 y 6.***

DISCUSIÓN

Nuestro objetivo fue identificar los factores asociados a la presentación de anemia en el paciente infectado por el VIH-1 sin enfermedades definitorias de SIDA, tratamiento antirretroviral previo ni coinfecciones o enfermedades oportunistas. El hecho de incluir en nuestro trabajo pacientes con estas características fue saber si la anemia es efecto directo de la infección por el VIH-1. Previamente Sesma et al. y Marieke et al, describieron como factor de riesgo para la anemia el recuento bajo de CD4 + (<200), pero asociado otros factores como son raza (afro-americana), la candidiasis oral y la neumonía bacteriana. Otro mecanismo relativamente común de la anemia en personas infectadas con VIH-1 ha sido la administración de varios medicamentos que pueden suprimir la producción de glóbulos rojos.[7,15.] Por estas razones, decidimos incluir en nuestro estudio, solamente pacientes sin coinfecciones o enfermedades oportunistas, así como excluir a pacientes con consumo de drogas que potencialmente podrían causar supresión de la médula ósea, para poder suprimir los factores ya descritos en trabajos previos y poder observar el efecto directo de la infección de VIH-1 sobre el riesgo de anemia. Al revisar la literatura a este respecto, sólo existen estudios experimentales donde los diferentes equipos de investigación han tratado de identificar un mecanismo causal para el VIH-1 y las proteínas propias del virus sobre los defectos desarrollados en la hematopoyesis. Se ha estudiado por ejemplo, impacto del virus sobre el crecimiento y la diferenciación de células progenitoras hematopoyéticas. En estos estudios no se ha encontrado alguna diferencia significativa en las características de la médula ósea, puesto que la infección de células progenitoras hematopoyéticas es infrecuente. En cambio, se ha identificado la infección de células estromales de la médula ósea por el VIH. Algunos autores han descrito anomalías de la matriz ósea, como la fibrosis reticulínica, la necrosis y atrofia de la grasa en la médula

ósea, y probablemente la anomalía de la matríz más comúnmente descrita es la mielofibrosis leve a moderada, difusa o focal asociada con agregados linfoides o granulomas[15.] pero solo en la médula ósea de pacientes con SIDA. Por lo anterior no se ha establecido una participación importante de la infección directa del VIH sobre la patogénesis de la anemia., La prevalencia de anemia en los individuos de nuestra cohorte fue de 12.69% la cual es menor que la observada en otros estudios, puesto que en el estudio de Semba et al, se reportó una prevalencia de 28.1%; sin embargo, este estudio sólo incluyó mujeres. En el estudio de Levine et al, la prevalencia de anemia fue ún mayor (37%), pero nuevamente, sólo se evaluaron mujeres y además muchas de ellas (25%) tenían tratamiento con ZDV; otra particularidad que podría explicar la menor prevalencia de anemia en nuestro estudio es el probable menor tiempo de exposición al VIH-1, debido a las características de nuestros pacientes. Otros estudios han encontrado que la anemia normocítica normocrómica es el tipo más frecuente de anemia en los pacientes sin tratamiento previo con antirretrovirales y sin coinfecciones o enfermedades oportunistas, hallazgo que es compatible con los resultados de nuestro estudio..

Nuestros resultados sugieren que el aumento de la inmunosupresión, aumenta el riesgo de anemia, y esto es consistente con otros estudios[4,9.] ya que encontramos una fuerte asociación entre el nivel de hemoglobina y la cuenta de CD4+ menor de 200 cel/ml (OR 14.67 IC 95% $p < 0.001$). También la leucopenia tuvo asociación con la presencia de anemia: OR 12.75 (IC 95% 2.28-71.16) $P = 0.007$, y ésta fue mayor que la observada con la carga viral del VIH-1. Sin embargo, estas variables y otras potenciales, que influyen sobre las concentraciones de hemoglobina, fueron analizadas en una regresión logística encontrando que sólo los CD4+ retuvieron significancia estadística. De tal manera, que podemos deducir que sólo la cuenta de CD4+ menor de 200 cel/ml es útil para predecir

anemia y proporciona información pronóstica en pacientes infectados por VIH de forma independiente, lo cual difiere del estudio de Levine et al. (2001) donde hacen mención que tanto la cuenta de CD4+ menor 200 cel/ ml como el incremento del RNA del VIH en plasma así como una historia de enfermedad definitoria de SIDA, fueron predictores independientes de anemia.

