



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

Etiología de anemia severa en pacientes con infección
por virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)
Hospitalizados en el Hospital General de México
durante el periodo de Enero del 2007 a Enero del 2009.

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:
I N F E C T O L O G I A

PRESENTA:
DRA. YESI GISELA HERNANDEZ NUÑEZ

ASESORES DE TESIS:
DRA. HILDA HIDALGO LOPERENA
DRA. MARIA LUISA HERNANDEZ MEDEL



México. DF.

Julio 2009



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.

Título de Tesis

Etiología de Anemia severa en pacientes con infección por virus de Inmunodeficiencia humana (VIH) Hospitalizados en el Hospital General de México durante el periodo de Enero del 2007 a Enero del 2009.

Autor

Dra. Yesi Gisela Hernández Núñez

Asesoras de Tesis

Dra. María Luisa Hernández Medel
Dra. Hilda Hidalgo Loperena

Profesor Titular del Curso de Infectología

Dra. Hilda Hidalgo Loperena
Dra. María Luisa Hernández Medel

Jefe de Servicio de Infectología

Dra. Hilda Hidalgo Loperena

DEDICATORIA

A DIOS.- Por darme la oportunidad de ayudar a mi prójimo en algo tan delicado y valioso como es la salud física y emocional, en donde los pacientes están en nuestras manos.

A MI MADRE

No tengo palabras para agradecer, todo lo que ha hecho por mi y mi hermana desde antes de iniciar esta carrera con todo el esfuerzo y sacrificios que con esto conlleva a pesar de las circunstancias y darme su confianza sin dudarlo un minuto.

AMIGOS

Abigail Benavidez por su gran apoyo durante todo este tiempo. Gracias
Dra. Irma Leticia Barrios Hernández, no tengo palabras para agradecer todo su apoyo, por ser como mi segunda madre. Gracias
A los que finalmente considero dos de mis grandes amigos Wendy y Juanpi. Gracias.
A Merit Hernández por todo su apoyo en todos los aspectos. Gracias.

AGRADECIMIENTOS

Dra. Hilda Hidalgo Loperena
Dr. Cesar Rivera Benítez
Dr. Carlos Javier Sánchez
Dr. Raúl Romero Cabello
Dra. Silvia Martínez Jiménez
Dra. Manuelita Zavala Pineda
Dra. Ma. Luisa Hernández Medel
Dr. José Luis Romero Zamora.
Dra. Dulce Arreguin Porras

María Cruz Cejudo Mazari
Maribel Icaza Vidal
Yasmin Zavala Teutle
María de la Luz Monroy
Fernando Rival Tabla
Rafael Rivera Chávez
Vicente Enciso

Índice

Resumen	6
Introducción	7
Marco teórico	9
Definiciones	20
Justificación	23
Planteamiento del Problema	24
Objetivos	25
Material y Métodos	26
Universo de Trabajo	27
Diseño Metodológico	28
Resultados	31
Discusión	39
Conclusiones	40
Bibliografía	41

RESUMEN

Introducción: La anemia es uno de los diagnósticos más comunes en los individuos infectados por el Virus de inmunodeficiencia humana (VIH), con una prevalencia aproximadamente del 10 al 20% como presentación inicial, y del 60 a 95% a lo largo del curso de la enfermedad. En una cohorte denominada Multistate Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Surveillance Project consideraron que a partir de un nivel de hemoglobina (Hb) <10g/dL. Los factores de riesgo asociados a la anemia incluyen estadio clínico de SIDA, conteo celular CD4 < de 200 cel/μl, alta carga viral plasmática, género femenino, etnicidad Africo-americana y uso de Zidovudina. La etiología de anemia severa se considera multifactorial. Sin embargo en nuestro medio se investigara cuales son las causas más frecuentes de esta en grupos de etiología infecciosa, neoplásicas, o por otras, excluyendo causas farmacológicas.

Objetivo:

Material y Métodos: Estudio descriptivo, transversal realizado del Enero del 2007 al 2009 en pacientes infectados por virus del VIH en cualquier estadio de la enfermedad con diagnóstico de anemia severa hb <8g/dL sin tratamiento antirretroviral, o hemotransfusiones mayores de 18 años de edad, hospitalizados en servicio de Infectología del Hospital General de México, basándose en historia clínica, descripción de biometría hemática, aspirado de medula ósea y envió de muestras para cultivo *Mycobacterium tuberculosis*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Parvovirus B19*, *Epstein Barr*, *Citomegalovirus* y mielocultivo de su expediente de archivo central.

Resultados:

Se identificaron 35 pacientes con promedio de edad de 33 años, de cuales fueron 2(5.7%) del género femenino, 33 (94.3%) masculinos. Con un promedio de hemoglobina (Hb) de 6.3 g/dL. De los cuales se colocaron 31(85.7%) pacientes en un estadio avanzado (SIDA) y 4(11.4%) en estadio de infección por VIH. El tipo de anemia en 77.1% con anemia normocítica, normocrómica. El recuento conteo celular CD4 con una media de 50 células/mm, una mediana de 100 cel/mm En 8 casos (22.8%) no se logró obtener el diagnóstico. En 17 (48.6%) se identificaron causas de tipo infeccioso, 10 (28.5%) casos con tuberculosis diseminada, 5 (14.2%) con histoplasmosis diseminada, 1(2.9%) con criptococcosis diseminada, 1(2.9%) por Citomegalovirus. 22.9% de causas neoplásicas y 5.7% con púrpura trombocitopénica ideopática. Se encontró coinfección con *Citomegalovirus* en 6 pacientes.

Discusión: Los pacientes descritos en este estudio más del 80% tenían una enfermedad por VIH avanzada. En las cuales casi el 50% de los pacientes la etiología fue por causa infecciosa mayormente por *Mycobacterium tuberculosis*. Con una mortalidad del 100% en los pacientes con diagnóstico de Histoplasmosis.

Conclusiones: Los probables factores causales de riesgo de anemia severa en pacientes infectados por VIH son múltiples de predominio infeccioso, además de un efecto directo del virus de VIH sobre los precursores de la hematopoyesis y varían según el conteo celular CD4, a medida que disminuye este la anemia se asocia a infecciones oportunistas seguido por neoplasias.

INTRODUCCION

La epidemiología de la anemia en personas infectadas con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha cambiado a 20 años de la epidemia junto con el inicio de la terapia antirretroviral altamente efectiva y desde entonces ha sido asociada con una disminución de la prevalencia de anemia entre adultos infectados [1]. Esta enfermedad ocurre durante la infección por virus de VIH en cualquier estadio y ha sido asociada con un incremento en la progresión en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) con una disminución en la sobrevivencia del paciente con un impacto en la mortalidad [1,2].

La anemia en el paciente con VIH es reconocida como un problema clínico muy común apareciendo en aproximadamente del 10 al 20% como su presentación inicial y se diagnostica del 70 al 95 % de los pacientes a lo largo del curso de la enfermedad [2]. Los siguientes características han sido relacionados como posibles factores de riesgo para la anemia relacionada con el VIH como son: un estadio avanzado de la enfermedad C3 clínicamente SIDA, conteo celular CD4 menor de 200 células/ml, alta carga viral plasmática, ser género femenino, etnicidad africano americana, y uso de zidovudina (Tabla 1) [4]. Estudios han mostrado que la anemia es un factor de riesgo para mortalidad a corto plazo [3].

Tabla 1. Factores de riesgo en conjunto con anemia en la infección VIH [4].

Historia clínica de SIDA
Conteo celular CD4 menor a 200 cel/ml
Carga viral plasmática
Genero femenino
Raza negra
Uso de zidovudina
Edad avanzada
Índice de masa corporal bajo
Historia de neumonía bacteriana
Candidiasis oral
Historia de fiebre

Factores de riesgo

Género. En el grupo de estudio de prevalencia de la anemia en el cual se incluyeron cerca de 10000 pacientes se observó un 71% de prevalencia en mujeres predominantemente. Otro estudio "Women's Interagency HIV Study" (WIHS) de 2625 mujeres y el ensayo Human Immunodeficiency Virus Epidemiology Research (HER) Study de 1186 mujeres corroboraron el incremento de la prevalencia de anemia en mujeres infectadas con VIH, la cual puede ser atribuida a pérdidas sanguíneas menstruales y disminución de los depósitos de hierro que ocurre en el embarazo y el parto [4].

Raza.- En análisis multivariados como el estudio WIHS y HER encontraron que la prevalencia de anemia en personas infectadas por HIV fue de 39% en mujeres afro americanas, 19% en mujeres blancas, 31% entre hombres africano americanos y 2% en hombre blancos. Parece estar inherente a desordenes hematológicos como enfermedad de células falciformes, talasemia y factores dietéticos pueden estar involucrados [4].

El tratamiento con zidovudina:- El estudio HER demostró que el uso de zidovudina fue asociado a un incremento en el riesgo de anemia en la era pre-HAART (1993-1996), Sin embargo el uso de zidovudina durante en la era HAART (1996-2000) no fue significativamente asociada con anemia. En contraste con los registros WIHS la presencia de anemia fue diagnosticada en 41.6% de individuos que recibieron terapia de zidovudina comparada con 34.3% de aquellos que no recibieron zidovudina [4].

El **conteo celular CD4** menor de 200 células/ml y una **alta carga viral plasmática** son factores independientes asociada con un aumento en el riesgo de anemia en el análisis multivariado [4].

3. Marco teórico.

Causas de anemia en personas infectadas por VIH (Tabla 2).

Mecanismos fisiopatológicos de anemia asociados a HIV involucran tres mecanismos básicos:

- I.-Anemia debida a la disminución de la producción de hematíes.
- II.-Incremento en la destrucción (*Hemólisis*)
- III.-Una producción inefectiva.

I.-Anemia debida a la disminución de la producción de hematíes.

a). Infiltración a la medula ósea por causas enumeradas

1.-Infecciosas. [2,6].

2.-Neoplasias.

3.-Uso de fármacos (Tabla 3).

4.-Decremento de la producción endógena de eritropoyetina [4].

1.-causas Infecciosas:

Entre los diversos microorganismos que pueden infiltrar la médula ósea y producir anemia, en nuestro medio, destacan las micobacterias (*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium intracellulares (MAI)*). Otros agentes identificados han sido *Histoplasma capsulatum*, *Criptococcus neoformans*, *Citomegalovirus* y *Parvovirus B19*. La infiltración a la medula ósea por el propio de virus de VIH consiste en la interacción de dos grupos de células, un grupo de células estromales constituido por fibroblastos, adipocitos, células endoteliales y macrófagos. Un segundo grupo de células hematopoyéticas conformada por las células progenitoras y maduras. El crecimiento y diferenciación de las células hematopoyéticas son dependientes de la cercana asociación con células estromales, las cuales producen citoquinas reguladoras necesarias para el control de la hematopoyesis. Y se ha reportado que ambos grupos celulares estromales y hematopoyéticas son susceptibles a la infección por virus de VIH in vitro e in vivo [5].

