



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO**

**CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA**

**VIH Y SINDROME FEBRIL, EXPERIENCIA DE 12 AÑOS EN  
MIELOCULTIVOS DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**TESIS DE POSGRADO:  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
"ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA"**

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

**DR. FRANCISCO ISAI GARCIA JUAREZ**

**ASESOR:**

**DRA. MAYTE MARTINEZ VELAZQUEZ**



**ELIZABETH PEREZ CRUZ  
TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA**

**CIUDAD DE MEXICO, JULIO 2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## HOJA DE AUTORIZACION

---

DR. JAIME MELLADO ABREGO

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

---

DR. VICTOR MANUEL FLORES MENDEZ

JEFE DE POSGRADO  
HOSPITAL JUÁREZ DE MEXICO

---

DRA. ELIZABETH PEREZ CRUZ

JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

---

DRA. MAYTE MARTINEZ VELAZQUEZ

MEDICO ADSCRITO DE INFECTOLOGIA  
ASESOR DE TESIS  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

Estudio aprobado por el comité de ética e investigación del Hospital  
Juárez de México con el registro HJM 0408/18-R

## **DEDICATORIA.**

A mi madre Juliana Juárez Meza que siempre me ha apoyado, y que ante todo nunca ha dejado de confiar en mí, le dedico este trabajo el cual refleja un poco el esfuerzo que como médico uno debe realizar. Aún queda mucho camino por recorrer, pero sin duda su apoyo ha sido una pieza fundamental.

A Erika Alvarado Arana mi novia, que me aguantó en este proceso, cuando el estrés te transforma, es bueno saber que siempre existe esa persona que tiene la función de hacer que no te desvíes del camino.

A toda mi familia que a pesar de los problemas siempre hemos permanecido juntos y hemos salido adelante, que sirva pues la presente como un estímulo para continuar luchando por nuestros sueños.

A la Dra. Mayte Martínez Velázquez, que me ayudo a enfocar el tema de tesis y que además siempre tuvo la disposición de orientar y compartir sus conocimientos.

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a todas las personas que me ayudaron para poder realizar este trabajo desde la persona que me proporcionó información directa de cómo usar el SPSS (también al señor que me vendió el programa) hasta la persona que me pasó el contacto para imprimir la tesis pero en especial a las siguientes personas:

Erika Estephania Alvarado Arana

Dra. Mayte Martínez Velázquez

Dr. Ricardo Berea

Dulce Helena Sanchez Pacheco servicio social

Al Hospital Juárez de México, por haberme dado tanto en esta etapa como residente. Siempre estaré orgulloso de ser Juarista.

## Contenido

1.- ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO: .....	4
I.-Epidemiología .....	5
II.- Factores de riesgo: .....	6
III.- Patogénesis .....	6
A) Ciclo de vida del VIH y respuestas inmunitarias del huésped .....	6
B) Disfunción inmune .....	7
C) Activación inmunológica .....	7
D) Terapia antirretroviral .....	7
IV.- Síndrome de reconstitución inmune (SRI) .....	7
V.- Clasificación del VIH .....	8
VI.- Fiebre y VIH.....	9
VII.- Fiebre de origen desconocido en VIH.....	11
VIII.- Mielocultivo en VIH.....	12
2- JUSTIFICACION.....	14
3.- PREGUNTA DE INVESTIGACION:.....	15
4.- OBJETIVOS.....	16
5.- METODOLOGIA: .....	17
6.- DISEÑO DE LA INVESTIGACION. ....	18
7.- DEFINICION DE LA POBLACION.....	19
8.- DEFINICION DE VARIABLES. ....	20
9.- TECNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCION DE INFORMACION.....	21
10.- ASPECTOS ETICOS .....	22
11.-ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD.....	23
12.- ANALISIS ESTADISTICO.....	24
13.- RESULTADOS.....	25
14.- DISCUSION .....	37
15.- CONCLUSIONES .....	39
16.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	40
17.- BIBLIOGRAFÍA.....	41

-

:

# 1. ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO

## I:-Epidemiología

La prevalencia de la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) está aumentando en todo el mundo porque las personas que reciben terapia antirretroviral viven más tiempo. Las muertes globales por síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) alcanzaron 23 millones en 2005 y disminuyeron a 1.6 millones en 2012. Se estima que 9.7 millones de personas de países de bajos y medianos ingresos comenzaron la terapia antirretroviral (TARV) en 2012. Los avances en la prevención incluyen: circuncisión médica masculina, los antirretrovirales para prevenir la transmisión vertical, la TARV en personas con VIH y antirretrovirales para la profilaxis previa a la exposición.<sup>1</sup>

El VIH es uno de los principales contribuyentes a la carga mundial de morbilidad. En 2010, fue la causa principal de discapacidad en todo el mundo para personas de 30 a 44 años y la quinta causa principal para todas las edades.

