



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO

DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA

“ASOCIACIÓN DE ANEMIA CON EL RIESGO DE MORTALIDAD EN PACIENTES
CON INFECCIÓN POR VIH EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL
HOSPITAL BELISARIO DOMÍNGUEZ”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTADO POR: RODRIGO MIYAGI ALARCÓN

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS: DR. HÉCTOR INFANTE SIERRA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

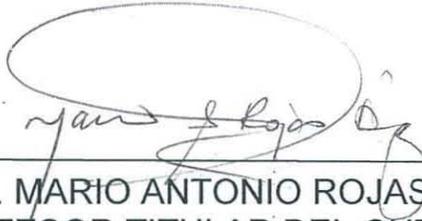
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

ASOCIACIÓN DE ANEMIA CON EL RIESGO DE MORTALIDAD EN
PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH EN EL SERVICIO DE
MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL BELISARIO DOMÍNGUEZ

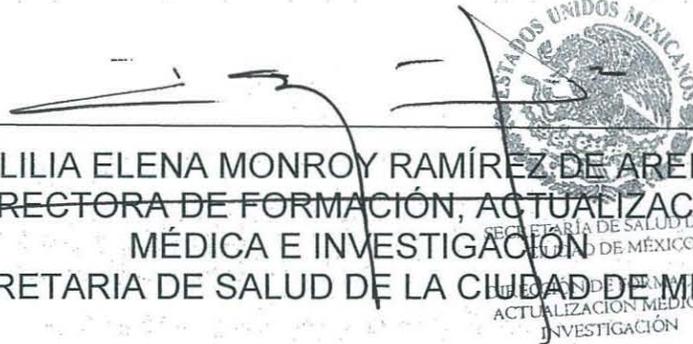
AUTOR: RODRIGO MIYAGI ALARCÓN

VO. BO.



DR. MARIO ANTONIO ROJAS DÍAZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

VO. BO.



DRA. LILIA ELENA MONROY RAMÍREZ DE ARELLANO.
DIRECTORA DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN
MÉDICA E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO

ASOCIACIÓN DE ANEMIA CON EL RIESGO DE MORTALIDAD EN
PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH EN EL SERVICIO DE
MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL BELISARIO DOMÍNGUEZ

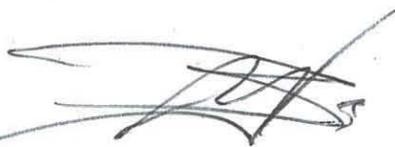
AUTOR: RODRIGO MIYAGI ALARCÓN

VO. BO.



DR. HÉCTOR INFANTE SIERRA
DIRECTOR DE TESIS

VO. BO.



DR. LUIS ENRIQUE MARTÍNEZ BARRERA
ASESOR METODOLÓGICO

ÍNDICE

	Página
1. Resumen	
2. Introducción	1
3. Material y Métodos	20
4. Resultados	28
5. Discusión	37
6. Conclusiones	41
7. Recomendaciones	43
8. Referencias Bibliográficas	44

ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
Cels/mcL	Células por microlitro
CMV	Citomegalovirus
H0	Hipótesis nula
H1	Hipótesis alterna
IC	Intervalo de Confianza
IL	Interleucina
MAC	Mycobacterium avium complex
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
PCP	Neumonía por Pneumocystis jiroveci
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SNC	Sistema Nervioso Central
TAR	Tratamiento antirretroviral
TB	Tuberculosis

1. RESUMEN

Introducción: La anemia es una complicación altamente prevalente en el paciente con infección por VIH. Su presencia es factor de riesgo para desarrollar desenlaces clínicos adversos. El nivel de hemoglobina sérica como marcador, podría detectar de forma sencilla y oportuna a aquellos pacientes en estado grave y con alto riesgo de mortalidad al momento de su ingreso hospitalario.

Objetivo General: Determinar la asociación entre anemia y riesgo de mortalidad en pacientes con infección por VIH, al momento de su ingreso hospitalario.

Material y Métodos: Estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo. Se incluyeron pacientes con infección por VIH ingresados al servicio de Medicina interna del Hospital Dr. Belisario Domínguez del 01 de enero de 2017 al 31 de diciembre de 2018. Se registraron datos como: edad, género, anemia, linfocitos T CD4+, carga viral, riesgo de mortalidad, IMC y desenlace clínico.

Resultados: Factores asociados a riesgo de mortalidad alto: Anemia severa, CD4+ <50 cels/mcL, edad de 40 años o más. Factores asociados a desenlace de defunción: Anemia severa. CD4+ <50 cels/mcL, edad de 40 años o más. Factores asociados a anemia severa: IMC <18.5 kg/m², CD4+ <50 cels/mcL.

Conclusiones: La anemia, si bien no presenta un efecto directo sobre la mortalidad, se puede considerar como un marcador de desenlace clínico adverso, al reflejar una elevada carga de morbilidad en el paciente con infección por VIH.

Palabras clave: Anemia, VIH, Mortalidad.

2. INTRODUCCIÓN

La infección por VIH es una enfermedad crónica y progresiva que se puede manifestar desde un estado asintomático, hasta una inmunodeficiencia grave con enfermedades oportunistas que ponen en peligro la vida del paciente (7).

Se estima que, a nivel mundial, hay aproximadamente 36.9 millones de casos de infección por VIH (1).

La mayor concentración de personas con infección por VIH ocurre en países en desarrollo. En México, se estima que el número de casos viviendo con VIH es de aproximadamente 164,074 personas, con 15,543 casos nuevos por año, y 4,720 fallecimientos asociados a VIH/SIDA por año. De estos, 50% se encuentra en estadio 3/SIDA y 50% desconoce que padece la infección. De los casos diagnosticados solo 60% se encuentra recibiendo tratamiento antirretroviral, y de estos, solo la mitad se encuentra con cargas virales indetectables (2).

La anemia es una complicación altamente prevalente en el paciente con infección por VIH, presentándose en un 70% y hasta en un 95% en estadios muy avanzados de la infección. Con una incidencia anual de 3% en pacientes con infección asintomática, 12% en pacientes asintomáticos con CD4+ <200 cels/mcL y 37% en pacientes con manifestaciones clínicas de SIDA (4).

Su etiología es multifactorial. Estudios recientes sugieren una relación en los mecanismos desencadenantes de la anemia del paciente con VIH y la fisiopatología de la anemia de la enfermedad inflamatoria crónica (6).

Sin embargo, su presencia, sin importar la etiología y estado de inmunosupresión, está asociada con progresión de la enfermedad y desenlaces

clínicos adversos (aumento de la mortalidad y disminución de la funcionalidad y calidad de vida) lo que apoya la posibilidad de que el virus, por sí mismo, tiene un papel independiente en la disfunción de la eritropoyesis (5).

I. MARCO DE REFERENCIA

Epidemiología VIH/SIDA

Se estima que, a nivel mundial, hay aproximadamente 36.9 millones de casos de infección por VIH (1).

Anualmente fallecen alrededor de 1.2 millones de personas por complicaciones asociadas a VIH/SIDA. La mayor concentración de personas con infección por VIH ocurre en países en desarrollo, encontrándose en África el 70% de los casos, principalmente en la región Subsahariana, donde la población tiene una prevalencia de 3%, y las mujeres representan el 61% de los casos (1).

En México, los primeros casos de VIH se registraron en 1983; desde 1997 se otorga cobertura con tratamiento antirretroviral solo para derechohabientes ISSSTE-IMSS y es hasta 2003 cuando se consigue cobertura para toda la población mexicana. A finales de 2018, se estima que el número de casos viviendo con VIH fue de aproximadamente 164,074 personas, con 15,543 casos nuevos por año, y 4,720 fallecimientos asociados a VIH/SIDA por año. De estos, 50.1% se encuentra en estadio 3/SIDA; 50% desconoce que padece la infección;

60% tuvo acceso a tratamiento antirretroviral, sin embargo, solo la mitad de estos se encuentra con cargas virales indetectables (2).

El 95% de los casos de VIH son resultado de relaciones sexuales sin protección, 3% por transmisión sanguínea y 2% por transmisión perinatal. La prevalencia de VIH en México es de 0.2%, la cual se considera baja, sin embargo, hay poblaciones más afectadas, como los hombres que tienen sexo con hombres, con prevalencia de 17.3%; trabajadores sexuales, con prevalencia del 7%; personas que utilizan drogas inyectadas, con prevalencia de 2.5%. Del total de la población infectada, 82.1% son hombres y 18.9% mujeres. Las entidades más afectadas son: Ciudad de México, Yucatán, Veracruz, Baja California y Campeche. México ocupa el segundo lugar de casos de SIDA en América Latina (después de Brasil), sin embargo, en prevalencia de infección por VIH ocupa el lugar 17 (2).