Previos estudios han demostrado que los macrófagos son el mayor objetivo por la infección de VIH en el estroma de la medula ósea. Los cuales son pivote en el soporte de la hematopoyesis. En conjunto la liberación de proteínas de HIV tales como (gp120, Tat, Nef) pueden tener efecto directo citotóxico sobre las células progenitoras, llevando a la apoptosis y muerte celular [5].

Se encontró en algunos ensayos hasta un 76% de enfermos con la forma del complejo *Mycobacterium avium* (MAC) diseminada, donde se observa anemia severa y la presencia de esta complicación se ha correlacionado con un número absoluto de linfocitos CD4 menor de 100 cel/mcl [clínicas]. Se piensa que la anemia en la enfermedad por MAC se debe a cantidades altas de citoquinas inflamatorias, así como la infiltración directa en la medula ósea por acción de las micobacterias. Se demostró que los niveles séricos del factor de necrosis tumoral aumentada; La supervivencia se correlaciona negativamente, con la presencia de anemia [8]. La coexistencia de anemia severa con fiebre y pérdida ponderal en un sujeto con inmunodeficiencia avanzada debe obligar a una evaluación inmediata en busca de enfermedad por complejo de *Mycobacterium avium*. [clínicas].

La relevancia clínica de *Parvovirus B19* como una causa de anemia severa en pacientes con infección por VIH [15]. El DNA por hibridación sérico del *Parvovirus B19*

es detectado en 5 (17%) de 30 pacientes infectados con hematocrito mayor de 24% y 4 (31%) de 13 pacientes infectados con hematocrito mayor de 20% sugiriendo que este es un causa razonable de anemia severa en infección por VIH. Cuando se realiza la técnica de reacción de cadena de polimerasa (PCR) en muestras séricas se encuentra un 5% de B19 en pacientes infectadas y 9% en personas sin infección por VIH cada uno con un hematocrito de 40% [15]. Con estos datos se argumenta que la anemia resulta de una infección crónica con títulos altos por B19. El *Parvovirus* B19 actúa causando una infección específica de los pronormoblastos. Por esto, aunque se ha descrito una insuficiencia medular que afecta a las tres líneas asociadas a la infección por *Parvovirus* B19 la consecuencia normal es la aplasia pura de células rojas. La infección por *Parvovirus* normalmente se adquiere durante la infancia, sin embargo no se manifiestan síntomas de infección viral aguda semejantes a los de la quinta enfermedad que aparece en personas inmunocompetentes [8]. La exposición al virus origina una respuesta de anticuerpos, con la posterior persistencia a la infección. Aproximadamente el 85 % de los adultos tienen evidencias serológicas de infección previa. La presencia de IgM son predictores pobres de infección crónica por B19. El diagnóstico de *Parvovirus* B19 puede además realizarse durante el examen de la médula ósea, revelando los normoblastos gigantes con acumulación de cromatina basófila y vacuolas citoplasmáticas; el diagnóstico puede confirmarse mediante hibridación in situ utilizando muestra del ADN para el *Parvovirus* B19 que es más específica que la reacción de cadena polimerasa (PCR). El tratamiento de la aplasia de células rojas consiste en infusión de gammaglobulina intravenosa que contiene anticuerpos contra *Parvovirus* a partir de donantes de plasma, la mayoría de los cuales han sido expuestos al *Parvovirus* [2].

La histoplasmosis es una de las micosis sistémicas más comunes en el continente americano. La Histoplasmosis diseminada ocurre en 0.5% de pacientes con SIDA en áreas no endémicas y de 5 a 26.7% en áreas endémicas en Estados Unidos. En México, la forma clínica más importante es la histoplasmosis pulmonar primaria (HPP), que se manifiesta inicialmente como una infección con compromiso pulmonar y en general con un curso benigno. Sin embargo, la HPP tiene una gama de manifestaciones clínicas que pueden definir una evolución de una fase moderada a grave, dependiendo del grado de infección o de las condiciones de inmunosupresión. La histoplasmosis diseminada es la forma clínica predominante en hospederos inmunocomprometidos. El hongo patógeno dimórfico, *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, es el agente etiológico. En México, el patógeno ha sido encontrado tanto en espacios cerrados como abiertos donde existen excretas de murciélagos y de aves. En los pacientes en estadios avanzados la histoplasmosis se caracteriza por ser multisistémica, con elevada frecuencia de lesiones cutáneomucosas y pulmonares, baja rentabilidad de los métodos inmunológicos de diagnóstico, frecuente aislamiento del hongo de médula ósea y sangre y mala respuesta al tratamiento. El mecanismo patogénico puede ser tanto la reactivación de una infección latente crónica como la progresión a enfermedad de una infección recientemente adquirida. El paciente con SIDA tiene riesgo de esta enfermedad cuando el nivel de linfocitos CD4 es de 75 cel/mm³ o menos. En 10 a 20% de los casos se manifiesta por choque séptico, falla hepática y/o renal, distrés respiratorio y manifestaciones hematológicas siendo estas las más frecuentes mayormente leucopenia y anemia severa [21].

Tabla 2. Causas y mecanismos de anemia en la infección por VIH.

Mecanismo de anemia	Causas
Disminución de la producción de hematíes	Neoplasias infiltrantes en la médula ósea:
	-Linfoma
	-Sarcoma de Kaposi.

Infecciones:
 -*Mycobacterium avium intracelulares*
 o -*Mycobacterium tuberculosis*
 -Citomegalovirus
 -Parvovirus B19
 -Infecciones micótica
 (Histoplasmosis)
 -Virus de Inmunodeficiencia Humana.

Producción ineficaz

Deficiencia de ácido fólico
 -Dietética
 -Patología yeyunal: malabsorción
Deficiencia de B12
 -Malabsorción en íleo
 -Patología gástrica con disminución de la producción de factor intrínseco.

Aumento de la destrucción de los hematíes

Anemia hemolítica
 -Síndrome hemofagocítico
 -Púrpura trombótica trombocitopenica
 -Coagulación intravascular diseminada
Fármacos:
 - Sulfonamidas, dapsona
 -Oxidantes en la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

También puede haber anemia hemolítica y pancitopenia como consecuencia de infección crónica por virus de hepatitis B o C. Se ha descrito una prevalencia de hepatitis C de 11% en individuos infectados por VIH que no tenían antecedentes de abuso de drogas o múltiples transfusiones, lo cual sugirió que dicha infección pudo haberse transmitido por transmisión sexual, y que además los pacientes de hemofílicos infectados por VIH puede incrementar aun mas su prevalencia de virus de hepatitis C. El mecanismo de la anemia es como consecuencia del hiperesplenismo debido a al hipertensión portal [23].

2.-Neoplasias:

En mas del 40 % de todos los pacientes infectados por el VIH se diagnóstica cáncer. [4]. La incidencia de linfoma asociado al SIDA es 60-100 veces mas alta en personas con infección por virus de VIH que en la población general. Aproximadamente 4% de los pacientes con SIDA son reportados con de LNH como diagnóstico primario de SIDA. Incluyen el Linfoma no Hodgkin y el linfoma de sistema nervioso central primario. La etiología de estos tumores permanece incierta en muchos casos excepto en el Linfoma de sistema nervioso central en el que el virus de Epstein-Barr (EBV) ha sido el agente etiológico [16]. Se ha encontrado DNA del virus en los ganglios linfáticos afectados del 35 % de los pacientes por el VIH con linfadenopatía reactiva. La infiltración de la medula por un tumor, como el linfoma, puede también provocar una disminución en la producción de hematíes o estar asociada con la supresión medular inducida por citocina.

El sarcoma de Kaposi: La inmunosupresión subyacente aumenta claramente el riesgo. La identificación del virus herpes humano -8 proporciona la conexión entre el sarcoma de Kaposi y VIH. Las lesiones se pueden presentar como nódulos, macúlas o placas rojizas a violáceas o pardas, irregulares y pueden presentarse con una distribución simétrica. Las lesiones pueden confundirse con angiomas bacilares. Estas lesiones pueden observarse en cualquier localización, aunque a nivel del sistema nervioso central es rara. Es muy común que afecte la mucosa oral y aproximadamente el 50% al tracto gastrointestinal y puede producir síntomas de dolor epigástrico, retroesternal, pérdida de sangre, diarrea, pérdida de peso secundaria [4].

3.- Fármacos (tabla 3).

Los pacientes por infección de VIH tienen una prescripción frecuente de múltiples fármacos, muchos de los cuales pueden causar supresión de la médula y/o de los hematíes. La zidovudina (AZT), el primer agente antirretroviral aprobado, que actúa inhibiendo la transcriptasa inversa, y al mismo tiempo, impide la síntesis de DNA de las células progenitoras de la médula ósea, debido a que es un análogo de timidina e impide la incorporación de bases pirimidínicas en el DNA. Todo esto produce anemia macrocítica no carencial. Dicha alteración suele aparecer a las dos semanas del inicio del tratamiento. El volumen celular medio mayor de 100, se puede utilizar como una indicación objetiva del que paciente está cumpliendo con su tratamiento. Destaca que la anemia dependiente de transfusión (Hb < de 8.5 g/dl) se ha descrito en aproximadamente el 24-30% de los pacientes con SIDA, que reciben zidovudina en una dosis de 600 mg/día. Sin embargo la incidencia de anemia grave es solo de 5%-48% cuando se utiliza la misma dosis de zidovudina en pacientes con enfermedades asintomáticas por VIH [2]. La Zalcitabina también produce una anemia macrocítica arregenerativa, con alteraciones graves de la médula ósea, puede desarrollar anemia grave en el 14% de los pacientes. Con la ribavirina se han descrito casos de anemia hemolítica.

Tabla 3 Drogas que comúnmente causan mielosupresión en pacientes infectados por HIV.	
Antiretrovirales Zalcitabine Zidovudina Antivirales Ganciclovir Foscarnet Cidofovir	Anti fúngicos Fluocitosine Anfotericina Agentes Anti-Pneumocistis Sulfonamidas Trimetroprim Pirimetamina Pentamidina
Antineoplásicos Ciclofosfamida Doxorrubicina Metrotexate Paclitaxel	Vinblastina Doxorrubicina Liposomal Daunorrubicina Liposomal Modificadores respuesta inmune: IFN

4.- Otra causa de anemia hipoproliferativa es la disminución de la producción de endógena de eritropoyetina, similar a la que se encuentra en otros estados de infección o de inflamación crónica [22].