El 20 de julio 2017, el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) publicó su informe anual sobre el estado de la epidemia mundial de VIH / SIDA, donde dejan de ver al SIDA como una amenaza para la salud pública. Analizando 168 países se establece que las muertes relacionadas con el SIDA han disminuido, una parte debido a la ampliación del tratamiento: se estima que más de la mitad de las personas con VIH están en tratamiento desde 2010, el número anual de nuevas infecciones ha disminuido en un 16% a alrededor de 1.8 millones en 2016, la tendencia global es a la baja.<sup>2</sup>

La idea del VIH como una enfermedad crónica ha surgido como resultado de los avances en el tratamiento en las últimas décadas.<sup>3</sup>

África tiene la mayor carga mundial de VIH (70.8%). La prevalencia mundial del VIH aumentó de 31 millones en 2002 a 35.3 millones en 2012, debido a que las personas que tomaban antirretrovirales con lo cual las personas viven más, mientras que la incidencia mundial ha disminuido de 3.3 millones en 2002, a 2.3 millones en 2012.<sup>3</sup> La reducción de la incidencia mundial de VIH se debe en gran parte a la reducción de la transmisión heterosexual.<sup>1</sup>

ONUSIDA lanzó los objetivos 90-90-90, lo cual quiere decir que para 2020, el 90% de las personas que viven con el VIH conozcan su estado serológico, el 90% de todas las personas con infección por VIH diagnosticada recibirán TARV y 90% de las personas que reciban TARV lograrán la supresión viral. A nivel mundial, más de dos tercios de las personas que viven con el VIH conocían su estado en el 2016 de los cuales el 77% estaban en tratamiento y el 82% de los que estaban en tratamiento habían suprimido las cargas virales. En 2016, alrededor de 19.5 millones de personas con VIH (53%) recibían tratamiento, frente a los 17.1 millones que lo hacían en el 2015.

Existe un progreso, con reducción a la mitad de las muertes relacionadas a SIDA en América Latina y se espera lograr el objetivo en el año 2020.<sup>2, 5</sup>

El diagnóstico tardío contrarresta los efectos del tratamiento como prevención en la población. Las mujeres continúan siendo afectadas de manera desproporcionada, la criminalización, el estigma y la discriminación actúan como barreras para que ingresen a los programas de atención.<sup>2</sup>

Entre el 2010 y 2014, más de 600 millones de personas en 122 países de ingresos bajos y medianos recibieron pruebas para detección de VIH,

y hasta el 2015 aproximadamente el 60% de las personas con VIH conocían su estado.<sup>5</sup>

ONUSIDA en el año 2016 publica que en México existen 220,000 personas con la infección y se presentaron 12,000 infecciones nuevas en el 2016 y 4200 muertes en el mismo año secundarias a la infección. Por otro lado países como Brasil reporta 830,000 personas con la infección, de los cuales 48,000 fueron infecciones nuevas en el 2016.<sup>2</sup>

Para el 2016 según cifras de ONUSIDA el número de personas que vivían con VIH a nivel mundial eran de 36.7 millones de personas, con 1.8 millones de nuevas infecciones ese mismo año, en el 2017 el número de personas que vivían con VIH y HAART (Terapia Antiretroviral de Gran Actividad) eran de 20.9 millones.<sup>2</sup>

## II.- Factores de riesgo:

El factor más importante que aumenta el riesgo de transmisión sexual del VIH-1 es el número de copias por ml de ARN del VIH-1 en plasma (carga viral), con un riesgo 2-4 veces mayor de transmisión sexual por cada logaritmo de aumento.<sup>1</sup>

La infección aguda causa cargas virales plasmáticas altas los primeros meses, se estima que la reducción de la carga viral en plasma de 0.7 log reduce la transmisión del VIH-1 en un 50%. Otros factores asociados con transmisión incluyen infecciones de transmisión sexual (úlceras genitales de cualquier causa, infección por herpes simple, y vaginosis bacteriana), embarazo, y relaciones anales receptivas. La circuncisión masculina se asocia con un riesgo reducido de transmisión sexual del VIH.<sup>1</sup>