Anemia y VIH

Desde el año 1998, se estableció un consenso sobre el impacto deletéreo de la anemia en los pacientes con infección por VIH (3).

Según reportes de la OMS, 24.8% de la población general a nivel mundial, padece de anemia, encontrándose la mayor prevalencia en países en desarrollo. Poblaciones con mayor prevalencia de anemia son: niños, ancianos, mujeres embarazadas, pacientes con enfermedad renal crónica (3).

La anemia es la alteración hematológica asociada a VIH más común. En diversos estudios se han determinado las prevalencias de citopenias: presentando la anemia un 70% (hasta 95% en estadios muy avanzados), linfopenia 70%, neutropenia 50% y trombocitopenia 40%. En un estudio de 32,000 pacientes, se demostró una incidencia anual de 3% en pacientes con infección asintomática, 12% en pacientes asintomáticos con CD4+ <200 cels/mcL y 37% en pacientes con manifestaciones clínicas de SIDA (4).

La presencia de anemia, sin importar su etiología y estado de inmunosupresión, está asociada con progresión de la enfermedad y desenlaces clínicos adversos (aumento de la mortalidad y disminución de la calidad de vida) lo que apoya la posibilidad de que el virus, por sí mismo, tiene un papel independiente en la disfunción de la eritropoyesis (5).

En el estudio Euro SIDA, se determinó una mortalidad a 12 meses en pacientes sin anemia, anemia leve, anemia moderada y severa de 3, 16, 41 y 60% respectivamente. En el estudio "WIHS", la presencia de anemia, se asoció independientemente con disminución de la sobrevida (HR 2.6%, 95% CI 1.9-3.4). En un estudio de cohorte europeo, se mostró que la presencia de anemia severa se asocia con un incremento de 13 veces el riesgo de mortalidad (5).

La principal causa de anemia es la eritropoyesis deficiente, que resulta de liberación de citocinas inflamatorias y disminución de la producción de factores de crecimiento hematopoyético. (6).

Estudios recientes sugieren una relación en los mecanismos desencadenantes de la anemia del paciente con VIH y la fisiopatología de la anemia de la enfermedad crónica. Esto es una eritropoyesis deficiente, que resulta de liberación de citocinas inflamatorias y disminución de la producción de factores de crecimiento hematopoyético (6).

II. MARCO TEÓRICO

Infección por VIH/SIDA

La infección por VIH es una enfermedad crónica y progresiva que se puede manifestar en una amplia gama de escenarios clínicos: desde un estado asintomático, hasta una inmunodeficiencia grave con enfermedades oportunistas que ponen en peligro la vida del paciente. El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) constituye el estadio más avanzado de la enfermedad, en el cual hay destrucción total de la inmunidad celular y el paciente ya no es capaz de establecer una respuesta contra microorganismos oportunistas ni procesos cancerígenos y que, de no recibir tratamiento, lleva a la muerte (7).

Existen diversos sistemas de clasificación de la enfermedad, siendo dos los más utilizados hoy en día, ambos establecidos por la CDC en 1993 y 2008. El primero categoriza a los pacientes según la clínica y la cifra de linfocitos T CD4+. Las categorías clínicas son : grupo A: asintomático, infección aguda por VIH, linfadenopatía persistente generalizada; grupo B: enfermedad por VIH

sintomática (Angiomatosis bacilar, candidiasis oral, candidiasis vulvovaginal de repetición, displasia de cérvix de alto grado o carcinoma in situ, fiebre o diarrea de más de un mes de evolución, leucoplasia oral vellosa, herpes zoster de repetición, trombocitopenia asociada a VIH, infección por *Listeria monocytogenes*, enfermedad pélvica inflamatoria); grupo C: enfermedades que indican SIDA. Las categorías inmunológicas son: grupo 1: CD4 \geq 500 cels/mcL, o porcentaje de CD4 \geq 29%; grupo2: CD4 de 200-499 cels/mcL, o porcentaje de CD4 de 14-28.9%; grupo 3: CD4 $<$ 200 cels/mcL, o porcentaje de CD4 $<$ 14%. Se consideran SIDA los estadios A3, B3, C 1-3. El segundo categoriza la enfermedad en 3 estadios y un estadio desconocido en base a evidencia analítica y clínica de infección por VIH, donde el estadio 1 se define por CD4 \geq 500 cels/mcL, o porcentaje de CD4 \geq 29%, más ausencia de clínica definitoria de SIDA; estadio 2: CD4 de 200-499 cels/mcL, o porcentaje de CD4 de 14-28.9%, más ausencia de clínica definitoria de SIDA; estadio 3 (SIDA): CD4 $<$ 200 cels/mcL, porcentaje de CD4 $<$ 14%, o presencia de clínica definitoria de SIDA; estadio desconocido: no se conoce conteo ni porcentaje de CD4, ni hay evidencia de clínica definitoria de SIDA (7).

Dentro de las enfermedades definatorias de SIDA se encuentran: candidiasis esofágica, traqueal, bronquial o pulmonar, carcinoma cervical invasivo, coccidioidomicosis extrapulmonar, criptococosis extrapulmonar, criptosporidiosis intestinal crónica (más de un mes), infección por CMV (a excepción de hígado, bazo, ganglios), retinitis por CMV, encefalopatía por VIH, herpes simple con

úlceras mucocutáneas por más de un mes, histoplasmosis extrapulmonar, isosporiasis crónica, sarcoma de Kaposi, linfomas no Hodgkin (Burkitt, inmunoblástico, primario de SNC) infección diseminada por micobacterias no tuberculosas, tuberculosis, neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, neumonía recurrente (dos o más episodios en un año), leucoencefalopatía multifocal progresiva, Bacteriemia recurrente por *Salmonella* no-typhi, toxoplasmosis cerebral, síndrome de desgaste (8).

El espectro clínico de la infección por VIH comprende: infección primaria (síndrome retroviral agudo), infección asintomática, infección con sintomatología precoz e inmunodeficiencia avanzada con complicaciones oportunistas. La infección primaria se caracteriza por concentración elevada de ARN de VIH en plasma y supresión de células CD4+, posteriormente hay un descenso abrupto de la viremia cuando aparecen los anticuerpos que denotan la seroconversión y desarrollo de respuesta inmunitaria anti-VIH, hasta establecerse una concentración al cabo de 6-12 meses. De no recibir tratamiento, ocurre un cambio gradual: disminución de células CD4+ y aumento de la carga viral, a lo largo de varios años, aumentando de forma sustancial el riesgo de infecciones oportunistas, neoplasias, emaciación, complicaciones neurológicas y muerte (9).

El tiempo de progresión de la enfermedad es muy variable, pudiendo ser rápida, desde los primeros 5 años, hasta una progresión lenta a lo largo de muchos años (8 a 12 años). Esta velocidad de progresión tiene una relación directamente

proporcional a los niveles de carga viral inicial tras la seroconversión, también conocido como “set point”. Existe un grupo muy pequeño, llamado controladores élite, que muestran persistentemente una carga viral indetectable y niveles de CD4 normales (10).

Existen diversos marcadores para medir la progresión de la enfermedad, sin embargo, los que tienen asociación más estrecha con el estado de inmunocompetencia, son los linfocitos T CD4+ (cuenta y porcentaje), seguidos de la carga viral. Así, los conteos de CD4+ permiten predecir el riesgo de padecer ciertas enfermedades oportunistas. Existen parámetros inespecíficos pero orientativos del desarrollo de SIDA como: linfocitos $<1,000/\text{mm}^3$, leucocitos $<4,000/\text{mm}^3$, hematocrito $<40\%$. Como marcadores clínicos, destacan la candidiasis oral y la leucoplasia oral vellosa (7).

Con respecto al desarrollo de enfermedades oportunistas, el riesgo de padecerlas, depende del nivel de depleción de CD4, de los tratamientos profilácticos instituidos, y del área geográfica. Dentro de las más frecuentes en nuestro medio se encuentran: la candidiasis esofágica, neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. Sin embargo, hay organismos más virulentos, como *S. pneumoniae* y *M. Tuberculosis*, que pueden causar enfermedad clínica en pacientes con inmunodepresión leve (10).