La afectación del tracto gastrointestinal por diversas infecciones o tumores puede producir una pérdida crónica de sangre, con posterior a anemia por deficiencia de hierro y disminución de producción de hematíes.

II.-Anemia por un incremento en la destrucción de hematíes. (Eje Hemólisis)

Incremento o prematura destrucción de hematíes en el bazo o en el sistema circulatorio puede ocurrir en pacientes con infección por VIH.

El aumento de la destrucción de hematíes puede verse en los pacientes por la destrucción de VIH por deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G-6-P) coagulación intravascular diseminada (CID) o púrpura trombótica trombocitopenia (PTT). Estos dos últimos procesos pueden encontrarse la presencia de fragmentos de hematíes y trombocitopenia en la extensión de sangre periférica, cuerpos de Heinz asociados a la deficiencia de G-6-PD. También se ha descrito el síndrome de hemofagocítico, causa por infecciones virales, una causa añadida de destrucción de hematíes es el desarrollo de auto anticuerpos, que provoca una prueba de coombs positiva y una disminución de la supervivencia de hematíes. Se ha descrito que la prueba de coombs directa positiva se encuentra en el 18 al 77 % de los pacientes infectados con el VIH, aunque la incidencia actual de la hemólisis es bastante baja. Se han documentado anticuerpos anti-i y anticuerpos frente a antígenos auto-U, produciéndose en el 64% y en el 32 % de los pacientes infectados por el VIH respectivamente. También se ha detectado una elevada incidencia de resultados de coombs directo, positivos en otros pacientes en otros estados de hipergamaglobulinemia, lo que indica que el resultado positivo en el VIH puede ser simplemente secundario a la hipergamaglobulinemia policlonal conocida en el contexto de la infección por VIH [2].

Anemia debida a la producción ineficaz de hematíes por deficiencia de vitamina B12 y/o ácido fólico.

La anemia puede resultar de deficiencias nutricionales mas comúnmente, por deficiencia de hierro, ácido fólico o vitamina B12 [4]. En aproximadamente un tercio de los pacientes con SIDA se ha descrito un balance negativo de vitamina B12, la mayoría demuestra un defecto de la vitamina [19]

El ácido fólico se absorbe en el yeyuno, y es el responsable de la transferencia de un carbono necesario en la síntesis de DNA. Una deficiencia de ácido fólico origina una anemia megaloblástica, con grandes células rojas ovales en la sangre, neutrófilos hipersegmentados y una disminución en las tres líneas, con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Como las reservas tisulares de folato son relativamente pequeñas, una deficiencia de folato en la dieta que dure solo de 6 a 7 meses puede dar lugar a anemia. Por lo tanto, parece que los pacientes infectados por VIH que están enfermos o aquellos que tiene una enfermedad subyacente en el yeyuno pueden ser incapaces de absorber suficiente ácido fólico. Los cambios clásicos de la anemia megaloblástica pueden detectarse mediante el examen de la médula ósea, a pesar de que los niveles de folato en el suero y en los hematíes pueden ser bajos [2].

En la deficiencia de vitamina B 12 también puede observarse una producción de hematíes, con pancitopenia, elevación de bilirrubina indirecta y recuento bajo de reticulocitos. La absorción de vitamina B 12 requiere la producción inicial de factor intrínseco por parte de las células parietales del estomago, con la aparición posterior del complejo B12 y factor intrínseco en el íleon; por tanto, la mala absorción de B12 puede producirse en diversos trastornos del estomago (aclorhidria), por la producción de anticuerpos antifactor intrínseco (anemia perniciosa), o por diversos trastornos del intestino grueso y del íleon (infección o enfermedad de CROHN), como la deficiencia de B12 no es muy probable solo por la dieta, los pacientes infectados por VIH parecen

ser propensos a la mala absorción de B12, debido a la cantidad de infecciones y a otros trastornos que pueden producirse en el intestino grueso. Puede hacerse el diagnóstico de deficiencia de vitamina B12, mediante la demostración de niveles bajos en el suero. La administración parenteral mensual de B12 corregirá la deficiencia, la anemia y la pancitopenia en sangre periférica resultantes. Como la deficiencia de B12 puede causar también una disfunción neurológica (degeneración medular subaguda), como disfunción motora sensorial y cortical alta, la deficiencia de B12 también debe considerarse en los pacientes infectados con VIH con estos síntomas neurológicos [2].

La anemia por déficit de Hierro

La incidencia es muy variable y se debe a alteraciones de la absorción o hemorragias intestinales. En un estudio reciente se encontró ferropenia en el 18% de los pacientes. El aumento de los valores del receptor soluble de la transferrina fue un método sensible, pero poco específico. Sin embargo la saturación de la transferrina disminuida (< 20%) y el porcentaje de hematíes hipocrómicos fueron los valores con más sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de déficit de hierro [19]. En los pacientes con anemia secundaria a afección de la médula ósea por infección de VIH se ha observado que el uso de la alfa eritropoyetina puede aumentar los niveles de hemoglobina.

La anemia debida a pérdidas sanguíneas: Son enfermedad neoplásica Ej. Sarcoma de Kaposi en el tracto gastrointestinal ó lesiones gastrointestinales por infecciones oportunistas como *Citomegalovirus*.

La significancia de la anemia en personas infectadas por VIH.

En el estudio EuroSIDA, la tasa de supervivencia a 12 meses fue 96.9% entre pacientes no anémicos, comparados con 84.1% entre pacientes con anemia y fue 59.2% entre aquellos con anemia severa definida con un nivel de hemoglobina de 8 g/dl para ambos géneros, con una (P: .0001).

Las consecuencias de la anemia han sido establecidas por la cohorte *Multistate spectrum of HIV Surveillance Project*, donde se revisaron datos de más de 320000 individuos. En este estudio se define la anemia como menor de 10 g/dl en hombres y mujeres. El riesgo relativo de muerte para los individuos con anemia que comenzaron con recuentos CD4 > 200 cel/ml puede ser de hasta un 148% mayor que para los individuos con el mismo recuento de CD4 sin anemia, mientras que el riesgo de muerte se incremento en el 58% para aquellos con recuento CD4 < 200 cel/ml y desarrollaron anemia; es interesante que el riesgo de muerte disminuyo en aquellos pacientes que se recuperaron de la anemia de cualquier causa, mientras que el riesgo de muerte permaneció en 170% mayor para los pacientes que no se recuperaron de la anemia. Por lo que anemia aparece como un factor independiente en la disminución de la supervivencia en pacientes con infección por VIH y SIDA. Esta asociación ha sido consistente en diferentes estudios, a pesar de diferencias demográficas, regímenes de tratamiento y definiciones de anemia.

Otro estudio por Moore y colaboradores de 2348 pacientes demostró un incremento en la tasa de muerte de 206% en personas con niveles de hemoglobina de 8.0a 9.4g/dL y 209% en aquellos con un nivel de Hb de 6.5 g/dL (P .0001)[10].

La anemia severa en pacientes con conteo celular CD4 de 50 o menor, llevan a un riesgo de muerte noventa veces mayor que para pacientes con conteo celular CD4 mayor de 200 cel/ml que no tiene anemia [10].

Cuál es el impacto de la anemia en el paciente infectado por VIH sobre la calidad de vida y estado funcional.

La calidad de vida es una medida subjetiva. **El impacto de la fatiga** uno de los síntomas más comunes asociado con deterioro del estado funcional, estrés psicológico y disminución de la calidad de vida. Aunque la etiología de la fatiga relacionada al VIH puede ser multifactorial. Los niveles de hemoglobina fueron significativamente bajos que en los pacientes sin síntoma de fatiga.

Otros síntomas además de la fatiga en anemias de leve a moderada con una Hb de 8 a 12g/dl para mujeres y menor de 14 g/dl para hombre son letargia, capacidad reducida al ejercicio disnea , frecuencia cardíaca rápida o irregular seguida del ejercicio.. Para la anemia severa se agrega el riesgo de angor, infarto de miocardio [7].

Existen varias escalas para la valoración de la calidad vida y el estado funcional. La escala de valoración linear análoga (LASA). Este instrumento incluye el nivel de energía, la actividad diaria. Una escala menor de 50 indica que el paciente experimenta deterioro en su calidad de vida (tabla 4) [7].

El Impacto en la corrección


La corrección de la anemia de manera sostenida ha sido asociada con una mejoría en la calidad de vida y estado funcional. Se ha demostrado que un incremento niveles de Hb promedio de 2.5 g/dL en los niveles de hemoglobina ha sido asociado con mejoría en la calidad de vida y estado funcional. Incrementos pequeños de niveles de Hb de 2 g/dl fueron asociados con efectos benéficos sobre la calidad de vida medidos con la escala de calidad de vida MOS-HIV (Medical Outcomes Study HIV Health Survey) [7].

Escala de valoración linear análoga (LASA) Tabla 4.


Tres preguntas de acerca como se siente durante la semana pasada

Por favor coloque una marca sobre la línea que indique su respuesta


1. Como estuvo su energía durante la semana pasada

AS LOW AS COULD BE  AS HIGH AS COULD BE

2. Como estuvo su habilidad para realizar sus actividades diarias en la semana pasada

AS LOW AS COULD BE  AS HIGH AS COULD BE

3. Como estuvo su calidad de vida durante la semana pasada.

AS LOW AS COULD BE  AS HIGH AS COULD BE

Tratamiento

Corregir las causas subyacentes tratables de anemia de acuerdo a la valoración de aproximación simplificada de anemia en individuos con VIH (figura 1).

La hemotransfusión de paquetes globulares deberá ser considerada solamente para el alivio de los síntomas agudos y datos de descompensación.

El Uso y efecto de la terapia antirretroviral altamente efectiva sobre la prevalencia de la anemia en individuos infectados por VIH.