Algunos estudios observacionales han mostrado un mayor riesgo de adquisición de VIH-1 en mujeres que usaron progestágenos inyectables de acción como método anticonceptivo, pero no con anticonceptivos orales combinados.<sup>1</sup>

Los factores conductuales que aumentan el riesgo de transmisión incluyen múltiples parejas sexuales, uso de drogas no inyectables, incluido el alcohol.<sup>1</sup>

## III.- Patogénesis

La infección por VIH inicia como infección sistémica aguda seguida por un periodo de latencia clínica que puede durar de 3 hasta 10 años, en la fase aguda puede presentar fiebre, linfadenopatía, odinofagia, pérdida de peso, diarrea, rash, mialgia, artralgia.<sup>11</sup>

Las manifestaciones en la fase de latencia clínica generalmente son anomalías hematológicas (anemia aislada, leucopenia o trombocitopenia, bicitopenia o pancitopenia), infecciones oportunistas, fiebre inexplicable o fiebre de origen desconocido y menos comúnmente ciertos tipos de neoplasias (Ver figura 1).<sup>12</sup>

### A) Ciclo de vida del VIH y respuestas inmunitarias del huésped

El objetivo principal del VIH son los linfocitos T CD4 activados; la entrada es a través de interacciones con CD4 y los correceptores de quimiocinas, CCR5 o CXCR4. Las proteínas del huésped interactúan con las proteínas del VIH o el ADN del VIH para restringir o promover la replicación del virus. La transmisión del VIH a través de las membranas mucosas generalmente se establece por un virus fundador, con el uso



de CCR5 en lugar de CXR4 para la entrada, posteriormente se da un rápido aumento en la replicación del VIH y luego una notable inducción de citocinas inflamatorias y quimiocinas. En casi todos los individuos, ocurre un agotamiento progresivo de las células T específicas del VIH, que se caracteriza por alta expresión de muerte programada en células T totales como específicas del VIH. Los anticuerpos neutralizantes surgen aproximadamente 3 meses después de la infección.<sup>1</sup>

## **B) Disfunción inmune**

La característica de la infección por VIH es la disminución progresiva de las células T CD4 debido a la reducción de la producción y al aumento de la destrucción. Las células T CD4 se eliminan por infección directa. En la infección temprana, una reducción transitoria en las células T CD4 es seguida por la recuperación a concentraciones casi normales, que luego disminuyen lentamente.<sup>1</sup>

## **C) Activación inmunológica**

La infección por VIH se caracteriza por un aumento de la activación inmunitaria. Los marcadores de inflamación residual en pacientes con VIH en terapia antirretroviral se han relacionado significativamente con la mortalidad, enfermedad cardiovascular, cáncer, enfermedades neurológicas y enfermedad hepática. La replicación del VIH a bajo nivel podría contribuir a la inflamación persistente.<sup>1</sup>

## **D) Terapia antirretroviral**

Los regímenes de terapia antirretroviral capaces de suprimir la replicación viral se desarrollaron a fines de la década de 1990 y transformaron el VIH de una enfermedad progresiva con un desenlace fatal en una enfermedad crónica, existen más de 25 medicamentos que bloquean la replicación del VIH. Los regímenes recomendados son los que sean menos tóxicos, más efectivos, y se dosifican con menos frecuencia. Los regímenes de terapia antirretroviral estándar combinan dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (emtricitabina o lamivudina, abacavir, tenofovir o zidovudina) junto con un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (efavirenz, nevirapina), un inhibidor de la proteasa (lopinavir, ritonavir, saquinavir, atazanavir) o un inhibidor de la integrasa.<sup>1</sup>

## **IV.- Síndrome de reconstitución inmune (SRI)**

También llamado síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, resulta de la restauración rápida de respuestas inmunitarias específicas de patógenos a antígenos preexistentes con desregulación inmune, ocurre después del inicio de la terapia antirretroviral. Comúnmente, los antígenos que lo desencadenan provienen de infecciones oportunistas, ejemplo: tuberculosis, meningitis criptocócica, retinitis por citomegalovirus. Tiene una incidencia de 16.1%, causa una alta morbilidad, la mortalidad es de 4.5%, excepto cuando se da por meningitis criptocócica donde alcanza hasta 20.8% de mortalidad,

ocurre cuando se inicia la terapia antirretroviral en pacientes con recuentos bajos de CD4 o poco después de iniciar el tratamiento para la infección oportunista. Las estrategias para evitarlo se basan en el inicio de la terapia antirretroviral con altos recuentos de CD4. 1