Desde la introducción del tratamiento antirretroviral altamente eficaz, la incidencia de enfermedades oportunistas ha descendido considerablemente, impactando así, en la historia natural de la infección por VIH (11).

La infección por VIH causa tres tipos principales de manifestaciones: 1) Enfermedad viral aguda, que se observa en las primeras semanas de la infección y se asocia a carga viral elevada y gran respuesta inmunitaria del huésped; 2) Procesos mediados inmunológicamente relacionados con las respuestas del huésped ante la infección viral crónica (linfadenopatía, trombocitopenia, demencia relacionada a VIH, enfermedades cardiovasculares aceleradas por la respuesta inflamatoria); 3) Enfermedades oportunistas, debido al deterioro del sistema inmunitario (7).

En diversas series se han determinado diversos factores que incrementan la mortalidad en pacientes con VIH, de forma independiente: (10, 12).

- Conteo de CD4 <50 cels/mcL
- Anemia
- Índice de masa corporal bajo
- Pobreza
- Bajo nivel educativo
- Alcoholismo
- Tabaquismo
- Toxicomanías

Anemia y VIH

La anemia se define como una reducción de la masa de eritrocitos circulantes por debajo de los límites normales. La anemia reduce la capacidad de transporte de oxígeno en la sangre, provocando hipoxia tisular. Esta se diagnostica a partir de la medición de la reducción del hematocrito, relación entre volumen de los eritrocitos y volumen total de sangre (13).

La OMS define anemia, como una concentración de hemoglobina de menos de 13 g/dl en hombres y de menos de 12 g/dl en mujeres (14).

-En cuanto a severidad, se encuentra la clasificación de la OMS, de acuerdo a la concentración de hemoglobina: (14).

- Leve: Concentración de Hemoglobina entre 10 y 12 g/dl en mujeres y entre 10 y 13 g/dl en hombres.
- Moderada: Concentración de Hemoglobina entre 8 y 9.9 g/dl
- Severa: Concentración de Hemoglobina menor a 8 g/dl.

-En cuanto a las alteraciones morfológicas de los eritrocitos (13):

- Normocítica: Volumen corpuscular medio entre 80 y 100 femtolitros.
- Microcítica: Volumen corpuscular menor de 80 femtolitros.
- Macroscítica: Volumen corpuscular mayor de 100 femtolitros.

-En cuanto al mecanismo etiológico (13):

- Pérdida de sanguínea:

- Aguda: Traumatismos.
- Crónica: Lesiones de tracto digestivo, trastornos ginecológicos.
- Aumento de la destrucción de los eritrocitos:
 - Defectos genéticos hereditarios:
 - Anomalías de la Hemoglobina: Síndrome de talasemia.
 - Trastornos de la membrana de eritrocitos: Esferocitosis y eliptocitosis hereditaria.
 - Defectos enzimáticos: Deficiencia de Glucosa 6 fosfato Deshidrogenasa, Deficiencia de glutatión sintetasa.
 - Defectos genéticos adquiridos: Hemoglobinuria paroxística nocturna.
 - Destrucción mediada por anticuerpos: Anemia hemolítica autoinmune, medicamentos, reacciones transfusionales.
 - Traumatismo mecánico:
 - Anemias hemolíticas microangiopáticas: Síndrome Urémico Hemolítico, Coagulación intravascular diseminada, Púrpura trombocitopénica trombótica.
 - Hemólisis cardiaca traumática: Válvulas defectuosas.
 - Infecciones de los eritrocitos: Malaria, Babesiosis.
 - Lesión tóxica o química: Sepsis, veneno de serpiente, intoxicación por plomo.
 - Secuestro: Hiperesplenismo.
 - Descenso de la producción de eritrocitos:
 - Defectos genéticos hereditarios:

- Que provocan depleción de células germinativas: Anemia de Fanconi, defectos de la telomerasa.
- Que afectan la maduración de eritroblastos: Síndromes de talasemia.
- Deficiencias nutricionales:
 - Que afectan la síntesis de ADN: Deficiencia de Vitamina B12 y folatos.
 - Que afectan la síntesis de hemoglobina: Anemia ferropénica.
- Deficiencia de Eritropoyetina: Insuficiencia Renal, anemia de la enfermedad crónica.
- Lesión de células progenitoras de mecanismo inmunitario: Anemia aplásica, aplasia eritrocitaria pura.
- Secuestro de hierro dependiente de inflamación: Anemia de la enfermedad crónica.
- Neoplasias hematopoyéticas primarias: Leucemia aguda, mielodisplasia, trastornos mieloproliferativos.
- Lesiones medulares ocupantes de espacio: Neoplasias metastásicas, trastornos mieloproliferativos.
- Infecciones de progenitores eritrocitarios: Infección por parvovirus B19.
- Mecanismo desconocido: Trastornos endocrinos, mecanismo hepatocelular.

Anemia de la enfermedad Crónica.

Se debe a la reducción de la proliferación de progenitores eritroides y a la alteración de la utilización del hierro. Las enfermedades crónicas que se asocian a esta forma de anemia son: (15, 16).

- Infecciones microbianas crónicas: osteomielitis, endocarditis, bacteriana, abscesos de pulmón, etc.
- Trastornos crónicos inmunitarios, como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.
- Neoplasias: Carcinomas de pulmón y mama, linfoma de Hodgkin, etc.

Se presenta en el marco de una inflamación sistémica persistente, que se asocia a hierro sérico bajo, descenso de la capacidad total de captación de hierro, ferritina elevada y una abundante reserva de hierro en los macrófagos tisulares. Estas anomalías se deben a mediadores inflamatorios, especialmente IL-6, que estimulan la producción hepática de hepcidina. Por su parte, la hepcidina inhibe la acción de la ferroportina, proteína encargada de la transferencia del hierro: 1. desde los macrófagos hacia los precursores eritroides en médula ósea y 2. del enterocito al torrente circulatorio. Además, mediante la acción de la hepcidina en asociación con otros mediadores inflamatorios, los progenitores eritroides no proliferan adecuadamente, debido a la deficiencia de eritropoyetina y la disminución de la sensibilidad de sus receptores en médula ósea (15, 17).

Este tipo de anemia habitualmente es leve y los síntomas dominantes son los de la enfermedad subyacente. Los eritrocitos pueden ser normocíticos normocrómicos o microcíticos hipocrómicos. Solo el tratamiento correcto de la afección subyacente corrige la anemia (15,18).

Anemia y VIH.

La anemia es un problema clínico importante en pacientes con VIH/SIDA, representando la alteración hematológica más común (19), cuyas causas son (20, 21):

- **Pérdida sanguínea:** por enfermedades neoplásicas (Sarcoma de Kaposi en tracto gastrointestinal) o lesiones gastrointestinales por infecciones oportunistas (CMV).
- **Disminución de la producción de glóbulos rojos:**
 - Daño directo de la médula ósea por neoplasias o infecciones.
 - Neoplasias: Linfoma no Hodgkin, sarcoma de Kaposi.
 - Infecciones: Más frecuentes: *Mycobacterium avium complex*, *M. tuberculosis*, *Histoplasma capsulatum*. Poco frecuentes: *Pneumocystis jiroveci*, *Cryptococcus neoformans*, and *Penicillium marneffe*. Virales: citomegalovirus, virus Epstein- Barr, VIH, Parvovirus B19.
 - Uso de medicamentos con efecto mielosupresor:
 - Antirretrovirales: zalcitabina, zidovudina.
 - Agentes antivirales: ganciclovir, foscarnet, cidofovir.
 - Antifúngicos: flucitosina, anfotericina B.
 - Agentes anti *Pneumocystis*: trimetoprim, sulfonamidas, pirimetamina, pentamidina.
 - Agentes antineoplásicos: ciclofosfamida, doxorubicina, metotrexato, paclitaxel, vinblastina; inmunomoduladores: interferón alfa.
 - Efecto directo del VIH.

- Producción disminuida de Eritropoyetina, y disminución de la respuesta a ésta.
- Hipogonadismo.
- **Aumento de la destrucción de glóbulos rojos:**
 - Hemólisis: autoinmune, síndrome hemofagocítico, coagulación intravascular diseminada, púrpura trombocitopénica trombótica, deficiencia de Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, y por medicamentos.
- **Producción deficiente de glóbulos rojos:**
 - Deficiencias nutricionales: Hierro, ácido fólico (déficit dietario, patología de yeyuno), vitamina B12 (malabsorción en íleo, patología gástrica).