Aunque la prevalencia de la anemia severa ha disminuido desde la introducción de la terapia antirretroviral altamente efectiva, la anemia leve a moderada continúa siendo un síndrome común. En el estudio EuroSIDA Antes de la era de la terapia antirretroviral la anemia leve estuvo presente en 64% de 1624 paciente y 1.5% de anemia severa. Después de 6 meses de terapia altamente efectiva, la anemia leve estuvo presente en 52% de individuos y la anemia severa en 1.2% de individuos. Posterior a 12 meses, existió mejoría que se mostró un 45.6% de pacientes con anemia leve y 0.6% con anemia severa [18]. La importancia consiste en que el estudio de Lundgren y colaboradores estudiaron el riesgo de la progresión clínica entre pacientes con anemia y aquellos con niveles de hemoglobina normal. Se observó que el riesgo de progresión clínica fue de 7.1 en hombre y mujeres con niveles de hemoglobina de 8 g/dl y un riesgo de 2.2 entre hombres con niveles de hemoglobina de 8 a 14 g/dl y en mujeres con un nivel de hemoglobina de 8 a 12 g/dl[4,18].

En el estudio WIHS se encontró que la terapia antirretroviral altamente efectiva fue significativamente asociada con la corrección de la anemia, con mejoría notoria a los 6 meses y con buena resolución a largo plazo.

Tratamiento con Eritropoyetina Humana Alfa Recombinante.

Utilización de la eritropoyetina en los pacientes infectados por VIH con anemia

La eritropoyetina una glicoproteína, factor precursor que regula la proliferación de glóbulos rojos la cual se encuentra en niveles bajos en pacientes con SIDA y anemia que en pacientes sin infección por VIH. Una posible explicación del efecto de respuesta en los pacientes infectados por VIH, por la producción suprimida de eritropoyetina [9]. La eritropoyetina también es eficaz en el tratamiento de anemia debido a zidovudina. Es de esperar que los pacientes con un nivel basal de eritropoyetina endógena menor a o igual de 500UI/litro respondan al tratamiento de eritropoyetina, pero no aquellos con niveles endógenos de más de 500 UI/litro. La eritropoyetina se administra de forma subcutánea en dosis de 100U/Kg a 200 U/Kg de peso corporal tres veces por semana hasta que se logre la normalización de recuento de células rojas, y después aproximadamente una vez cada semana o semana alterna para mantener la concentración de hemoglobina deseada. Si el valor del hematocrito permanece por debajo de los objetivos de 30% después de 8 semanas de tratamiento, cada dosis puede ser incrementada de 50 a 100 IU/Kg. Si el hematocrito es mayor de 40%, la eritropoyetina debe ser suspendida hasta niveles lograr niveles de 36% para limitar el riesgo de efectos secundarios, como exacerbación de hipertensión, crisis convulsivas, y eventos trombóticos [9]. Con esta prescripción de eritropoyetina se esperan disminuciones significativas en el número de transfusiones de glóbulos rojos y un aumento significativo en la calidad de vida global. Los datos reciente del *Spectrum Disease Study* indica que la corrección de la anemia también se asocia con una sobrevida prolongada. Los efectos secundarios son poco frecuentes, y consiste principalmente en dolor local en la zona de inyección, fiebre moderada, o

exantema. En aquellos pacientes con niveles de eritropoyetina endógenos menores de 500 UI/litro que no responde al fármacos, se debe realizar una búsqueda de déficit de hierro, déficit de B12 o folato en suero.

En múltiples estudios controlados y no controlados se ha probado que la eritropoyetina es segura y efectiva para el tratamiento de la anemia en infección por VIH. En un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado; la eritropoyetina alfa a dosis de 100-200U/Kg. 3 veces por semana, significativamente mejoró los niveles de hematocrito ($P < .05$) en pacientes con SIDA quienes recibieron Zidovudina y medición de niveles endógenos de eritropoyetina $< 500\text{UI/L}$. Con un incremento mayor a 1 gr. a la segunda 2 semana, e incrementos posteriores a 2 gr. cada 4 semanas. Este tratamiento fue asociado con una reducción significativa en los requerimientos de hemotransfusión. ($P < .003$) y mejoría sobre la calidad de vida y estado funcional [12].

Recomendaciones actuales para el control con infección por virus de VIH y anemia.

- 1.- Monitoreo de niveles de hemoglobina rutinariamente en conjunto con determinaciones CD4.
- 2.- Preguntar a los pacientes acerca de síntomas como fatiga y determinar el deterioro del estado funcional y la calidad de vida utilizando escalas como LASA (Escala Visual análoga).
- 3.- Si tienen niveles de hemoglobina anormales, o si el paciente muestra síntomas de anemia, corregir causas tratables. Tabla 5.
- 4.- Iniciar tratamiento antirretroviral si esta garantizado.
- 5.- Si la causa de anemia corregible es descartada y los niveles de hemoglobina son de 13 g/dl en hombres y 12 g/dl en mujeres se puede iniciar terapia con eritropoyetina a dosis de 40000 UI por semana.
- 6.- Continuar con terapia de eritropoyetina hasta que los síntomas se hayan resuelto se logre un nivel de hemoglobina de 13 g/dl para hombres o 12 g/dl para mujeres (Figura 2).

Tabla 5. Causas tratables de anemia en pacientes infectados con VIH
Deficiencias nutricionales (malnutrición y malabsorción)
Anemia de enfermedad crónica
Drogas mielosupresoras (Zidovudina, antimicrobianos, antineoplásicos)
Hipogonadismo
Vitamina B12, deficiencia de hierro y folato.
Histiocitosis hemofagocitico
Mielofibrosis o mielodisplasia
Linfoma no Hodgkin
Infección oportunistas en medula ósea, (<i>citomegalovirus, Parvovirus B19, Mycobacterium tuberculosis</i> ó <i>Criptococcus neoformans</i>)

Figura 1: Diagnóstico simplificado de aproximación de anemia de individuos infectados con VIH.

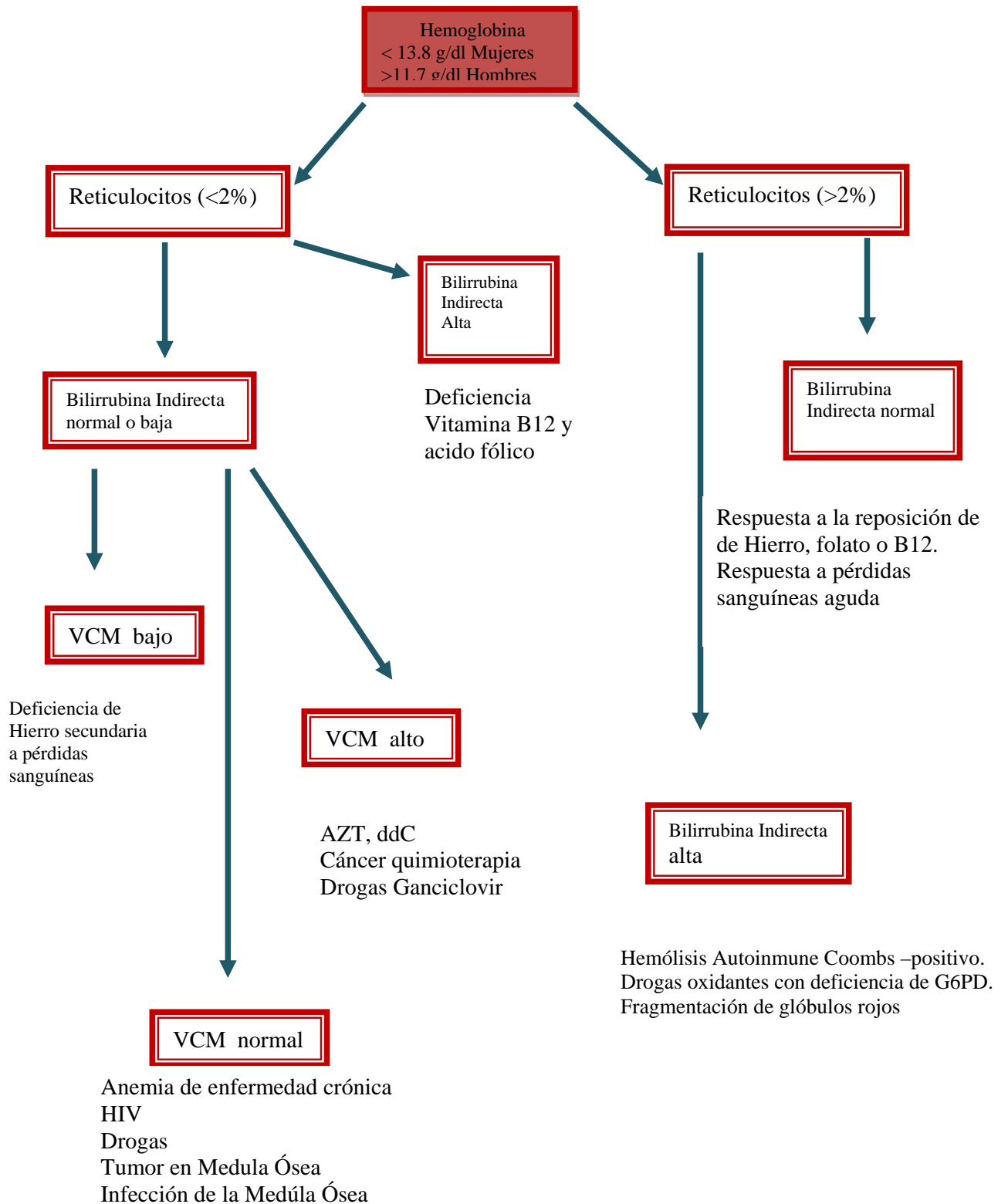
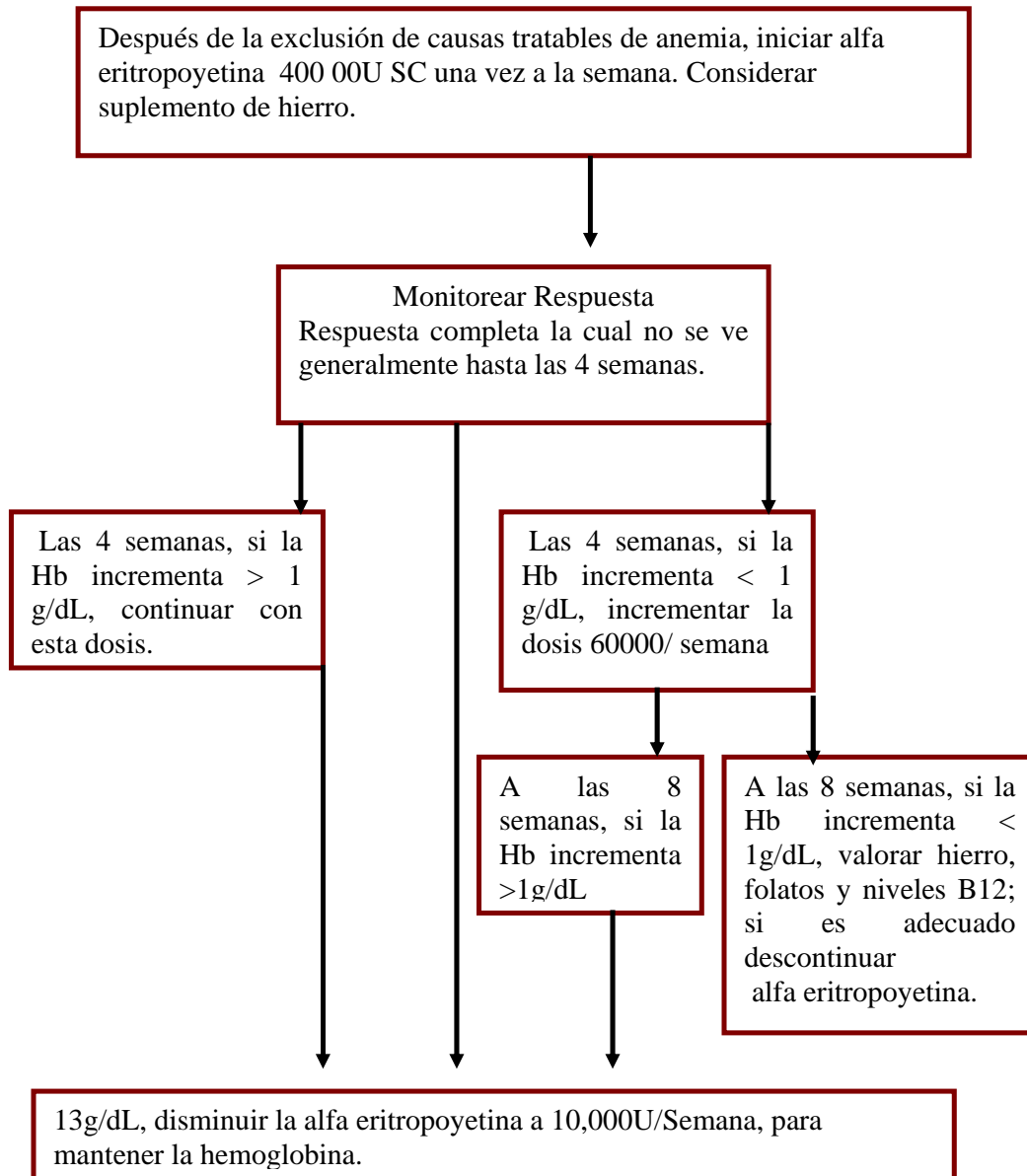