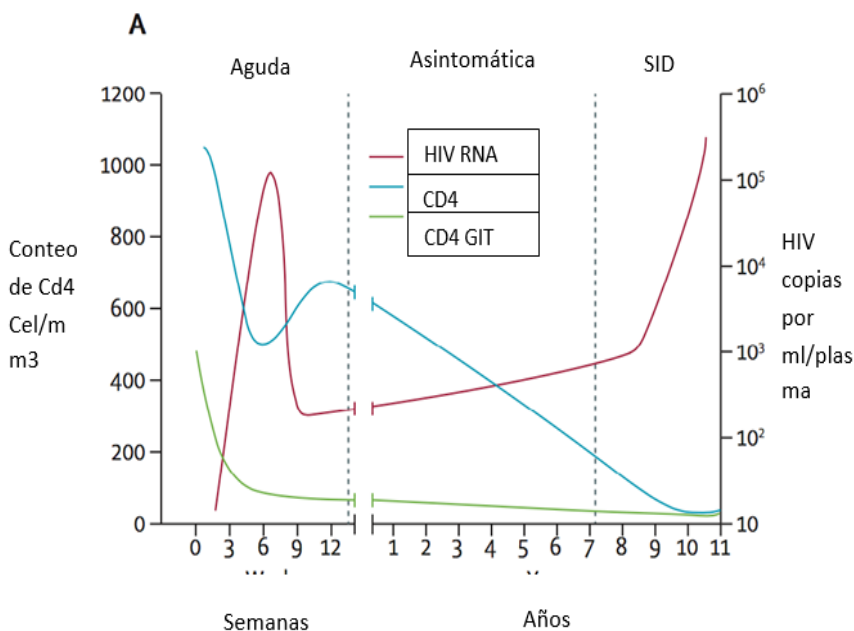


Figura 1.- Evolución natural de la enfermedad, fase aguda.<sup>1</sup>

#### V.- Clasificación del VIH

Una manera de clasificación ubica a las personas con base en las enfermedades asociadas con la infección con VIH y los recuentos de linfocitos T CD4+.

Se basa en tres niveles de recuento de los linfocitos en cuestión y en tres categorías clínicas, (Ver Tabla 1).

**Tabla 1. Clasificación de la infección por VIH y criterios de definición del SIDA para adultos y adolescentes mayores de 13 años (CDC 1993).**

Categoría Cd4	Categoría clínica		
	A	B	C
1.- ≥500/ mm <sup>3</sup>	A1	B1	C1

2.- 200-499/ mm3	A2	B2	C2
3.- < 200/ mm3	A3	B3	C3

Nota: las categorías incluidas en la zona sombreada indican SIDA

## VI.- Fiebre y VIH.

Se necesita una historia clínica y un examen físico minucioso para determinar el tipo y la gravedad de la inmunosupresión e intentar establecer un posible agente etiológico.

Los pacientes inmunosuprimidos tienen riesgo de infecciones por muchos patógenos, secundario a la falta de defensa inmunitaria a causa del virus, incluido los organismos que se observan en los huéspedes normales y en los organismos poco comunes y atípicos e incluso por tumores malignos, dependiendo del grado de inmunosupresión. Es necesaria la toma de hemocultivos previo al uso de antibióticos, se debe administrar una cobertura antimicrobiana empírica inmediata a pacientes con mayor riesgo de infección sistémica y a aquellos que muestran signos o síntomas de deterioro clínico, es posible que se requieran procedimientos invasivos para establecer el diagnóstico.<sup>4</sup>

Es importante tomar en cuenta la disfunción en la inmunidad humoral que predispone a infecciones bacterianas recurrentes, esta inmunosupresión predispone a infecciones oportunistas. Con la terapia antirretroviral combinada, el número de hospitalizaciones por infecciones oportunistas ha disminuido, pero las infecciones (neumonía bacteriana y la celulitis) siguen siendo la razón principal de la hospitalización en pacientes infectados con VIH.

La fiebre es un síntoma común en pacientes con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana en las primeras fases. La fiebre de origen desconocido es frecuente en pacientes con VIH asociada a infecciones oportunistas principalmente.