Factores asociados con anemia en pacientes con VIH (22, 23).

- Sexo femenino.
- Raza afroamericana.
- Uso de Zidovudina.
- Conteo de linfocitos T CD4+ <200 cels/mcL.
- Carga viral sérica $\geq 50,000$ copias/ml.
- Otros: Antecedente de estadio clínico de SIDA, edad avanzada, IMC bajo, antecedente de neumonía bacteriana, candidiasis oral, antecedente de fiebre, uso de drogas IV, embarazo, pobreza.

Significancia de la anemia en pacientes con VIH.

Diversos estudios han demostrado una asociación entre anemia, disminución de la sobrevida y progresión de la enfermedad, en pacientes con VIH.

En el estudio EuroSIDA (estudio de cohorte observacional que incluyó más de 23,000 pacientes), se encontró una sobrevida a 12 meses de 96.9% en paciente sin anemia, 84.1% en pacientes con anemia y 59.2% en pacientes con anemia severa (<8 g/dl) (24).

Otros estudios demuestran que la sobrevida en pacientes con VIH, es significativamente menor cuando presentan anemia con Hemoglobina menor de 10 g/dl, independientemente del conteo de CD4+. Entre pacientes con CD4+ >200 cels/mcL, el riesgo de muerte fue 48% mayor en aquellos que presentaron anemia, y en aquellos con conteos de células CD4 <200 cels/mL el riesgo de muerte fue 56% mayor en presencia de anemia. Las tasas de sobrevida aumentaron considerablemente en los sujetos que se recuperaron de la anemia (24).

Impacto de la anemia sobre la calidad de vida y funcionalidad física en pacientes con VIH.

La fatiga es un síntoma común en los pacientes con VIH, y se asocia con deterioro de la funcionalidad física, estrés psicológico y disminución de la calidad de vida. La anemia es factor contribuyente más importante de este síntoma (24).

Diversos estudios han demostrado que el uso de eritropoyetina, como manejo de la anemia de causa no identificada, tiene un impacto notable sobre la calidad de vida de los pacientes, pero sin tener impacto alguno sobre la mortalidad (25).

Efecto del tratamiento antirretroviral en la prevalencia de la anemia.

En el estudio Euro SIDA se demostró como la prevalencia de anemia disminuye, mostrando aumento progresivo de los niveles de hemoglobina, conforme el tratamiento antirretroviral va reconstituyendo la inmunidad celular, presentándose el mayor porcentaje de la recuperación en los primeros 6-12 meses (23).

Guías de tratamiento en pacientes VIH con anemia.

En el paciente con infección por VIH se recomienda monitorizar los niveles de hemoglobina de forma rutinaria; Interrogar sobre si presenta fatiga o alteración de la funcionalidad física; Si el paciente presenta anemia o síntomas de anemia buscar causas tratables y corregirlas; Iniciar u optimizar tratamiento antirretroviral cuanto antes sea posible; Si se han descartado causas tratables de anemia, o si la anemia no mejora tras 6 meses de tratamiento antirretroviral efectivo, iniciar tratamiento con eritropoyetina; continuar el tratamiento con eritropoyetina hasta que los síntomas hayan remitido y los niveles de Hemoglobina se encuentren dentro del rango de normalidad; Una vez encontrándose en metas de tratamiento, este se continúa pero la dosis se reduce; Si a las 8 semanas no se obtiene respuesta, lo indicado es discontinuar el tratamiento (23).

Sistemas predictores de mortalidad.

Los sistemas predictores por puntuación son medidas de severidad de la enfermedad, que son utilizados para predecir desenlaces adversos, típicamente mortalidad, de pacientes en unidades de cuidados intensivos. Los sistemas predictores más utilizados son “APACHE, SAPS, MPM0, SOFA”. A pesar de que estos fueron diseñados, para valoración de pacientes en Unidades de cuidados intensivos, que es donde mejor rendimiento tienen, estos también pueden aplicarse fuera de estas unidades, para valorar de forma objetiva el estado de gravedad del enfermo y predecir su desenlace clínico (26).

En general, sin importar el sistema predictor de mortalidad que se utilice, se considera que una mortalidad baja corresponde a un porcentaje menor del 15%, mortalidad moderada a un porcentaje entre 15-30% y mortalidad elevada a un porcentaje mayor al 30% (26).

La escala SAPS III (Simplified Acute Physiology Score) es, sin duda alguna, una de las evaluaciones con mayor impacto en los últimos años. Toma en cuenta los parámetros fisiológicos más desfavorables, dentro de la primera hora del ingreso del paciente, además de variables relacionadas al estado crónico de salud. Permite predecir mortalidad con gran precisión (27). Los parámetros que se evalúan para determinar la escala SAPS III, se muestran en la Figura 1.

- Edad
 - Días de Estancia hospitalaria previo a admisión
 - Requerimiento temprano de tratamiento vasopresor
 - Motivo de ingreso
 - Escala de Glasgow
-
- Bilirrubina total
 - Temperatura
 - Creatinina
 - Frecuencia cardíaca
 - Leucocitos
 - pH
 - Plaquetas
 - Tensión arterial sistólica
 - Oxigenación (pO2 arterial)
-
- Comorbilidades

Figura 1. Parámetros evaluados en SAPS III

En el año 2013 se publicó un estudio sobre la discriminación y calibración de los sistemas APACHE II y APA-CHE IV en pacientes críticamente enfermos del Hospital General de México, encontrando que ambas escalas predictivas de mortalidad son igualmente efectivas, sin demostrarse inferioridad del APACHE II (28).

3. MATERIAL Y MÉTODOS

I. Planteamiento del problema

La infección por VIH/SIDA es un padecimiento altamente prevalente a nivel mundial que lleva a una elevada carga de morbilidad y mortalidad, afectando más a menudo a individuos jóvenes, los cuales pertenecen a la población más económicamente activa de la sociedad.

Actualmente el tratamiento antirretroviral, instituido en estadios iniciales de la infección, modifica notablemente la historia natural de la enfermedad, acercando a estos sujetos a una esperanza y calidad de vida similar a la de la población general.

Desafortunadamente, a pesar de estos avances en muchos países, incluyendo México, no hay una adecuada prevención en los grupos de mayor riesgo, la detección de la enfermedad no es oportuna y la accesibilidad al tratamiento no es la óptima. Así mismo, no se cuenta con los recursos suficientes para tratar las múltiples complicaciones asociadas a los estadios clínicos avanzados que estos pacientes presentan, produciéndose un verdadero problema de salud pública.

II. Pregunta de investigación

¿Cuál es la asociación entre el nivel hemoglobina sérica y el riesgo de mortalidad en los pacientes con infección por VIH internados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Belisario Domínguez?

III. Justificación

Los pacientes portadores de VIH que ameritan internamiento en el servicio de Medicina Interna del Hospital Belisario Domínguez, a menudo se encuentran cursando con un estadio clínico avanzado de su enfermedad (SIDA). Este tipo de pacientes presenta múltiples complicaciones, mismas que les confiere un mayor riesgo de mortalidad.

La anemia es una de las complicaciones más frecuentemente encontradas en el paciente con VIH/SIDA. Se ha demostrado que su presencia es un factor independiente de mortalidad.

En nuestro hospital no se ha determinado la frecuencia exacta de anemia en esta población y su asociación con un mayor riesgo de mortalidad.

La utilización del nivel de hemoglobina sérica como marcador, podría detectar de forma sencilla y oportuna a aquellos pacientes con mayor probabilidad de presentar desenlaces clínicos adversos, incluyendo el riesgo de mortalidad.

IV. Hipótesis de trabajo.

H0: Un Nivel de hemoglobina menor a 8 g/dl no se asocia a un riesgo de mortalidad mayor o igual al 30% en los pacientes con infección por VIH.

H1: Un Nivel de hemoglobina menor a 8 g/dl se asocia a un riesgo de mortalidad mayor o igual al 30% en los pacientes con infección por VIH.

V. Objetivos

General:

- Determinar la asociación entre anemia y el riesgo de mortalidad en los pacientes con VIH.