Figura 2. Lineamientos para la dosis de alfa eritropoyetina para anemia, en pacientes con infecciones HIV [4].



Si la hemoglobina es mayor de 15g/dL mantener.
Monitorear hemoglobina cada 2 a 4 semanas

Definiciones operacionales

Anemia: Disminución de la concentración normal de hemoglobina o eritrocitos, lo que trae como consecuencia una disminución en la capacidad de la sangre para transportar oxígeno los tejidos provocando hipoxia tisular. Nivel de hemoglobina menor de 12 g/dL para mujeres, y menor de 14g/dL para hombres [15].

La clasificación de la anemia de acuerdo a los índices eritrocitarios:

Macrocítica: Definida como volumen globular medio aumentado, concentración media de hemoglobina corpuscular normal o disminuida y hemoglobina corpuscular media normal o disminuida.

Normocítica normocrómica: Volumen globular medio, concentración media de Hemoglobina corpuscular y hemoglobina corpuscular media normales.

Microcítica Hipocrómica: Volumen globular medio disminuido, concentración media de hemoglobina corpuscular y hemoglobina corpuscular media disminuida.

Clasificación por concentración de hemoglobina:

Anemia severa con hemoglobina < 8g/dl para mujeres y hombres.

Anemia moderada con hemoglobina de 8 a 14 g/dl para hombres y 8 a 12 g/dL para mujeres.

Hemoglobina normal mayor de 14g/dl para hombres y 12 g/dL en mujeres [3].

Infección por VIH: El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un miembro del género *Lentivirus* de la familia *Retroviridae*, también llamado retrovirus debido a que su genoma se transcribe de ARN a ADN dentro de las células a través de la enzima viral transcriptasa reversa. Fue descubierto debido a su asociación con el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Esta entidad clínica se caracteriza por una reducción significativa en las células T CD4+ con el desarrollo de infecciones oportunistas y cáncer, lo cual es el resultado de la replicación viral persistente. La infección inicial (primoinfección) puede seguirse de un cuadro clínico agudo similar a la mononucleosis. Sus características son fiebre, linfadenopatía, sudoración, mialgias, artralgias, exantema.

Estadios Clínico:

Tabla 5. Sistema de clasificación de la infección por el VIH y amplificación de la definición de caso de SIDA en adolescentes y adultos.

	A	B	C
Estadio según la cifra de linfocitos T CD4	Infección por el VIH o LGP, asintomático aguda (primaria)	Enfermedad sintomática no A no C	Enfermedad definitiva de SIDA
> 500 cel/mcl	A1	B1	C1
200-499 cel/mcl	A2	B2	C2
< 200 cel/mcl SIDA	A3	B3	C3

Tabla 6: Enfermedades definitivas de SIDA

Candidiasis bronquial, traqueal o pulmonar	Infección diseminada o extrapulmonares por el complejo <i>Mycobacterium avium</i> o <i>Mycobacterium kansasii</i> .
Candidiasis esofágica	Infección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> de cualquier localización pulmonar o extrapulmonar
Cáncer cervical invasivo	Linfoma primario del sistema nervioso central
Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Criptococcosis extrapulmonar	Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Encefalopatía asociada con el VIH	Síndrome de emaciación progresiva asociada con el VIH
Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar	Toxoplasmosis cerebral
Infección por <i>citomegalovirus</i>	Linfoma de Burkitt entre otros.....

Infecciones oportunistas

Neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PCP): Se presenta como una disfunción pulmonar aguda. Con síntomas precoces, los afectados pueden tener opresión torácica e intolerancia al ejercicio antes de que aparezcan alteraciones radiográficas y de que la gasometría arterial revele hipoxemia.

Infección por *Toxoplasma gondii*: En la mayoría de los casos, los afectados por el VIH padecen enfermedades por toxoplasmosis debido a reactivación más que a infecciones primarias. Se manifiesta en general como una enfermedad cerebral. Se han notificado casos de retino coroiditis, neumonitis, enfermedad diseminada. Si un enfermo con recuento de linfocitos T CD4 inferior a 100 cel/mm³ presenta una lesión cerebral ocupante de espacio con afectación de la sustancia gris, el diagnóstico diferencial se realiza principalmente con la toxoplasmosis y el linfoma.

Herpes simple y virus de varicela zóster: Causa frecuente de ulceraciones genitales y peri rectales. Las lesiones de herpes zóster en un dermatoma suelen ser similares en extensión y distribución a las observadas en pacientes inmunocompetentes. Entre el 20 y 30% de los pacientes infectados por VIH tiene al menos una recidiva. Si hay afectación del alguno órgano entre los más implicados se encuentra el sistema nerviosa central, incluyendo la retina. El virus de la varicela zóster puede causar lesiones características en la retina conocida como necrosis retiniana progresiva.

Infección por *Citomegalovirus*., Confirmada por pruebas serológicas, es casi universal entre los pacientes infectados por el VIH que han adquirido la enfermedad a través del contacto homosexual. Los afectados por el VIH con recuentos de linfocitos T CD4 inferiores a 50 cel/mm³ tienen con frecuencia viremia y viruria por *Citomegalovirus*. La retinitis es la enfermedad que se observa con más frecuencia, tiene el potencial de dañar rápidamente la macula, el disco óptico y causar desprendimiento de retina, que se puede traducir en deterioro visual y finalmente ceguera. Existen síndromes potencialmente mortales causados por el *Citomegalovirus* como cuadros de esofagitis, enteritis, colitis, neumonitis y encefalitis

Justificación

Las anormalidades hematológicas están entre las manifestaciones más comunes de la infección avanzada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Afectando la calidad de vida, estado funcional, pronóstico y sobrevida. La incidencia de anemia varía de 63 a 95% [6]. También se reconoce que la anemia severa en estadios avanzados incrementa la mortalidad de estos pacientes.

La infección por el VIH puede causar anemia en diferentes formas: cambios en la producción de citoquinas con efectos subsecuentes en la hematopoyesis, disminución en la producción de eritropoyetina, infecciones oportunistas como el complejo *Mycobacterium avium* ó infección por *Parvovirus B 19*, uso de ciertos medicamentos como zidovudina, ganciclovir y trimetoprim con sulfametoxazol, y mieloptisis causada por cánceres como linfoma. Otros mecanismos, aunque no frecuentes, incluyen deficiencia de vitamina B12 y destrucción autónoma de eritrocitos.

Por lo que consideramos necesario realizar esta revisión para identificar la etiología de la anemia severa, y en base a esto iniciar tratamiento para mejorar el pronóstico de los pacientes con infección por virus de VIH en sus diferentes estadios y disminuir la mortalidad.

Planteamiento de problema

En el servicio de Infectología del Hospital General de México en la cual en su gran mayoría de los pacientes hospitalizados son portadores del virus de VIH llegando en estadios avanzado clínicamente SIDA. En los que un gran porcentaje ingresan con anemia clínica y bioquímica. En los cuales no se tiene establecido las causas probables.

Por lo que surge la siguiente interrogante:

¿En nuestro medio cuales son las causas probables de anemia severa en pacientes con infección por virus de VIH en nuestra comunidad?

¿Demostrar si la cuenta de linfocitos T CD4 esta relacionado con la anemia?

¿Que porcentaje de pacientes de queda sin identificar la etiología?

Objetivos

Objetivo general:

Identificar la etiología de anemia severa en pacientes infectados por el VIH del Hospital General de México sin tratamiento antirretroviral.

Objetivos secundarios:

Evaluar la frecuencia de las causas de anemia severa en pacientes infectados por el VIH sin tratamiento antirretroviral del Hospital General de México.

Evaluar el conteo celular CD4 con el tipo de causa si es infecciosa o neoplásica.

Evaluar las comorbilidades mas frecuentes

Material y Métodos

Criterios de inclusión:

Paciente de cualquier genero mayores de 18 años con diagnostico de infección por VIH sin tratamiento antirretroviral con diagnostico de anemia severa.