Los pacientes con VIH tienen un mayor riesgo de fiebre, el propio VIH puede causar fiebre, se da en 40-90% de los pacientes con primoinfección. El tratamiento farmacológico para la infección por VIH es una causa de reacciones febriles a medicamentos.<sup>6</sup>

La mayoría se recuperan espontáneamente y se mantiene afebril después de 2 a un máximo de 10 semanas.<sup>6</sup>

De las causas más frecuentes de fiebre en pacientes con VIH, se encuentra infecciones oportunistas de 55 a 92 % como neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, micobacterias atípicas, toxoplasmosis, y citomegalovirus.<sup>6</sup>

Infecciones por micobacterias atípicas a menudo se presentan con fiebre, síntomas constitucionales o hepatoesplenomegalia, en pacientes con CD4 inferior a 50 / mm3 principalmente. La fosfatasa alcalina aumenta en aproximadamente el 50% de los pacientes, la invasión de médula ósea puede manifestarse con pancitopenia. El cultivo de expectoración, cultivo de heces, de médula ósea o la biopsia de ganglios linfáticos, e incluso las muestras de sangre pueden ser positivos en el examen microscópico después de la tinción con PCR o después del cultivo de micobacteria.<sup>6</sup>

El cultivo y PCR de muestras de sangre (o médula ósea) tienen una sensibilidad del 90% y especificidad del 95% para la enfermedad diseminada, estas pruebas no son específicas en muestras fecales o respiratorias.<sup>6</sup>

La tuberculosis sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en países de bajos y medianos ingresos, especialmente en África. En todo el mundo, la mortalidad por tuberculosis relacionada con el VIH está disminuyendo, pero muchas personas con VIH en África mueren por tuberculosis no diagnosticada, se presenta más como enfermedad diseminada o extrapulmonar en pacientes con inmunodeficiencia avanzada.<sup>1</sup>

El tratamiento de la tuberculosis puede complicarse con fiebre, la cual puede deberse a una enfermedad activa (incluida la falla terapéutica debido a micobacterias resistentes), reacciones medicamentosas, reacciones paradójicas y síndrome de reconstitución inmune. La toxoplasmosis puede causar coriorretinitis, meningoencefalitis y neumonía en pacientes con VIH, principalmente con CD4 de menos de 100 / mm.<sup>6</sup>

Los anticuerpos IgG casi siempre están presentes. Las imágenes del cerebro son altamente sugestivas, nunca completamente específicas, el líquido cefalorraquídeo puede mostrar linfocitosis y la PCR en plasma para toxoplasma puede ser positiva, aunque la sensibilidad fue de solo el 35.3%.<sup>6</sup>

La neumonía bacteriana es más frecuente en pacientes infectados por VIH principalmente por neumococo y *Haemophilus influenzae*, el citomegalovirus (CMV) puede reactivarse en pacientes con VIH, con CD4 menor a 50 / mm<sup>3</sup>, puede presentarse como retinitis, encefalitis, neumonitis, hepatitis, colitis o como fiebre de origen desconocido. La fosfatasa alcalina pueden estar desproporcionadamente aumentadas y puede haber leucopenia y trombocitopenia, examen histopatológico es el estándar de oro.<sup>6</sup>

Otras infecciones como herpes también son más comunes y pueden acompañarse de fiebre. Estos incluyen el herpes zóster, la neumonía por varicela, el virus del herpes simple o la encefalitis por virus varicela zoster

La infección por *Cryptococcus neoformans* se presenta como meningoencefalitis o neumonía y a menudo se encuentra como infección diseminada. Otras micosis endémicas, como histoplasmosis, coccidiomicosis, también son posibles causas de fiebre en pacientes con VIH

**Enfermedades neoplásicas:** algunas neoplasias también son causa de fiebre en pacientes con VIH como Linfoma no Hodgkin, relacionado a virus de Epstein Barr, y Sarcoma de kaposi, enfermedad de Castlemans multicéntrica y Linfoma difuso primario.

**Fármacos:** De los fármacos que ocasionan fiebre son los usados como tratamiento y profilaxis de enfermedades oportunistas, antiretrovirales frecuentemente nevirapina y abacavir. Otras causas de fiebre son el abuso de alcohol, tabaquismo, uso de drogas ilícitas (anfetaminas)

La estrategia para el diagnóstico incluye búsqueda de un foco infeccioso, una evaluación del estado inmune y, el riesgo de afecciones oportunistas, laboratorios iniciales para documentar un foco o para encontrar pistas para reducir el diagnóstico diferencial. Se debe evaluar el grado de inmunodeficiencia (conteo de CD4) y el estadio clínico de la enfermedad.