En el análisis de correlación, la hemoglobina se asoció en forma moderadamente positiva con los CD4+ y en forma moderadamente negativa con el nivel de carga viral de VIH. Nuestros hallazgos podrían tener implicaciones biológicas, porque señalan la posibilidad de daño directo de la médula ósea por el VIH-1, lo que apoyaría los hallazgos de Diallo que encontró que la gravedad de la anemia se asoció positivamente con la progresión más rápida de la enfermedad del VIH-1.

En este estudio, la trombocitopenia y la albúmina también mostraron una asociación con la presencia de anemia pero definitivamente no se alcanzó significancia estadística por el limitado número de pacientes. El seguimiento de los pacientes con anemia previa al tratamiento antirretroviral, permitirá establecer si una mejoría de la inmunosupresión como consecuencia del tratamiento antirretroviral se traduce en una corrección de la anemia, al menos antes de que el efecto mielosupresor de este tratamiento se manifieste.

Por otro lado, aunque la muestra fue pequeña, se logró reclutar un número significativo de casos con una definición precisa y acorde a nuestra hipótesis, lo que nos permitió disminuir el sesgo de otras etiologías de anemia. Además nuestro hallazgos apoyan la necesidad de realizar otros estudios, tendientes a mejorar la comprensión de los mecanismos subyacentes en la anemia de estos, todo esto con la finalidad de que en un futuro se puedan realizar estrategias para la terapia y prevención de anemia en el grupo de pacientes con infección por virus de VIH-1 más susceptibles.

CONCLUSIONES

No existe un factor pronóstico bien establecido para predecir anemia en pacientes con infección por virus VIH-1 sin enfermedad definitoria de SIDA, tratamiento antirretroviral ni comorbilidades. La cuenta de CD4+ < 200 cel/ml es particularmente útil para detectar aquellos sujetos con riesgo de padecer anemia al momento de la detección de la infección por virus VIH-1 y más aún durante la evolución de la enfermedad por el uso de fármacos supresores hematopoyéticos e infecciones asociadas. También nos podría predecir razonablemente la presencia de anemia e identificar a sujetos con riesgo alto de padecerla. Las concentraciones de hemoglobina correlacionan en forma moderadamente positiva con los CD4+ y en forma moderadamente negativa con la carga viral de VIH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perkocha L, Rodgers G. Hematologic aspects of Human Immunodeficiency Virus Infection: Laboratory and clinical considerations. Am J Hematol. 1988;29:94-105.

2. Mugisha J, Shafer L, Paal L et al. Anaemia in a rural Ugandan HIV cohort: prevalence at enrolment, incidence, diagnosis and associated factors. Trop Med Int Health. 2008;13:788-94.

3. Evans R, Scadden D. Haematological aspects of HIV infection. Haematology. 2000;13:215-230.

4. Volberding P, Levine A, Dieterich D, et al. Anemia in HIV Infection: Clinical impact and evidence-based management strategies. Clin Infect Dis. 2004;38:1454–63.

5. Calis J, Hensbroek M, Haan R. HIV-associated anemia in children: a systematic review from a global perspective. AIDS 2008;22:1099–1112.

6. Buskin S, Sullivan P. Anemia and its treatment and outcomes in persons infected with human immunodeficiency virus. Transfussion. 2004;44:826-832.

7. Moses A, Nelson J, Bagby G.The Influence of Human Immunodeficiency Virus-1 on hematopoiesis. Blood.1998;91:1479-1495.

8. Frontiera M, Myers A. Peripheral blood and bone marrow abnormalities in the Acquired immunodeficiency syndrome. West J Med 1987;2:147-60.

9. Scadden D, Zon L, Groopman J. Pathophysiology and management of HIV-associated hematologic disorders. Blood. 1989;74:1455-1463.

10. Cleveland R, Liu Y. CD4 Expression by erythroid precursor cells in human bone marrow. Blood. 1996;87:2275-2282.

11. Lee B, Ratajczak J, Doms R, et al. Coreceptor/chemokine receptor expression on human hematopoietic cells: Biological implications for human immunodeficiency virus-type 1 infection. Blood. 1999;93:1145-1156.

12. Cote HC, Brumme ZL, Craib KJ, et al. Changes in mitocondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. N Engl J Med 2002;346:811-20.

13. Jacotot E, Ravagnan L, Loeffler M, et al. The HIV-1 viral protein R induces apoptosis via a direct effect on the mitochondrial permeability transition pore. J Exp Med 2000;191:33-46.

14. Casula M, Bosboom-Dobbelaer I, Smolders K, et al. Infection with HIV-1 induces a decrease in m-DNA. J Infect Dis 2005;191:1468-71.