Específicos:

- Determinar la frecuencia de anemia en los pacientes con VIH.
- Determinar el riesgo de mortalidad (mediante el porcentaje calculado con la escala SAPS III) en los pacientes con VIH.

Secundarios:

- Determinar la asociación entre el nivel de hemoglobina sérica y la carga viral sérica de VIH, conteo sérico de linfocitos T CD4, índice de masa corporal.
- Determinar la asociación entre el riesgo de mortalidad y el conteo sérico de linfocitos T CD4, índice de masa corporal.
- Determinar la asociación entre desenlace clínico (Defunción) y anemia, conteo sérico de linfocitos T CD4, índice de masa corporal.
- Determinar la asociación entre anemia y el riesgo de mortalidad en los pacientes con VIH.

VI. Aspectos Metodológicos

a. Características metodológicas del estudio:

Áreas de Investigación: Clínica, Servicios de salud.

Diseño del estudio: Observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo.

b. Definición del Universo

Tipo de universo: Infinito.

Pacientes con diagnóstico de infección por VIH internados en el servicio de Medicina Interna, del periodo comprendido del 1 de Enero de 2017 al 31 de diciembre de 2018.

c. Criterios de Inclusión

Pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna, con diagnóstico de infección por VIH.

d. Criterios de Exclusión

Pacientes con diagnóstico de infección por VIH que hayan recibido transfusiones de concentrados eritrocitarios en los últimos 15 días.

Pacientes que no cuenten con información completa en el expediente clínico.

e. Diseño de la muestra

El tamaño de la muestra es con respecto al censo de pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna durante el periodo comprendido del 1 de enero de 2017 al 31 de diciembre de 2018, que cumplieron los criterios de inclusión.

VI. Determinación de variables

Variable	Tipo	Definición Operacional	Escala de medición	Calificación
Sexo	Cualitativa	Condición del paciente que lo define como femenino o masculino	Nominal dicotómica	F/M
Edad	Cualitativa	Tiempo cronológico de vida cumplido por el paciente	Nominal	18-29 años/30-39 años/40-49 años/50-59 años/60-69 años
Grado de la anemia	Cualitativa	Respecto a los niveles de hemoglobina sérica	Nominal	Leve, Moderada, Severa
Conteo linfocitos T CD4+	Cualitativa	Nivel sérico de linfocitos T CD4+	Nominal	<50/50-199/ ≥ 200 cels/mcl
Carga viral	Cualitativa	Nivel de ARN de virus VIH sérico	Nominal	Indetectable/ detectable- 50,000 copias/ml/ >50,000 copias/ml
Riesgo de mortalidad	Cualitativa	Referente al riesgo de mortalidad en porcentaje, mediante el cálculo de la escala SAPS III.	Nominal	<15%/ 15-30%/ >30%
Índice de masa corporal	Cualitativa	Referente al peso entre la talla al cuadrado del paciente	Nominal	<18.5/18.5- 24.9/25-29.9/≥30 kg/m ²
Desenlace	Cualitativa	Respecto a si el paciente falleció durante la hospitalización o se egresó por mejoría clínica.	Nominal	Mejoría/ Defunción
Días de estancia hospitalaria	Cuantitativa	Número de días que el paciente se mantuvo hospitalizado para el manejo de su padecimiento	Continua	#Días

g. Recolección de datos

Se utilizó el censo diario de Medicina Interna para seleccionar a los pacientes con diagnóstico de infección por VIH. Se solicitaron los expedientes clínicos de estos

pacientes, se tomaron datos correspondientes del expediente clínico de acuerdo a las notas médicas y hojas de enfermería y se vació la información recolectada de cada caso en una lista de recolección de datos:

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

PACIENTE: _____ FECHA: _____

EXPEDIENTE: _____ EDAD: _____ SEXO: _____

MOTIVO DE INGRESO: _____

TIEMPO DE DIAGNÓSTICO DE VIH: _____

NIVEL DE HEMOGLOBINA SÉRICA: _____ g/dl

GRADO DE ANEMIA: TIPO DE ANEMIA:

LEVE <ul style="list-style-type: none"> ○ Mujeres (10 – 11.9 gr/dL) ○ Hombres: 10 – 12.9 gr/dL) 	<input type="checkbox"/>
MODERADA (8 – 9.9 gr/dL)	<input type="checkbox"/>
SEVERA (< 8 gr/dL)	<input type="checkbox"/>

CARGA VIRAL: _____ copias/mL

CONTEO DE LINFOCITOS T CD4:

MENOR A 50 cel/mcL	<input type="checkbox"/>
51 – 199 cel/mcL	<input type="checkbox"/>
MAYOR O IGUAL A 200 cel/mcL	<input type="checkbox"/>

ÍNDICE DE MASA CORPORAL _____ kg/m²

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL: SÍ NO

RIESGO DE MORTALIDAD (SAPS III): _____ Puntos. _____ %

DEFUNCIÓN: SÍ NO

DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA _____

h. Procesamiento estadístico y análisis

Plan de tabulación

Los datos obtenidos de las hojas de recolección de datos se capturaron en una base de datos electrónica Excel, y posteriormente se creó una base de datos en el programa SPSS para el análisis estadístico, elaboración de tablas y gráficos.

Plan de análisis

Estadística descriptiva:

Para variables cuantitativas se calcularon medidas de tendencia central (media) y medidas de variabilidad (desviación estándar).

Para variables cualitativas se midieron frecuencias y porcentajes.

Estadística analítica:

La asociación estadística se midió mediante la razón de prevalencia y el intervalo de confianza del 95%; para la significancia estadística se obtuvo el valor de p.

Para el análisis de los datos se utilizará el programa SPSS 22 (Statistical Package for the Social Sciences).

i. Aspectos éticos y de bioseguridad

Cobertura de aspectos éticos

Esta investigación se realizará de acuerdo normativa descrita en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia para investigación para la Salud. Título Segundo: De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Capítulo II, Artículo, así como también de acuerdo con los principios generales establecidos por las Pautas Éticas Internacionales para la investigación

Biomédica en Seres Humanos (consejo de Organizaciones Internacionales de las ciencias Médicas, 2002), los Lineamientos para la Buenas Práctica Clínica (Conferencia Internacional sobre la Amortización 1996) y la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial 2008).

Por lo anterior se considera esta investigación como: Investigación sin riesgo.

La confidencialidad de los datos fue mantenida mediante la codificación de las variables.

Medidas de Bioseguridad

Ya que esta investigación es un estudio retrospectivo que implica revisión de expedientes clínicos, no se requieren medidas de bioseguridad para los sujetos de estudio o para el investigador.

4. RESULTADOS

Características generales del grupo de estudio.

De un total de 56 pacientes, en cuanto a la categoría de edad, el 44.6% correspondió al grupo etario de 30 a 39 años, y el 23.2% al de 18 a 29 años. En relación al sexo, el 82% fueron hombres y 12% mujeres (Tablas I y II).

Rangos de Edad	Frecuencia	%
18 a 29 años	13	23.2
30 a 39 años	25	44.6
40 a 49 años	12	21.4
50 a 59 años	5	8.9
60 a 69 años	1	1.8
Total	56	100

Tabla I. Rangos de edad

Sexo	Frecuencia	%
Masculino	48	85.7
Femenino	8	14.3
Total	56	100

Tabla II. Sexo

En cuanto al tiempo de diagnóstico de la infección por VIH, el 33.9% fue de reciente diagnóstico y 42.9% con más de un año de diagnóstico (Tabla III). En el inicio de TAR, 44.6% nunca había recibido tratamiento, 26.8% se encontraba en abandono de tratamiento, y 28.6% se encontraba en tratamiento, 14.3% habiendo recibido al menos durante los últimos 6 meses (Tabla IV).

Tiempo de diagnóstico de VIH	Frecuencia	%
Reciente	19	33.9
Menor o igual a 1 año	12	23.2
Mayor a 1 año	24	42.9
Total	56	100

Tabla III. Tiempo de diagnóstico de VIH

Tratamiento antirretroviral	Frecuencia	%
Naive	25	44.6
Abandono de tratamiento	15	26.8
En tratamiento por menos de 6 meses	8	14.3
En tratamiento por 6 meses o más	8	14.3
Total	56	100

Tabla IV. Inicio de tratamiento antirretroviral

En cuanto a los diagnósticos principales que precipitaron el ingreso hospitalario, en primer lugar, 50% fueron las infecciones respiratorias (por PCP 28.6%, bacteriana 10.7%, TB 10.7%), en segundo lugar con 14.4% las infecciones del sistema nervioso central, seguidas de las infecciones diseminadas y gastrointestinales, con 12.6 y 12.5% respectivamente. Solo 1 paciente se catalogó con etiología no infecciosa (Tabla V, Figura 2).