## VII.- Fiebre de origen desconocido en VIH

La fiebre de origen desconocido asociada al VIH es definida por los mismos autores como "fiebre 38.3 ° C o más alta en varias ocasiones, en un paciente con una serología positiva confirmada para VIH, con una duración de fiebre de 4 semanas o más para pacientes ambulatorios, o 3 días o más para pacientes hospitalizados, con un diagnóstico incierto después de 3 días a pesar de la investigación apropiada, que incluye al menos 2 días de incubación de cultivos microbiológicos.<sup>6,9</sup>

Existen reportes de que van de 3.4% hasta un 21 % de pacientes con VIH y fiebre de origen desconocido. Es importante saber cuáles son las causas más importantes para poder realizar el abordaje diagnóstico adecuado.<sup>14</sup> (Ver tabla 2-3)

**Tabla 2 Estudio de causas relacionadas con Fiebre de Origen desconocido y VIH.<sup>6</sup>**

Estudio de causas relacionadas con Fiebre de Origen desconocido y VIH												
País	Tiempo comparado con la introducción de HAART	Episodios	TB	Mycobacterias atípicas	CMV	Leishmania	PIP	Todas las Infecciones*	Neoplasias	Otros Diagnósticos	Sin Diagnóstico	
France	Pre	57	18%	18%	9%	7%	5%	72%	7%	7%	14%	
UK	Pre	79	16%	32%	0%	0%	6%	92%	8%	4%	9%	
ESP	Pre	50	42%	14%	0%	14%	0%	82%	4%	2%	12%	
ESP	Pre	128	54%	8%	4%	18%	5%	105%	6%	0%	6%	
US	Pre: y post	70	6%	33%	11%	0%	14%	90%	9%	4%	0%	
ESP	Pre v  post	276	15%	23%	0%	17%	0%	55%	9%	13%	20%	
ESP	Post	117	50%	9%	3%	14%	3%	88%	3%	1%	8%	
US	Post	26	0%	15%	4%	0%	4%	85%	4%	12%	19%	

\*Algunas series reportan mas de un diagnóstico para 1 episodio

**Tabla 3 Disminución de la incidencia de enfermedades oportunistas asociadas.<sup>6</sup>**

Oportunistas	Periodo		
	1994-1997	1998-2002	2003-2007
Enfermedad por Citomegalovirus	33	4.7	1.8
Neumonía por <i>Pneumocystis Jiroveci</i>	29.9	7.7	3.9
<i>Mycobacterium avium complex</i>	26.9	6.2	2.5
Kaposi's sarcoma	16.4	2.9	1.2
Linfoma No Hodgkin	5.5	2.8	1.6
Infección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	5.0	1.9	0.8
Toxoplasmosis	4.1	1.3	0.5
Cryptococcosis	2.6	1.2	0.8
Tasa de infecciones por 1000 personas por año			

#### VIII.- Mielocultivo en VIH

La infección por HIV puede complicarse con infecciones oportunistas que invaden la medula ósea, dentro de las mas comunes se encuentra complejo MAC (*Mycobacterium avium complex*), *Histoplasma capsulatum*, a través del mielocultivo, con una tasa de complicaciones baja, el rendimiento puede variar dependiendo de la literatura, alcanzando un rendimiento de hasta 40%, sin embargo previo a realizar un mielocultivo existen otros métodos diagnósticos no invasivos como hemocultivos, es importante saber que el mielocultivo puede proporcionar resultados no concluyentes.<sup>10</sup> El aspirado de medula ósea y la biopsia de hueso son procedimientos necesarios en presencia de fiebre de origen desconocido especialmente en pacientes con VIH, estableciendo la causa principal de origen infeccioso y posteriormente causas hematológicas (ver tabla 4). El mielocultivo puede realizarse como estudio complementario, y cuando se sospecha de infección oportunista con afección a medula ósea o sospecha de malignidad, existen reportes de estudios de medula ósea desde 1980.<sup>9</sup>

Un estudio por P.Y. Tanaka et al, se evalúa el rendimiento del mielocultivo en pacientes con VIH y fiebre además con citopenias documentaron rendimiento de 34%, en un 26.8% se aislaron patógenos oportunistas en los mielocultivos, y se llegó al diagnóstico con el aspirado de medula ósea en 8.5%.<sup>7</sup>

El acceso a la terapia antirretroviral efectiva ha mejorado el pronóstico en estos pacientes, lo que resulta en un número creciente de pacientes infectados por VIH con menos probabilidad de ser severamente inmunocomprometidos y menos propensos a presentar condiciones oportunistas.<sup>6</sup>