15. Miro O, López S, Martínez E, et al. Mitochondrial effects of HIV infection on the peripheral blood mononuclear cells of HIV-infected patients who were never treated with antiretrovirals. Clin Infect Dis 2004;39:710-6.

16. Sullivan P, Hanson D, Chu S, et al. Epidemiology of anemia in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infected persons: Results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project. Blood. 1998;91:301-308.

17. Mocroft A, Kirk O, Barton S, et al. Anaemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV-infected patients from across Europe. AIDS 1999;13:943–50.

18. Marieke J. Van Der W, Birgit H, et al. Prevalence, incidence and risk factors of anaemia in HIV-positive and HIV-negative drug users. Addiction. 2000;95:383-392.

ANEXOS

Tabla 1. Datos basales de los pacientes					
	N	Mínimo	Maximo	Media	Desviación Std
Edad	63	16	61	33.65	9.732
Número de parejas sexuales	63	1	1000	32.71	131.304
Hemoglobina g/dL	63	9.6	18.2	14.671	1.7996
Plaquetas miles/mcl	63	60100	350000	214628.57	55879.849
Leucocitos miles/mcl	63	2.2	12.3	5.663	1.9590
Glucosa mg/dL	63	73.0	137.0	92.063	10.9866
Creatinina mg/dL	63	.7	1.4	.951	.1424
Urea mg/dl	63	3	58	26.01	9.095
Acido úrico mg/dl	63	2.2	9.0	5.302	1.7214
Colesterol mg/dl	63	68	229	145.06	33.022
Trigliceridos mg/dl	63	57	450	161.78	89.658
Albúmina g/dL	63	3.2	5.5	4.621	.5528
AST UI/ml	63	13	158	38.02	29.426
ALT UI/ml	63	12	276	44.00	41.654
DHL UI/ml	63	128	409	218.56	61.115
FA UI/ml	63	37.0	323.0	92.270	41.2741
Bilirrubinas totales mg/ml	63	.2	2.4	.523	.3455
Bilirrubina directa mg/dl	63	.1	1.8	.211	.2301
Globulinas g/dl	63	.6	5.6	3.286	.8435
Tiempo de protrombina seg	63	10.6	13.9	12.044	.6387
Tiempo parcial de tromboplastina seg	63	24.0	46.0	30.535	4.8299
Células CD4 células/ml	63	9	1495	350.94	285.463
Carga viral copas/ml	63	500	1000000	223227.71	311293.153
Validos N	63				

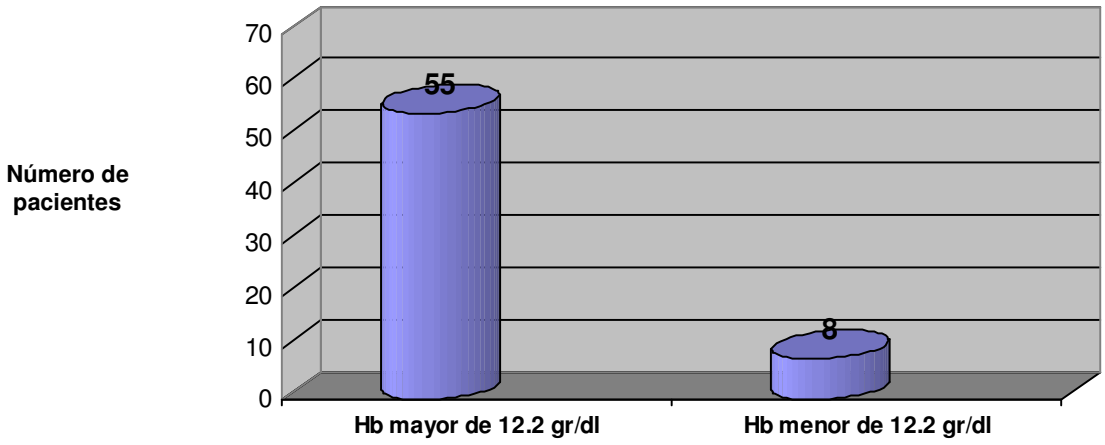

Figura 1. Pacientes con anemia y sin ella.