Motivo Principal de ingreso	Frecuencia	%
Etiología no infecciosa	1	1.8
Infección diseminada (Histoplasmosis)	2	3.6
Infección diseminada (Tuberculosis)	3	5.4
Infección gastrointestinal	7	12.5
Infección piel y tejidos blandos (bacteriana)	3	5.4
Infección diseminada (MAC)	2	3.6
Infección respiratoria (bacteriana)	6	10.7
Infección respiratoria (PCP)	16	28.6

Infección respiratoria (TB)	6	10.7
Infección SNC (criptococosis)	3	5.4
Infección SNC (meningitis bacteriana)	3	5.4
Infección SNC (Neurosífilis)	2	3.6
Infección SNC (viral)	1	1.8
Infección vías urinarias (prostatitis)	1	1.8
Total	56	100

Tabla V. Motivo principal de ingreso

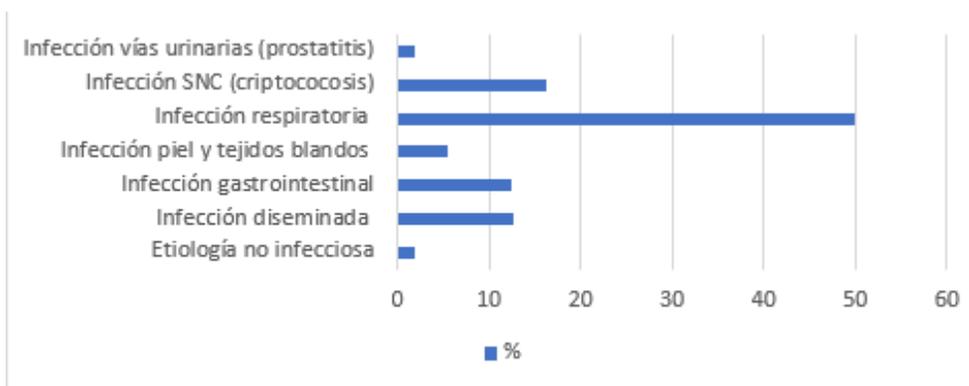


Figura 2. Motivo principal de ingreso

Mortalidad, anemia y su relación con factores asociados.

En nuestro grupo de estudio hubo una mortalidad intrahospitalaria de 13 pacientes, que corresponde al 23.2%. Por su parte, 43 pacientes (76.8%) lograron egresar por mejoría clínica, teniendo una media de estancia hospitalaria de 11 días (Tabla VI).

Desenlace Clínico	Frecuencia	%
Defunción	13	23.2
Mejoría	43	76.8

Tabla VI. Desenlace Clínico

En cuanto al riesgo de mortalidad calculado al momento del ingreso hospitalario mediante el sistema predictor SAPS III, la media de riesgo de mortalidad fue de

36.9%. Por su parte, el 41.1% tuvo riesgo de mortalidad alto, 41.1% riesgo moderado y 17.9% riesgo bajo (Tabla VII).

Riesgo de Mortalidad (SAPS III)	Frecuencia	%
Bajo	10	17.9
Moderado	23	41.1
Alto	23	41.1

Tabla VII. Riesgo de Mortalidad (SAPS III)

En cuanto a posibles factores asociados a defunción y a riesgo de mortalidad:

- La media de hemoglobina fue de 9.46 g/dl, presentándose sin anemia solo en 10.7% y con anemia en el 89.3%. La anemia severa tuvo la mayor frecuencia, con 39.3%, moderada con 23.2% y leve con 26.8% (Tabla VIII).

Anemia	Frecuencia	%
Sin anemia	6	10.7
Anemia Leve	15	26.8
Anemia Moderada	13	23.2
Anemia Severa	22	39.3
Total	56	100

Tabla VIII. Anemia

- La media de IMC fue de 19.2%, presentándose desnutrición en el 50%, con peso normal en el 41.1% y con sobrepeso y obesidad en el 9%. (Tabla IX).

Índice de masa corporal	Frecuencia	%
Desnutrición	28	50
Peso Normal	23	41.1
Obesidad	3	5.4
Total	2	3.6

Tabla IX. Índice de masa corporal

- La media de linfocitos T CD4+ fue 86.8 cels/mcL, presentándose en su mayoría con conteo de CD4+ menor de 50 cels/mcL en un 55.4%, entre 50 y 199 cels/mcL en un 28.6% y más de 200 cels/mcL en un 16.1% (Tabla X).

Conteo de Linfocitos T CD4+	Frecuencia	%
Menor a 50 cels/mcL	31	55.4
50-199 cels/mcL	16	28.6
200-349 cels/mcL	9	16.1
Total	56	100

Tabla X. Conteo de linfocitos T CD4+

- La media de carga viral de VIH fue de 525,703 copias/ml, presentándose con carga indetectable solo el 7.1% y predominando los pacientes con cargas virales mayores a 50,000 copias/ml, con un 62.5% (Tabla XI).

Carga Viral sérica de VIH	Frecuencia	%
Indetectable	4	7.1
40 a 5,000 copias/mL	17	30.4
Mayor de 50,000 copias/mL	35	62.5
Total	56	100

Tabla XI. Carga Viral Sérica de VIH

En la tabla XII se detallan los factores riesgo estudiados y el grado de asociación estadística que existe con el riesgo de mortalidad: Destacan los siguientes factores:

- Un nivel de hemoglobina menor a 8 g/dl se presentó en el 72.7% de los pacientes con riesgo de mortalidad mayor al 30%, en contraste con el 23% de los pacientes con riesgo de mortalidad menor o igual a 30%, presentando una asociación estadísticamente significativa (OR: 20.2, IC 2.9-36, valor de

p<0.001). A su vez sólo el 20.6% de los pacientes con nivel de hemoglobina mayor o igual a 8 g/dl tuvo un riesgo de mortalidad mayor 30%.

- Linfocitos T CD4+ menor a 50 cels/mcL se presentó en el 56.3% de los pacientes con riesgo de mortalidad mayor al 30%, en contraste con el 43.8% de los pacientes con riesgo de mortalidad menor o igual a 30%, presentando una asociación estadísticamente significativa (OR: 4.8, IC 1.4-16.3, valor de p=0.013). A su vez sólo el 20.8% de los pacientes con linfocitos T CD4+ mayor o igual a 50 cels/mcL tuvo un riesgo de mortalidad mayor 30%.
- Tener edad de 40 años o más se presentó en el 61.1% de los pacientes con riesgo de mortalidad mayor al 30%, en contraste con el 38.9% de los pacientes con riesgo de mortalidad menor o igual a 30%, presentando una asociación estadísticamente significativa (OR: 3.4, IC 1.1-10.9, valor de p=0.036). A su vez el 31.6% de los pacientes con edad menor a 40 años tuvo un riesgo de mortalidad mayor 30%.

Variable	Riesgo Mortalidad >30% (SAPS III)		Riesgo Mortalidad <=30% (SAPS III)		OR	IC	p
	f	%	f	%			
Linfocitos T CD4+<50 cels/mcL	18	56.3	14	43.8	4.8	1.4-16.3	0.013
Hb <8 g/dl	16	72.7	6	23	20.2	2.9-36	<0.001
IMC <18.5 kg/m2	14	50	14	50	2.1	0.7-6.2	0.277
Carga viral >150,000 copias/ml	17	48.6	18	51	2.3	0.7-7.5	0.170
Edad >=40 años	11	61.1	7	38.9%	3.4	1.1-10.9	0.036

Tabla XII. Factores asociados con Riesgo de Mortalidad

En la tabla XIII se detallan los factores riesgo estudiados y el grado de asociación estadística que existe con el desenlace clínico al egreso: Destacan los siguientes factores:

- Un nivel de hemoglobina menor a 8 g/dl se presentó en el 59.1% de los pacientes que fallecieron, en contraste con el 40.9% de los pacientes que sobrevivieron, presentando una asociación estadísticamente significativa (OR: 5.2, IC 1.3-19.9, valor de $p < 0.021$). A su vez sólo el 11.8% de los pacientes con nivel de hemoglobina mayor o igual a 8 g/dl fallecieron.
- Un conteo de linfocitos T CD4+ menor a 50 cels/mcL se presentó en el 65.5% de los pacientes que fallecieron, en contraste con el 34.5% de los pacientes que sobrevivieron, presentando una asociación estadísticamente significativa (OR: 4.8, IC 1.4-16.3, valor de $p = 0.013$). A su vez sólo el 8.3% de los pacientes con conteo de linfocitos T CD4+ mayor o igual a 50 cels/mcL fallecieron.
- Tener edad de 40 años o más se presentó en el 55.6% de los pacientes que fallecieron, en contraste con el 44.4% de los pacientes que sobrevivieron, presentando una asociación estadísticamente significativa (OR: 3.4, IC 1.1-10.9, valor de $p = 0.036$). A su vez, sólo el 13.2% de los pacientes con edad menor a 40 años fallecieron.