En un estudio publicado por Morais, Machado, et al. 2010 se comparó el uso de mielocultivos en pacientes con VIH antes y después del uso de la terapia HAART, donde la razón principal para realizar el estudio fue la presencia de fiebre (88%), citopenias la segunda causa (51%), se analizaron 165 muestras de pacientes hospitalizados obteniendo como resultado la presencia de infecciones, linfoma o granulomas en el

mielocultivo, es decir un diagnóstico definitivo hasta en un 28%, cabe mencionar que en estos pacientes posterior a recibir HAART disminuyó al 10% el diagnóstico definitivo, y las causas infecciosas pasaron de un 16% previo a la terapia hasta un 2% posterior al uso de HAART donde la principal causa para realizar el estudio fue citopenias, el uso de mielocultivo siempre debe considerarse de forma individualizada, siempre que se hayan agotado alternativas menos invasivas. Su utilidad puede ser controvertido ya que se ha visto mejoría de la infección posterior al uso de HAART, documentando un rendimiento diagnóstico general del 19%.<sup>8</sup>

Tabla 4 Estudio de la médula ósea<sup>10, 9, 7, 8</sup>

---

**Mielocultivo:**

---

- *Mycobacterium avium complex*

---

- *Histoplasma capsulatum*

---

- *Mycobacterium tuberculosis*

---

- *Aspergillus fumigatus*

---

- *Criptococco neoformans*

---

**Estudio Histopatológico**

---

- Linfoma de Hodgkin

---

  - Linfoma no Hodgkin

---

  - Mieloma múltiple
-

## 2- JUSTIFICACION.

La fiebre en los pacientes con VIH se presenta inevitablemente en el curso de la evolución natural de la enfermedad, en la mayoría de los casos la causa desencadenante es un proceso infeccioso y el agente etiológico variara de acuerdo a la cuenta de linfocitos T CD4+ y del área geográfica. Una prueba muy importante utilizada des los años 80 es el examen de medula ósea (biopsia y cultivo de medula ósea) el cual ha reportado un rendimiento diagnostico de un 35% para causa infecciosa y en paciente que reúnen criterios para FOD el rendimiento diagnostico es de hasta el 83%, cifra que puede variar dependiendo de la bibliografía consultada.

La mayoría de estos estudios se han realizado a nivel mundial son en países en desarrollo, en América latina se reportan estudios en Venezuela, Brasil y Argentina, pero no hay estudios reportados en nuestro medio que determinen cuales son los agentes más frecuentes como causa de síndrome febril o fiebre de origen desconocido en pacientes con VIH/SIDA. Por tal motivo es necesario evaluar los estudios realizados a todo paciente que ingrese a nuestro hospital con diagnostico de VIH confirmado y síndrome febril y de esta manera conocer en nuestro medio cual es el rendimiento diagnóstico del cultivo de medula ósea y determinar cuál es el agente microbiológico aislado más frecuentemente a través de este estudio en pacientes con VIH/SIDA y síndrome febril. Si bien es un estudio que no se utiliza de primera elección, además que arroja resultados en un periodo de tiempo considerable, si resulta importante para establecer con mayor precisión los agente etiológicos mas comunes.



### 3.- PREGUNTA DE INVESTIGACION:

¿El cultivo de medula ósea en pacientes con VIH/SIDA y síndrome febril atendidos en el Hospital Juárez de Enero del 2005 a Diciembre del 2017 tiene un rendimiento diagnóstico similar al reportado a nivel mundial?.

#### 4.- OBJETIVOS.

1. "Identificar agentes microbiológicos y determinar cual es el mas frecuente a través de cultivo de medula ósea realizado en pacientes con VIH/ SIDA que ingresaron con síndrome febril en el Hospital Juárez de México de enero 2005 a diciembre 2017".

##### **Objetivos secundarios:**

- Determinar la utilidad del mielocultivo de acuerdo al aislamiento de agentes microbiológicos.
- Estratificar la frecuencia de agente microbiológicos de acuerdo al conteo de células CD4 en pacientes con SIDA y síndrome febril que se atendieron en el HJM de enero 2005 a diciembre 2017
- Determinar si el tener un aislamiento microbiológico en mielocultivo orientaría al clínico a un tratamiento empírico.
- Correlación de mielocultivos positivo con el estado clínico del paciente.

## 5.- METODOLOGIA:

El estudio se realizará en el Hospital Juárez de México en donde se tomarán al total de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA que se atendieron en el servicio de Infectología de Enero 2005 a Diciembre 2017. La muestra incluirá pacientes mayores de 18 años, reactivos para VIH, que durante su internamiento haya cursado con síndrome febril y que en su protocolo de estudio se realizó cultivo de médula ósea con reporte para anaerobios, hongos y micobacterias en los días 7, 30 y 60 respectivamente. Se excluirán pacientes con fiebre secundaria a otra causa y que no contaran con expediente clínico completo.