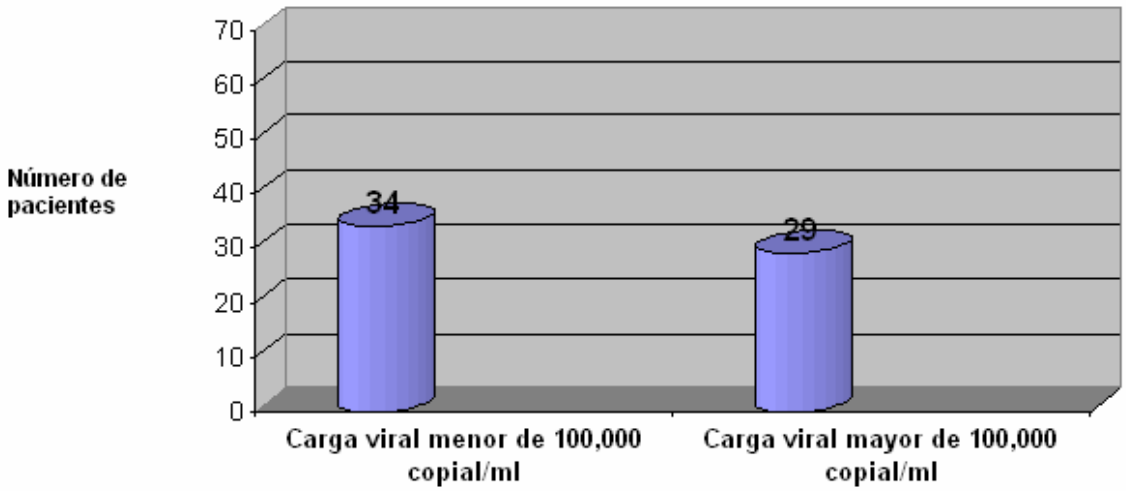

Figura 2- Distribución de pacientes según carga viral.

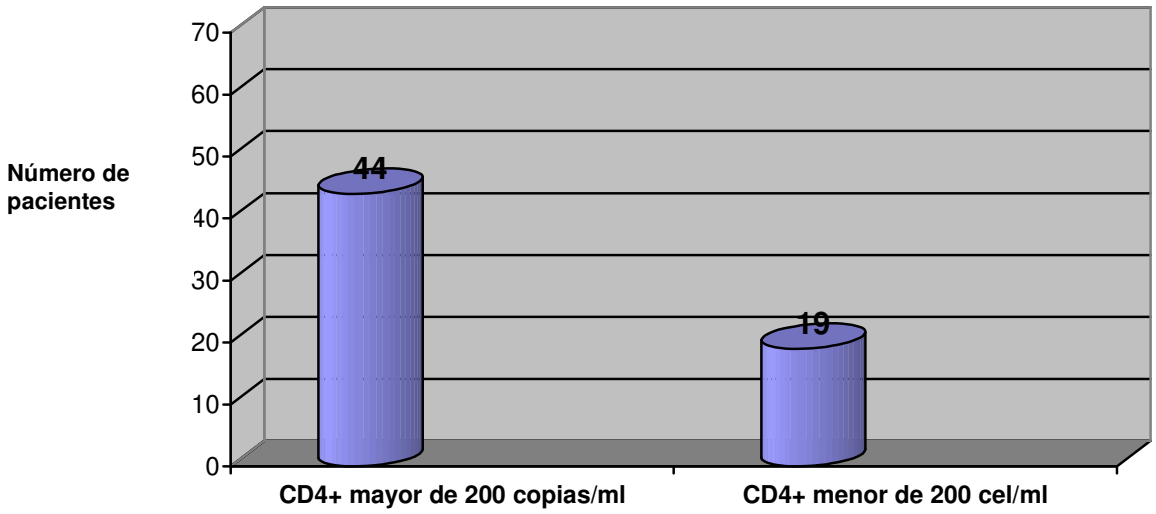

Figura 3. Distribución de pacientes según cuenta de CD4+.

Tabla 2. Asociación entre variables y Hb menor de 12.2 gr/dl			
Variable	**OR**	**IC 95%**	**Valor de P**
Sexo masculino vs femenino	2.75	0.19-38.01	0.446
Carga viral > 100,000	10.50	1.20-91.37	0.019*
CD4+ > 200	25.08	2.80-224.30	0.001*
Albúmina < 3.5 g/dl	7.71	0.43-137.62	0.240
Leucocitopenia < 4000	12.75	2.28-71.16	0.007*
Trombocitopenia < 150,000	4.06	0.86-19.04	0.104
Colesterol mg/dl	1.72	0.37-7.94	0.708

Tabla 3. Variables incluidas en el análisis de regresión logística para causa de Hb menor de 12.2 gr/dl.					
	S.E.	P	OR	OR 95.0% C.I.	
				Inferior	Superior
Albúmina baja	2.413	.423	6.898	.061	780.88
CD4 bajos	1.395	.050	14.678	1.005	225.89
CV alta	1.382	.614	2.008	.134	30.13
Colesterol bajo	1.013	.666	.645	.089	4.70
WBC bajos	1.064	.210	3.790	.471	30.48