Variable	Egreso por mejoría		Defunción		OR	IC	p
	f	%	f	%			
Linfocitos T CD4+ <50 cels/mcL	11	34.5	21	65.5	5.7	1.1-28.1	0.028
Hb <8 g/dl	9	40.9	13	59.1	5.2	1.3-19.9	0.021

IMC <18.5 kg/m ²	7	25	21	75	1.2	0.35-4.2	1
Carga viral >150,000 copias/ml	11	34.4	24	68.6	4.3	0.86-22	0.101
Edad >=40 años	8	44.4	10	55.6	5.2	1.4-19.8	0.017

Tabla XIII. Factores asociados con Desenlace Clínico

En la tabla XIV se detallan los factores riesgo estudiados y el grado de asociación estadística que existe con el desarrollo de anemia severa: Destacan los siguientes factores:

- Un índice de masa corporal menor a 18.5 kg/m² se presentó en el 60.7% de los pacientes con hemoglobina menor a 8 g/dl, en contraste con el 39.3% de los pacientes con hemoglobina mayor o igual a 8 g/dl presentando una asociación estadísticamente significativa (OR: 7.1, IC 2-24.3, valor de p=0.001). A su vez, sólo el 17.9% de los pacientes con índice de masa corporal mayor o igual 18.5 kg/m² presentó niveles de hemoglobina <8 g/dl.
- Un conteo de linfocitos T CD4+ menor a 50 cels/mcL se presentó en el 65.5% de los pacientes con hemoglobina menor a 8 g/dl, en contraste con el 34.4% de los pacientes con hemoglobina mayor o igual a 8 g/dl presentando una asociación estadísticamente significativa (OR: 5.7, IC 1.1 - 28, valor de p=0.028). A su vez, sólo el 4.2% de los pacientes con conteo de linfocitos T CD4+ mayor o igual a 50 cels/mcL, presentó niveles de hemoglobina <8 g/dl.

Variable	Hb <8 g/dl		Hb >=8 g/dl		OR	IC	p
		%		%			
Carga viral >150,000 copias/ml	18	51.4	17	48.6	4.5	1.2-16.1	0.16
IMC <18.5 kg/m2	17	60.7	11	39.3	7.1	2.0-24.3	0.001
Linfocitos CD4+ <500 cels/mcL	21	65.6	11	34.4	43.9	5.2-369	<0.001
Sexo femenino	5	62.5	3	37.5	3.03	0.64-14.3	0.241

Tabla XIV. Factores asociados con anemia severa

5. DISCUSIÓN

La anemia es una complicación altamente prevalente en el paciente con infección por VIH, lo cual se corrobora en el presente estudio, presentándose en 89.2%, siendo severa en el 39.3% de los casos. En cuanto al sexo, no se encontró una diferencia significativa en la prevalencia de anemia (88.8% en mujeres y 89.4% en hombres, siendo anemia severa en el 62.5% y 35.4% respectivamente). Así mismo no se observó diferencia significativa en la prevalencia de anemia, en ninguno de los grupos etarios (25).

Factores asociados al desarrollo de anemia severa en los que se encontró significancia estadística, fueron un conteo de linfocitos T CD4+ menores de 50 cels/mcL (OR: 43, IC 5.2 - 369, valor de $p < 0.001$) y un índice de masa corporal < 18.5 kg/m² (OR: 7.1, IC 2-24.3, valor de $p=0.001$). Esto coincide con lo presentado en estudios de cohorte multicéntricos de anemia en el paciente con VIH (Sullivan PS, 2014, Semba RD, 2013), así como en el estudio WIHS y la cohorte EuroSIDA, sin embargo, en estos estudios sí se encuentra al sexo femenino como factor de riesgo para el desarrollo de anemia (3, 4, 25).

Los pacientes con infección por VIH estudiados, en su mayoría, se encontraron en un estado de inmunosupresión avanzada, presentando en 83.9% estadio 3 o SIDA. De estos pacientes el 33.9% fue de reciente diagnóstico y 42.9% ya con más de un año de diagnóstico. La falta de tratamiento antirretroviral efectivo fue altamente prevalente, ya que 44.6% nunca había recibido tratamiento y 26.8% se

encontraba en abandono de tratamiento. Solo el 28.6% se encontraba recibiendo tratamiento al momento del ingreso hospitalario, y de estos, solo el 50% se encontraba recibiendo TAR de forma regular durante los últimos 6 meses. De todos los pacientes, solo el 7.1% se encontraba con cargas virales indetectables y solo el 16.1% con conteo de linfocitos T CD4+ mayor a 200 cels/mcL. Esto concuerda con otras series sobre pacientes (Kim YJ, 2016, Luo B 2016), sin embargo, en nuestro grupo de estudio, el estado de inmunosupresión y la falta de tratamiento antirretroviral es notablemente superior. (9,10).

El motivo de ingreso de estos pacientes, en 98.2% fue de etiología infecciosa, identificándose infecciones oportunistas en el 76.7%. Solo en un paciente no se pudo diagnosticar algún proceso infeccioso. Las infecciones respiratorias fueron las más prevalentes con un 50% (57% PCP), sin embargo, representaron el 5.3% de la mortalidad global (3 defunciones de 28 casos, siendo todas por PCP). En cuanto a los padecimientos que representaron la mayor mortalidad, fueron las infecciones diseminadas (6 defunciones de 7 casos, 85.7%) y las infecciones de sistema nervioso central (4 defunciones de 9 casos, 44.4%). De igual manera, las infecciones con mayor riesgo de mortalidad al ingreso hospitalario fueron las infecciones diseminadas con 83.8% y las neuroinfecciones con 45.1%. Lo anterior coincide con 3 series (Kim YJ, 2016, Luo B 2016, Tanuma 2016) que tratan sobre infecciones oportunistas en el paciente VIH (9,10, 11).

La mortalidad intrahospitalaria del presente grupo de estudio fue de 23.2%, lo cual supera lo referido en otros estudios multicéntricos realizados, donde en promedio, la mortalidad intrahospitalaria de pacientes en estadios clínicos avanzados de la infección por VIH es del 15 al 18%. Factores que presentaron asociación estadísticamente significativa con el desenlace de defunción hospitalaria son la anemia severa (OR: 5.2, IC 1.3-19.9, valor de $p < 0.021$), un conteo de linfocitos T CD4+ menor de 50 cels/mcL. (OR: 4.8, IC 1.4-16.3, valor de $p = 0.013$) y tener una edad de 40 años o más (OR: 3.4, IC 1.1-10.9, valor de $p = 0.036$): factores también reportados en series que estudian mortalidad en pacientes con estado de inmunosupresión avanzada en el paciente VIH (11, 12, 25).

En cuanto al riesgo de mortalidad calculado al momento del ingreso hospitalario mediante un sistema predictor de gravedad (en este estudio utilizándose SAPS III), la media fue de 36.9%; 41.1% tuvo riesgo de mortalidad alto (riesgo mayor al 30%), 41.1% moderado (riesgo del 15-29.9%) y solo 17.9% bajo (riesgo menor al 15%).

El objetivo principal de este estudio fue determinar si existe asociación entre la presencia de anemia y el riesgo de mortalidad en pacientes con infección por VIH, encontrándose que la presencia de anemia severa sí es un factor de independiente para presentar un riesgo de mortalidad alto al momento del ingreso

hospitalario, obteniéndose asociación estadísticamente significativa (OR: 20.2, IC 2.9-36, valor de $p < 0.001$).