Criterios de exclusión:

Pacientes con niveles de hemoglobina mayor de 8.0 g/dL.
Paciente con tratamiento antirretroviral.
Transfusiones previas.
Menores de 18 años.

Criterios de eliminación:

Pacientes que recibieron tratamiento para anemia.

Universo de trabajo

Expedientes del archivo clínico central del Hospital General de México de pacientes con diagnóstico de infección por virus de VIH y anemia severa durante el periodo de Enero del 2007 a Enero del 2009.

Diseño Metodológico

Por interacción del investigador: Descriptivo

Por la dirección: Retrospectivo

Por los centros participantes: Unicéntrico

Programa de Trabajo

Durante los meses de Enero del 2007 a Enero del 2009, se llevo acabo la revisión de expedientes, para recolección de datos. Se revisaron expedientes de pacientes con diagnostico de Infección por virus de Inmunodeficiencia Humana y egresados con diagnostico de anemia del servicio de Infectología del Hospital General de México.

La información extraída de las historias clínicas, así como se aplico la hoja de recolección de datos que incluían las siguientes variables, edad, genero, fecha de diagnósticos de infección por VIH, último recuento de células CD4 y carga viral, infecciones oportunistas, síntomas y duración, nivel de hemoglobina con parámetros de eritrocitarios, cinética de hierro, niveles de B12 en caso de tenerse como serología para *Citomegalovirus*, *Epstein Barr*, *Parvovirus*, *Mycobacterium*, *Histoplasma capsulatum*, *Criptococcus neoformans* y reporte de Hallazgos de medula ósea . (Anexo 2)

La información fue capturada en base de datos de Microsoft Excel 2003, posteriormente en un programa de computación para Windows SPSS versión 12, 2003, donde también se realizaron análisis estadísticos utilizando pruebas paramétricas de acuerdo a la distribución de las variables

.

Análisis Estadístico

La información fue capturada en base de datos de Microsoft Excel 2003, posteriormente en un programa de computación para Windows SPSS versión 12, 2003, donde también se realizaron análisis estadísticos utilizando pruebas paramétricas de acuerdo a la distribución de las variables

Variables

Variables dependientes

Anemia
Infección por VIH

Variables independientes

Edad
Genero
Años de diagnostico de VIH
Conteo celular CD4
Cormorbilidades
Hemoglobina/ Hematocrito.
VGM
CMHbc
Reticulocitos
PCR sérico para *Citomegalovirus*
PCR sérico para *Epstein Barr*
PCR ó cultivo de médula ósea para *Mycobacterium avium intracellular*, *Mycobacterium tuberculosis*
Cultivo de aspirado de médula ósea *Histoplasma Capsulatum*
Cultivo de aspirado de médula ósea *Criptococcus neoformans*
Defunción durante la hospitalización.

13g/dL,
disminuir
la alfa
eritropoyeti
na a

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
Anexo 2

Resultados

Se identificaron 35 pacientes con anemia severa de acuerdo a los criterios de la OMS hospitalizados en el servicio de Infectología de Enero del 2007 a Abril del 2009.

El promedio de edad de los pacientes fue de 33 años (rango de 18 a 51 años) De los 35 pacientes identificados se distribuyeron 2 (5.7%) de género femenino y 33 (94.3%) género masculino. De los cuales se obtuvo un promedio de hemoglobina de 6.3 g/dL para hombres y 6.8 d/dL en mujeres.

31 (85.7%) pacientes se colocaron en el estadio de SIDA definido inmunologicamente ó con conteo celular CD4 menos de 200 cel/mcl, o por enfermedad oportunista definitiva. Y solo 4(11.4%) pacientes solo con infección por VIH (tabla I). En las personas infectadas en estadio de SIDA tuvieron niveles de hemoglobina 4 pacientes en el grupo de 8 g/dl, 14 pacientes en el grupo de 8 a 6 g/dL y finalmente 12 pacientes con hemoglobina menos de 6 g/dl.

Tabla I. Distribución de la concentración de hemoglobina, por género y estadio de la enfermedad.

Grupo	Hombres	Mujeres
Todos	n= 33 (94.3%)	n=2 (5.7%)
Promedio (g/dL)	6.3	6.8
Mediana (g/dL)	6.6	6.8
Infección por VIH no SIDA	n= 3	n=1
8 (g/dL)	1	1
8-6 (g/dL)	2	0
< 6 (g/dL)	0	0
Infección por VIH/SIDA *	n=30 (85.7%)	n=1(2.8%)
8 (g/dL)	4	0
6-8 (g/dL)	14	1
< 6 (g/dL)	12	0

*Conteo celular CD4 < 200 cel/ml, diagnóstico de enfermedad oportunista definitiva de SIDA.

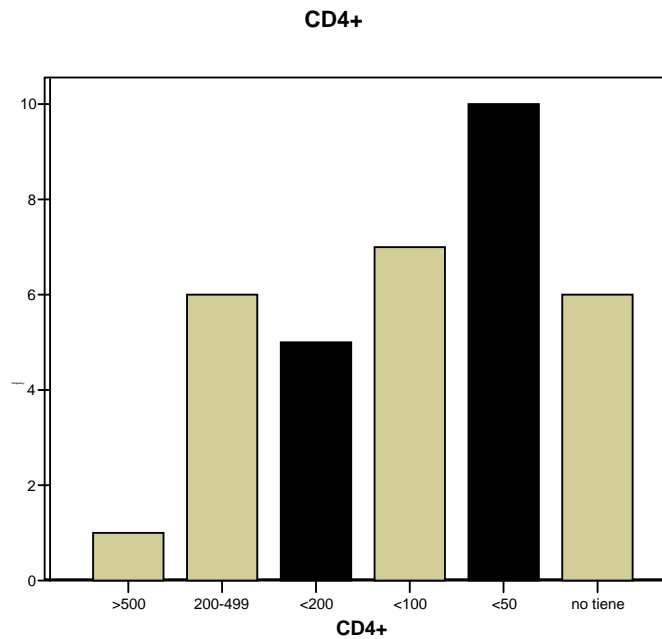
El 77.14% de los pacientes tenían anemia normocítica normocrómica con anemia de enfermedad crónica esperado en este tipo de paciente. Dos de estos pacientes se reporto en las características de la médula ósea, deficiencia de vitamina B12 y folato. El resto corresponde a 20% con anemia microcítica hipocrómica y solo 2.8% con anemia macrocítica.

Tabla II. Tipo de anemia de acuerdo a índices eritrocitarios.

Anemia Macroscítica	1 (2.8%)
Anemia normocítica, normocrómica	27 (77.14%) 2 pacientes con deficiencia de B12 y folato reportado en la médula ósea.
Anemia microcítica hipocrómica.	7 (20%)

El recuento de células CD4 estuvo disponible en 29 (82.9%) pacientes y 6 (17.1%) pacientes sin conteo celular CD4 . Con una media de 50 células/mm y un mediana de 100 células / mm (Rango de 0 a 500 células/mm).

De los 29 pacientes en los que hubo el dato de conteo de CD4, 10 (28.6%) tuvieron CD4 de menos de 50 células/mm, 7(20%) pacientes con un rango de 50 a 100 células CD4/mm, 11 (31.4%) pacientes con conteo celular CD4 mayor de 200 a 499 células y 1 (2.9%) caso con mas de 500 células/mm3. (Grafica 3).



Gráfica No.3: Gráfica correspondiente a distribución de grupos por conteo celular CD4

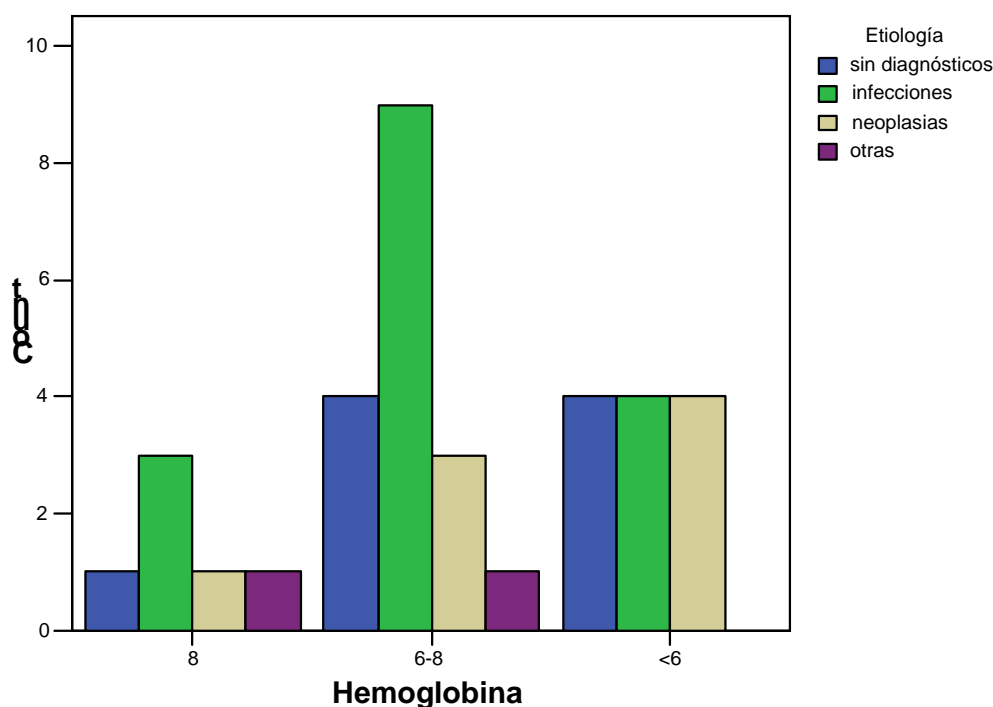
En 8 casos (22.8%) no se logró llegar al diagnóstico de la anemia. En 17 (48.6%) pacientes se identificaron causas infecciosas de las cuales en fue por *Mycobacterium tuberculosis* diseminado 10 casos (28.5%), seguido por Histoplasmosis diseminada en 5 (14.2%) pacientes, un paciente (2.9%) con *Criptococcus neoformans*, diseminado 1(2.9%) un caso con aislamiento de *Citomegalovirus* por PCR sérico.

Ocho pacientes (22.9%) la etiología fueron neoplasias de las cuales se identificaron Linfoma no Hodgkin estadio IV (Infiltración medular) en 2 pacientes, 3 pacientes con cáncer anal metastático, 1 paciente con Enfermedad de Castleman, y un paciente con Sarcoma de Kaposi intestinal y cutáneo.