Figura 4. Relación entre hemoglobina y carga viral

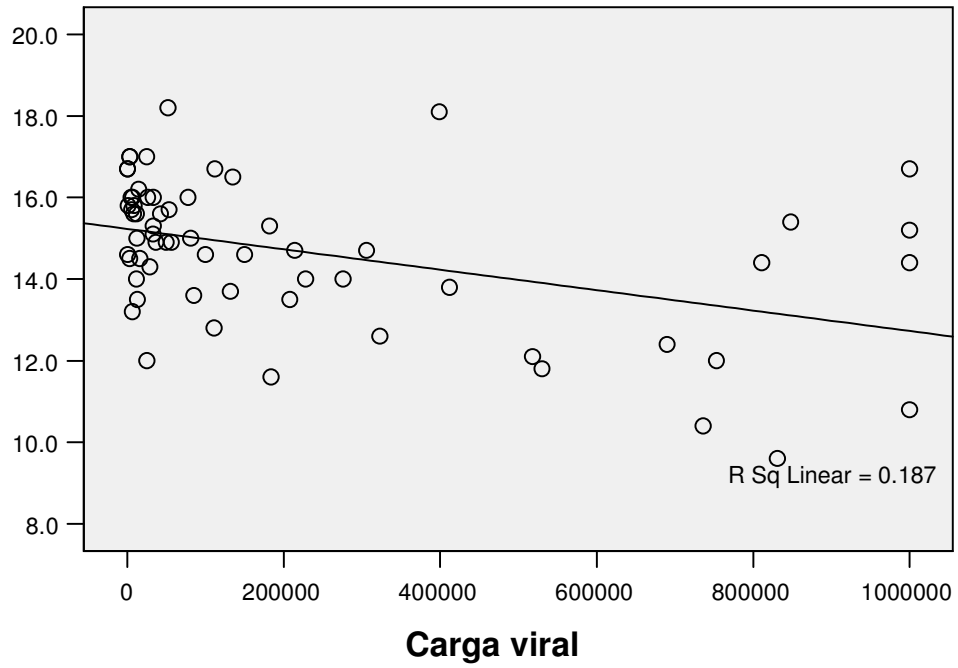
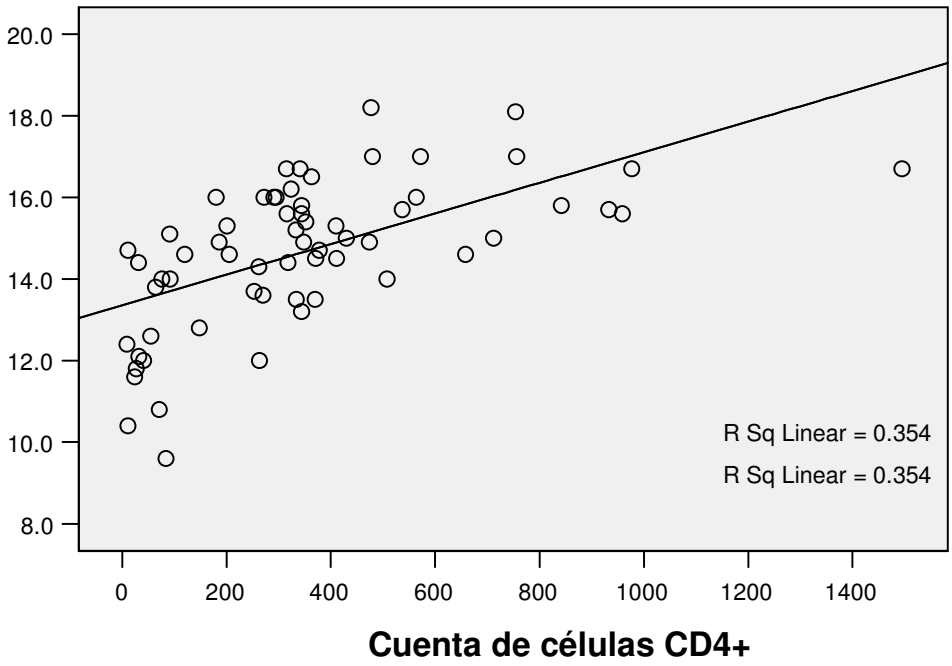
Figura 5. Relación entre hemoglobina y células CD4+