Otros factores que presentaron asociación estadísticamente significativa con un riesgo de mortalidad alto son un conteo de linfocitos T CD4+ menor de 50 cels/mcL. (OR: 4.8, IC 1.4-16.3, valor de $p = 0.013$) y tener una edad de 40 años o más (OR: 3.4, IC 1.1-10.9, valor de $p = 0.036$).

Como fortalezas del presente estudio: Los datos obtenidos con respecto a riesgo de mortalidad y su asociación con anemia, no se encuentran reportados en la literatura mundial analizada. A su vez, en México no se tiene reportada literatura en la que se estudie la prevalencia de anemia en el paciente VIH, ni en la que se analicen factores asociados a mortalidad intrahospitalaria de este tipo de población.

Como debilidades del presente estudio: Al realizar el cálculo del tamaño de la muestra, para obtener un nivel de confianza de 0.95 y una precisión de 0.05, se requiere de un tamaño de muestra de al menos 323 pacientes, algo que no se logró conseguir, teniendo sólo 56 pacientes. Así mismo, los pacientes fueron seguidos solo hasta el momento de su egreso hospitalario, sin conocerse su desenlace clínico a los 30 días desde su ingreso, lapso en el que se estiman los riesgos de mortalidad de los sistemas predictores de gravedad.

6. CONCLUSIONES

En pacientes con infección por VIH, la anemia severa sí es un factor independiente para presentar un riesgo de mortalidad elevado, al momento del ingreso hospitalario, obteniéndose asociación estadísticamente significativa. Otros factores que presentaron asociación significativa son un conteo de linfocitos T CD4+ menor de 50 cels/mcL y edad de 40 años o más.

La anemia es una complicación altamente prevalente en el paciente con infección por VIH, lo cual se corrobora en el presente estudio.

Factores asociados con el desarrollo de anemia severa con significancia estadística, fueron un conteo de linfocitos T CD4+ menor de 50 cels/mcL y un índice de masa corporal <18.5 kg/m².

La mortalidad intrahospitalaria del presente grupo de estudio fue elevada (23.2%), lo cual es superior a lo reportado en diversas series a nivel mundial. Factores con asociación estadísticamente significativa para el desenlace de defunción hospitalaria fueron la anemia severa, un conteo de linfocitos T CD4+ menor de 50 cels/mcL y edad de 40 años o más.

Los pacientes con infección por VIH que se encuentran en un estado de inmunosupresión avanzada y sin tratamiento antirretroviral efectivo, están predispuestos a padecer múltiples complicaciones, como infecciones

oportunistas, que, al presentarse, se incrementa notablemente el riesgo de mortalidad.

En conclusión, la anemia, si bien no presenta un efecto directo sobre la mortalidad, sí se puede considerar como un marcador de desenlace clínico adverso, al reflejar una elevada carga de morbilidad en el paciente con infección por VIH.

7. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda que los pacientes con infección por VIH que, al momento de su ingreso hospitalario, presenten anemia, principalmente en grado severo, se les considere como graves y con alto riesgo de mortalidad hospitalaria hasta demostrarse lo contrario. Considerar esto al momento de establecer el tratamiento inicial y en el plan de abordaje diagnóstico.

2. En el paciente con infección por VIH y anemia, sobre todo cuando ésta es severa: un nivel bajo de hemoglobina no se puede atribuir completamente al efecto directo del VIH, por lo que se deberá buscar intencionadamente, patologías oportunistas y otras complicaciones, principalmente aquellas que condicionan elevada mortalidad.

3. Se recomienda realizar más estudios en México con respecto a pacientes hospitalizados con infección por VIH en estado de inmunosupresión avanzada, así como la búsqueda de factores de asociación con desenlaces adversos.

4. El diagnóstico e inicio de tratamiento oportunos de la infección por VIH es fundamental para evitar que los pacientes desarrollen elevadas cargas de morbilidad y riesgo de mortalidad. Como trabajadores de la salud, se insta a participar en la promoción del tamizaje para detección oportuna de pacientes en mayor riesgo de padecer infección por VIH, en nuestro país.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. UNAIDS, Global report, 2018 UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2018, Geneva UNAIDS 2018.
2. CENSIDA, Dirección general de Epidemiología: Vigilancia Epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México Registro Nacional de Casos de SIDA Actualización al Cierre de 2018.
3. Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY. Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV) -infected persons: results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance Project. 2014; 91: 301–8.
4. Semba RD, Richard E, Prevalence and Cumulative Incidence of and Risk Factors for anemia in Multicenter Cohort Study of Human immunodeficiency Virus- infected. Clinical Infectious diseases 2013; 34: 260-266.
5. Belperio PS, Rhew DC. Prevalence and outcomes of anemia in individuals with human immunodeficiency virus: a systematic review of the literature. Am J Med. 2014; 116: 27-46.
6. Kuller LH, Tracy R, Belloso W. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. PLoS Med 2008; 5: 1496-1508.
7. Mandell, Douglas, Bennett. Manifestaciones clínicas generales de la Infección por VIH. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. EU, Elsevier; 2016: 75-98.

8. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults. EU; 2018; 35-46.
9. Kim YJ, Kim JH, Kim MJ, Opportunistic diseases among HIV-infected patients, a multicenter Korean HIV/AIDS cohort study. 2016; 31: 953-960.
10. Luo B, Sun J, Cai R, Shen Y, Liu L. Spectrum of opportunistic infections and risk factors for In-Hospital mortality of Admitted AIDS patients in Shanghai. *Medicine*. 2016; 95: 18-29.
11. Tanuma J, Lee KH, Haneuse S, Matsumoto S, Nguyen DT, Thi D, et al. Incidence of AIDS-Defining Opportunistic Infections and Morality. *PLoS One*. 2016; 11: 35-47.
12. Rubaihayo J, Tumwesige NM, Lule JK, Wamani H. Frequency and distribution patterns of opportunistic infections associated with HIV/AIDS in Uganda. *AIDS Res Ther*. 2016; 12: 20-34.
13. Rempher KJ, Little J. Assessment of red blood cell and coagulation laboratory data. *AACN Clin Issues* 2014; 15: 622–37.
14. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization; 2011: 24-49.
15. Koury MJ. Abnormal erythropoiesis and the pathophysiology of chronic anemia. *Blood Rev* 2014; 28: 49-66.
16. McClean E, Cogswell M, Egli I. Worldwide prevalence of anemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition System. *Public Health Nutr* 2009; 12: 444–54.

17. Harriman GR, Smith PD, Horne MK. Vitamin B12 malabsorption in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med.* 2011; 149: 39-41.
18. Hambleton J. Hematologic complications of HIV infection. *Oncology.* 2006; 10: 671–80.
19. Levine AM. Anemia neutropenia and thrombocytopenia: pathogenesis and evolving treatment options in HIV-infected patients. *Medscape HIV Clinical Management Series* 2009.
20. Spivak JL, Barnes DC, Fuchs E, Quinn TC. Serum immunoreactive erythropoietin in HIV-infected patients. *JAMA* 2007; 261: 104-107.
- 21.21. Dobs AS. Androgen therapy in AIDS wasting. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 2008; 12: 379–90.
22. Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY, Jones JL, Ward JW. Epidemiology of anemia in HIV -infected persons: results from the Multistate Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Surveillance Project. The Adult/Adolescent Spectrum of Disease Group. *Blood.* 2008; 91: 301-8.
23. Sharp V, Paredes J, Steinbock C. Anemia in HIV disease in the HAART era: is it common? [abstract 3179]. *Blood* 2009; 94: 98-103.
24. Semba RD, Shah N, Klein RS. Prevalence and cumulative incidence of and risk factors for anemia in a multicenter cohort study of human immunodeficiency virus infected and uninfected women. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 260–6.

25. Mocroft A, Kirk O, Barton SE, Anaemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV-infected patients from across Europe. EuroSIDA Study Group. *AIDS* 2009; 13: 943–50.
26. Markgraf R, Deuschinoff G, Pientka L, Scholten T, Lorenz C. Performance of the score systems Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and III at an interdisciplinary intensive care unit, after customization. *Crit Care* 2011; 5: 31-6.
27. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM. Simplified acute physiology system (SAPS) III: Hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med* 2009; 34: 1297-310.
28. Castañeda VM, Sánchez LD, Jiménez AM. Calibración y discriminación del APACHE II y SAPS III. *Revista de la asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva* 2013; 28: 8-14.