En otras causas fueron 2 pacientes (5.7%) de los cuales los diagnósticos fue enfermedad autoinmune asociada a púrpura idiopática en mujeres.

Se encontró infección por *Citomegalovirus* en 6 pacientes en coinfección con pacientes con diagnóstico de Linfoma no hogdkin sistémica en estadio IV en un caso, 1 pacientes con Linfoma cerebral primario, 1 paciente Enfermedad Castleman, 2 pacientes con tuberculosis diseminada, 1 pacientes con *Criptococcus neoformans*.

Bar Chart



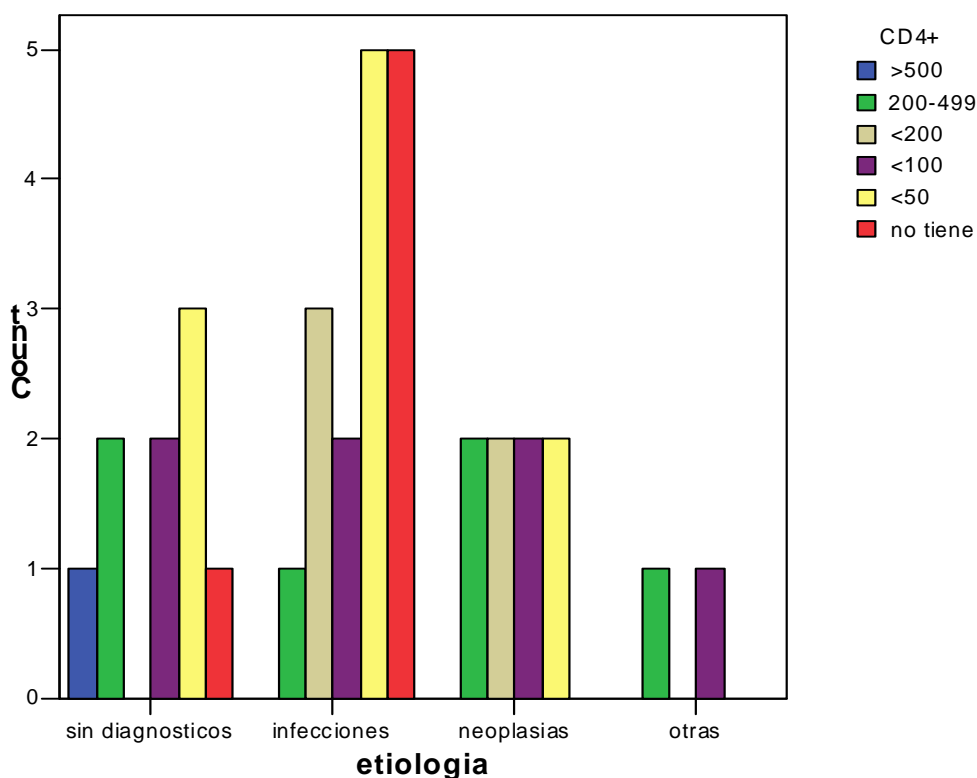
Grafica 4 .Los probables factores causales de riesgo de anemia severa estratificado en tres grupos.

De los 35 pacientes en 22.8% no se obtuvo diagnóstico.. De los 17 pacientes con causas infecciosas se distribuyeron de la siguiente manera: 1 paciente con conteo celular CD > de 200 cel/mcl, 11 pacientes con conteo celular CD4 < de 200 cel/mcl y 5 casos no contaban con conteo celular CD4.

De los 8 pacientes con causas neoplásicas 4 pacientes tuvieron conteo celular CD4 menor de 200 cel/mcl y 4 pacientes con conteo celular CD4 mayor de 200 cel/mcl. Por ultimo en las 2 pacientes mujeres su conteo celular CD4 fue una mayor de 200 cel/mc y la segunda conteo menor a 100 cel/mcl.

31.4% de los pacientes de etiología infecciosa contaban con CD4 menor s 200 cel/mcl.

Bar Chart



Gráfica No.5: Gráfica correspondiente a etiología estratificado con conteo celular CD4

La Etiología específica infecciosa en correlación con el conteo celular CD4 y coinfección con citomegalovirus (Tabla III)

De los 17 pacientes de causas infecciosas se correlaciono con el conteo celular CD4 y el cual se describe de la siguiente manera. De los 10 casos de Mycobacteriosis diseminada se encontró, siete pacientes con conteo celular CD 4 < de 200 cel/mcl, 1 paciente en el grupo de 200 a 400 CD4 y dos casos mas sin conteo celular CD4 Cabe mencionar que 2 estuvieron en coinfección con infección por citomegalovirus.

Cinco casos de Histoplasmosis diseminada de los cuales 3 no contaban con CD4 y los 2 restantes con CD4 < 50 cel/mcl. Todos ellos con defunción durante su hospitalización.

Del caso de *Criptococcus neoformans* diseminado con reporte de crecimiento en medula ósea, ganglionar, cerebral. Con conteo celular CD4 < 50 cel/mcl, además de estar en coinfección con *Citomegalovirus* diseminado.

Por ultimo infección por *Citomegalovirus* diseminado, intestinal, cerebral y medula ósea, con conteo celular de CD4 < de 50 cel/mcl.

Tabla III. Etiología infecciosa correlacionada con el conteo celular CD4.

CD4+	Mycobacteriosis diseminada	Histoplasmosis Diseminada	Criptococcus neoformans	CMV	CMV Co
<50	2	2	1	1	2
<100	2	0	0	0	1
<200	3	0	0	0	2
200-499	1	0	0	0	1
>500	0	0	0	0	0
No tiene	2	3	0	0	0
Total	10 (28.6%)	5 (14.3%)	1(2.9%)	1(2.9%)	5

El nivel de hemoglobina predominante para todas las causas infecciosas estuvo en rango de 8- 6 g/dl (tabla IV).

Tabla IV. Etiología infecciosa correlacionada con el nivel de la concentración de hemoglobina.

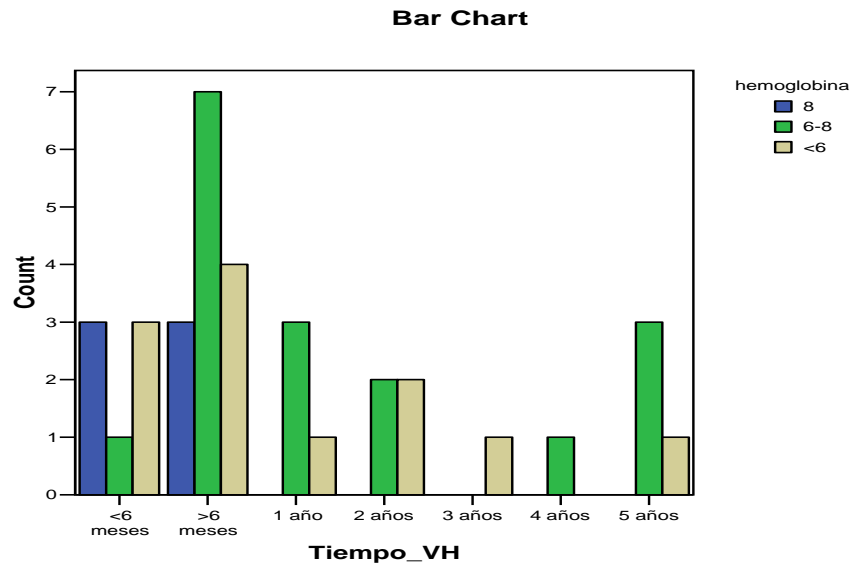
Total	Hb	Mycobacteriosis diseminada	Histoplasmosis diseminada	Criptococcus neoformans	CMV	CMV coin
4	8	2	1	0	0	1
12	8-6	5	3	0	1	3
6	6	3	1	1	0	1
	Total	10	5	1	1	5

De las comorbilidades de los 35 pacientes estratificado con el conteo celular CD4 fue muy variado siendo de las mas frecuentes en conteo celular CD4 < 50 cel Candidiasis oral, así como infección por virus herpes zoster, *Cryptosporidium Parvum*, *Blastocystis hominis*, Virus de hepatitis B, molusco contagioso, neumonía adquirida en la comunidad, sangrado de tubo digestivo. Se encontraron dos pacientes con infección por herpes virus B en pacientes con conteo celular CD mayor de 200 cel/mcl.

Tabla V. Enfermedades concomitantes en pacientes con anemia relacionada con el conteo celular CD4.

Enfermedad concomitante	CD4 < 50	CD4 <100	CD4 < 200	CD>200
Virus herpes vaginal				1
Virus herpes zoster	1			
Condilomatosis Perianal		1		2
<i>Cryptosporidium parvum</i>	1		1	
<i>Blastocystis Hominis</i>		2		1
Candidiasis oral	4		1	
Virus de hepatitis B	1			2
Enf diarreica crónica sin etiología	1	1	3	
Molusco contagioso	1		1	
NAC	1	1		
Sangrado de tubo digestivo	1	1		

El tiempo de infección por virus de VIH vario de recientemente diagnosticado menos de 6 meses en 7(20%) casos, mayores de 6 meses 14(40%) pacientes.



Grafica 6. Correspondiente al tiempo de diagnostico de VIH correlacionado con el rango de hemoglobina.

13g/dL,
disminuir
la alfa
eritropoyeti
na a

De los 35 pacientes, 16(45.7%) fallecieron durante su hospitalización de los cuales 5 (14.28%) tenían diagnóstico de *Mycobacterium tuberculosis* diseminada. 5 (14.28%) con diagnóstico de histoplasmosis diseminada sin predominar algún rango de hemoglobina solo conteo celulares CD4 menores de 50 cel/mcl. Pacientes sin diagnóstico 3 (8.5%) casos con un tiempo de diagnóstico de VIH menor de 6 meses. Los 3 pacientes restantes fue un pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodking con nivel de hemoglobina < 6 g/dl y menos de 6 meses de diagnostico de VIH. El segundo con cáncer anal con conteo nivel de hemoglobina menor a 6 d/dl, y el tercer caso con diagnóstico de sarcoma de Kaposi intestinal y cutáneo con nivel de hemoglobina < 6 g/dl y menos de 6 meses de diagnostico de VIH.

Tabla VI .Defunción durante la hospitalización, estratificado por conteo celular y tiempo de VIH

(g/dL)	CD4 < 50	CD <100	CD <200	CD >200	Sin CD4	Tiempo de Dx
<i>Mycobacterium Tuberculosis Diseminada</i> 8			D		D	<6meses (2)
8-6	D					5 años
6 Histoplasmosis Diseminada 8	D			D		3 años, > 6 meses
8-6	D				D	> 6 meses > 6 meses (2)
6	D				D(2)	1 año
Linfoma no Hodking <6	D					2 años, < 6 meses
Cáncer anal < 6 Sarcoma de Kaposi < 6	D					> 6 meses < 6meses
Sin diagnóstico 8-6 6	D					> 6 meses
			D		D	< 6meses (2)

Discusión

Los 35 pacientes admitidos al Hospital General de México de Enero del 2007 a Enero del 2009 con diagnóstico de anemia severa de acuerdo al concepto de la OMS. Se encontró una distribución de la siguiente manera en cuanto a la edad promedio de 33 años similar a la reportada en la literatura, mas no así el genero femenino que solo represento el 5.7% siendo en esta revisión predominio masculino. Esto sobre representación se debe a la mayor prevalencia de personas infectadas por virus de VIH en el género masculino.

El 77.14% de los pacientes tenían anemia normocítica normocrómica.

Los pacientes descritos en este estudio tenían una enfermedad por VIH avanzada. El 88.57% de los pacientes tenían diagnóstico de SIDA ya por enfermedad oportunista definitiva o conteo celular CD4 menor a 200 cel/mcl. Ninguno de los pacientes estaba recibiendo terapia antirretroviral.

El 48.6% de los pacientes con anemia severa de etiología infecciosas. 31.4% tenían conteo CD4 menores de 200 cel/mcl (SIDA) . 20% de estos pacientes eran por *Mycobacterium tuberculosis* 14. 2 % No contaban con conteo CD4.

Una mortalidad del 100% de los pacientes con Histoplasmosis diseminada, no se logro correlacionar con el conteo celular CD4 ya que no todos contaban con conteo este.

De los pacientes con causas neoplásicas 4 pacientes tuvieron conteo celular CD4 mayor de 200 cel/mcl y 4 pacientes con conteo celular CD4 > de 200 cel/mcl. Por ultimo en las 2 pacientes mujeres su conteo celular CD4 fue 1 mayor de 200 cel/mc y la segunda conteo celular CD4 < 100 cel/mcl. Por lo que es muy variable el conteo celular CD4.

Dentro de la etiología por causas neoplásicas pocos frecuentes se encontró la Enfermedad de Castleman desorden linfoproliferativo, en la que su etiología es desconocida pero se ha demostrado en varias publicaciones su asociación al virus herpes tipo 8 en muchas de las ocasiones se manifiesta como una enfermedad autoinmune como la anemia hemolítica con Coombs regularmente positivo[17].

Dentro de los pacientes que fallecieron durante su hospitalización los cuales fueron 16 pacientes de los cuales 8(50%) pacientes tuvieron un rango de hemoglobina menor a 6 g/dl y menos de 6 meses de diagnóstico de VIH sin predominio de alguna causa especifica.

Conclusión

Los probables factores causales de riesgo de anemia severa en pacientes infectados por el VIH son múltiples además del efecto directo del virus sobre los precusores de la hematopoyesis y varían según el conteo celular CD4. A medida que baja el conteo celular CD4 la anemia se asocia a infecciones oportunistas son mas frecuentes. Es mas frecuente en nuestro medio la infiltración de la medula ósea por microorganismos oportunistas seguido de neoplasias.

El *mycobacterium tuberculosis* continua siendo una causa frecuente en ese medio, seguido de la Histoplasmosis como causa de anemia severa que contribuyen al deterioro clínico de los pacientes.

La anemia en general es normocítica- normocrómica, con medula ósea suprimida, debido a la liberación de citoquinas durante la inflamación o infección, como se vio en un gran porcentaje en los resultados de estos pacientes. Los pacientes con valores bajos de volumen corpuscular media pueden tener deficiencia de hierro secundario a perdidas crónicas sanguíneas, como ayuda en el diagnostico diferencial ya que las implicaciones clínicas y el tratamiento de estas condiciones es diferente.

Los casos de Histoplasmosis debido muchas veces al retraso al diagnóstico por lento crecimiento en los cultivos y al avanzado estadio de la enfermedad estos pacientes tuvieron una mortalidad del 100%.

Las principales limitaciones del protocolo de estudio de aproximación diagnostica para la anemia para la clasificación tales como medición de hierro sérico, vitamina B2 y folatos, reacción en cadena de polimerasa (PCR) para Parvovirus B19 como causa muy común, PCR para citomegalovirus y Epstein barr no fueron medidos en todos lo pacientes.

Esta ampliamente aceptado que el tratamiento de la anemia debe ser dirigido a corregir la causa de la misma. Aunque las transfusiones sanguíneas pueden corregir temporalmente la anemia y disminuir los síntomas, su uso se asocia a efectos adversos como; la transmisión de otras infecciones hepatitis B y C e infección por virus de *Citomegalovirus*, sobre carga de hierro y reacciones transfusionales, la transfusión sanguínea puede alterar la función inmune. Esta reducción en la función inmune en pacientes infectados por el VIH puede acelerar la progresión de la enfermedad.

Bibliografía

- [1].-Semba D. Richard et al, Prevalence and Cumulative Incidence of and Risk Factors for Anemia in Multicenter Cohort Study of Human Immunodeficiency Virus-Infected and Uninfected Women. *Clinical Infectious Diseases* 2002,34:260-6.
- [2].-Williams, Hematología. Edición 2005. Editorial Marban. Pag 991-993.
- [3].-Lundgren D. Jens and Mocroft Amanda; Anemia and Survival in Human Immunodeficiency Virus. *Clinical Infectious Diseases* 2003;37(Suppl 4):S297-303.
- [4].-Volberding A. Paul et al; Anemia in HIV Infection: Clinical Impact and Evidence-Based Management Strategies. *Clinical Infectious Diseases* 2004,38:1454-63
- [5].-Gill Vikki et al; Human Immunodeficiency Virus Infection Impairs Hemopoiesis in Long-Term Bone Marrow Cultures: Noreversal by Nucleoside Analogues. *The Journal of Infectious Diseases* 1997; 176:1510-6.
- [6].-Sullivan S Patrick et al; Epidemiology of Anemia in Human Immunodeficiency Virus (HIV)- Infected Persons: Results From the Multistate Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Surveillance Projec. *Blood* 1998 91:301-308.
- [7].-Volberding Paul. The Impact of Anemia on Quality of Life in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *The Journal of Infectious Diseases* 2002; 185(Suppl 2)S110-4
- [8].-Coyle E, Thomas MD. Complicaciones hematológicas de la infección por VIH y del SIDA. Department of Medicine, Section of Hematology/Oncology. State University of New Cork. Clinicas de Norteamerica 1998.
- [9].-Amstrong S Wendy et al; Use of Cytokines in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients: Colony-Stimulating Factors, Erythropoietin, and Interleukin-2. *Clinical Infectious Diseases* 2001;32:766-73.
- [10].-Moore D. Richard. Human Immunodeficiency Virus Infection, Anemia and Survival. *Clinical Infectious Diseases* 1999,29:44-9
- [11].-Sullivan Patrick et al; Associations of Anemia, Treatments for Anemia, and Survival in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *The Journal of Infectious Diseases* 2002;185(Suppl 2) S138-42.
- [12].-[Henry David et al; Epoetin alfa for Treatment of Anemia in HIV-Infected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;37.1221-1227.
- [13].-Claster Susan. Biology of Anemia, Differential Diagnosis, and Treatment Options in Human Immunodeficiency Virus Infection. *The Journal of Infectious Diseases* 2002;185(Suppl 2)S105-9.
- [14].-Danòs Castro José et al; Severe anemia in hospitalized HIV positive adults in the Jackson Memorial Hospital of Miami City. *Acta Med Per* 24(1) 2007

[15].-Abkowitz L. Janis et al; Clinical Relevance of Parvovirus B 19 a Cause of Anemia in patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *The Journal of Infectious Diseases* 1997;176:269-273.

[16.-] Mitsuyasu Ronald]. *Oncological Complications of Human Immunodeficiency Virus Disease and Hematologic Consequences of Their Treatment.* *Clinical Infectious Diseases* 1999;29:35-43

[17].-Enberg G. Margarita; et al. *Caso Clínico. Anemia hemolítica autoinmune en paciente infectado por virus de inmunodeficiencia humana y enfermedad de Castleman.* *Rev Chil Infect* 2002; 19(4):231-236.

[18].-Berhane Kiros et al; *Impact of Highly Active Antiretroviral Therapy on Anemia and Relationship Between Anemia and Survival in a Large Cohort of HIV-Infected Women.* *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;37:1245-1252.

[19].- Matzkies FK, Cullen P. *Diagnosis of iron deficiency in patients infected with human immunodeficiency virus.* *Haematologica.*2000;8:871-873.

[20].-Dra. Maria Lucia Taylor: *Laboratorio de Inmunología de Hongos .Departamento de Microbiología y Parasitología.Facultad de Medicina.UNAM - Universidad Nacional Autónoma de MéxicoMéxico, D.F., 04510, México*

[21].-Richardson M.D., Warnock D.W. *Fungal infection. Diagnosis and management.* Cap. 16. *Histoplasmosis.* 1997. Blackwell Science Ltd.

[22].-Sipsas V. Nikolaos et al; *Circulating Autoantibodies to Erythropoietin are Associated with Human Immunodeficiency Virus Type 1- Related Anemia.* *The Journal of Infectious Diseases* 1999;180:2044-7.

[23].-Mildvan Donna. *Implications of Anemia in Human Immunodeficiency Virus, Cancer, and Hepatitis C Virus.* *Clinical Infectious Diseases* 2003;37(Suppl 4):S293-6

Levine M. Alexandra; *Anemia in the Setting of Cancer and Human Immunodeficiency Virus.* *Clinical Infectious Diseases* 2003;37(Suppl 4):S304-14.

Semba D. Richard. *Iron-Deficiency Anemia and the Cycle of Poverty among Human Immunodeficiency Virus Infected Women in the Inner City.* *Clinical Infectious Diseases* 2003;37(Suppl 2):S105-11

Ware J. Athol et al; *Resolution of Chronic Parvovirus B 19- Induced Anemia, by Use of Highly Active Antiretroviral Therapy, in a Patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome.* *Clinical Infectious Diseases* 2001,32 e 122-3

Jam Sara et al; *A Cross-Sectional Study of Anemia in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients in Iran.* *Arch Iranian Med* 2009, 12(2).145-150.