Para la recolección de datos se realizará un formulario donde se analizarán las siguientes variables: Sexo, edad, cuenta de linfocitos TCD4+, tiempo de diagnóstico de VIH positivo, días de fiebre, tratamiento con HAART (tratamiento antirretroviral altamente efectivo), hábitos sexuales, albumina sérica y biometría hemática completa.

## 6.- DISEÑO DE LA INVESTIGACION.

Retrospectivo; de corte, descriptivo y observacional.

## 7.- DEFINICION DE LA POBLACION.

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes del Hospital Juárez de México, con diagnóstico confirmado de infección por virus de inmunodeficiencia humana de acuerdo a los criterios de la OMS.
- Pacientes con diagnóstico de VIH y síndrome febril.
- Todos los pacientes con VIH que ingresen por síndrome febril de enero del 2005 a diciembre del 2017 al Hospital Juárez de México y que dentro de su protocolo de estudio se haya realizado un mielocultivo.

### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes con fiebre secundario a otra causa (origen tumoral, colagenopatía conocida)
- Todos los pacientes que no cumplan con los criterios de inclusión y/o por alguna razón no se cuente con el reporte de mielocultivo.
- Pacientes que no cuenta con un expediente y por tal razón no sea factible completar la información.

## 8.- DEFINICION DE VARIABLES.

### **Variable cualitativa nominal**

- Sexo

### **Variables cuantitativas discretas**

- Cuenta de linfocitos CD4
- Edad
- Tiempo de diagnóstico de VIH
- Días con fiebre
- Número de parejas sexuales

### **Variables cuantitativas continuas**

- Niveles séricos de hemoglobina
- Niveles séricos de Albumina
- Niveles séricos de leucocitos

#### 9.- TECNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCION DE INFORMACION.

El estudio se realizará en el Hospital Juárez de México enfocado a pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA atendidos en el servicio de Infectología de enero 2005 a diciembre 2017, se recolectarán datos del expediente clínico en pacientes mayores de 18 años que hayan cursado con síndrome febril y que se les haya realizado mielocultivo, excluyendo a todo paciente con expediente incompleto, o que no se lograra recabar el reporte del mielocultivo.

Se hará recolección de datos en hoja de Excel, utilizando variables como: Sexo, edad, cuenta de CD4 durante su hospitalización, tiempo de diagnóstico de VIH, días de fiebre y tratamiento con HAART (tratamiento con antirretroviral altamente efectivo), hábitos sexuales, albumina sérica, Biometría hemática completa al ingreso.

#### 10.- ASPECTOS ETICOS

Toda la información proporcionada se solicitará bajo consentimiento informado.



#### 11.-ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

El estudio no pone en peligro el estado de salud del paciente, no se realizarán procedimientos médicos.

## 12.- ANALISIS ESTADISTICO

Las variables fueron recolectadas y almacenadas en programa Excel para posteriormente ser procesada y analizada en programa estadístico SPSS versión 25 con un análisis de datos por medio de porcentajes, medidas de desviación estándar y medidas de tendencia central.

### 13.- RESULTADOS

Se logra establecer el registro de pacientes hospitalizados en el Hospital Juárez con diagnóstico confirmado de VIH, entre el periodo de enero 2012 a diciembre del 2017 ( 6 años), en base a registros internos del servicio de Infectología del Hospital Juárez de México, con una población inicial de 79 pacientes a los cuales se les realizó Mielocultivo secundario a síndrome febril y VIH durante su hospitalización, 11 expedientes clínicos no se lograron encontrar en archivo clínico del hospital, en 10 pacientes no se encontró reporte de mielocultivo, y en 7 no concordaban los datos proporcionados con los del paciente por lo que estos pacientes fueron excluidos del protocolo, quedando solo 51 pacientes que cumplían con todos los requisitos para realizar el estudio.

De los 51 expedientes analizados la edad promedio de los pacientes fue de 35.9 años (+- 1.39), con un rango de edad de 21-63 años, 90.2% (46 pacientes) tenían menos de 50 años, 9.8% (5 pacientes) tenían más de 50 años, de los cuales 42 pacientes eran del sexo masculino, y 9 pacientes eran del sexo femenino lo cual equivale a un 82.4 % y 17.6% respectivamente del total de la población estudiada. (Ver gráfica 1 y tabla 5)

**Tabla 5 Edad de la población y media de edad.**

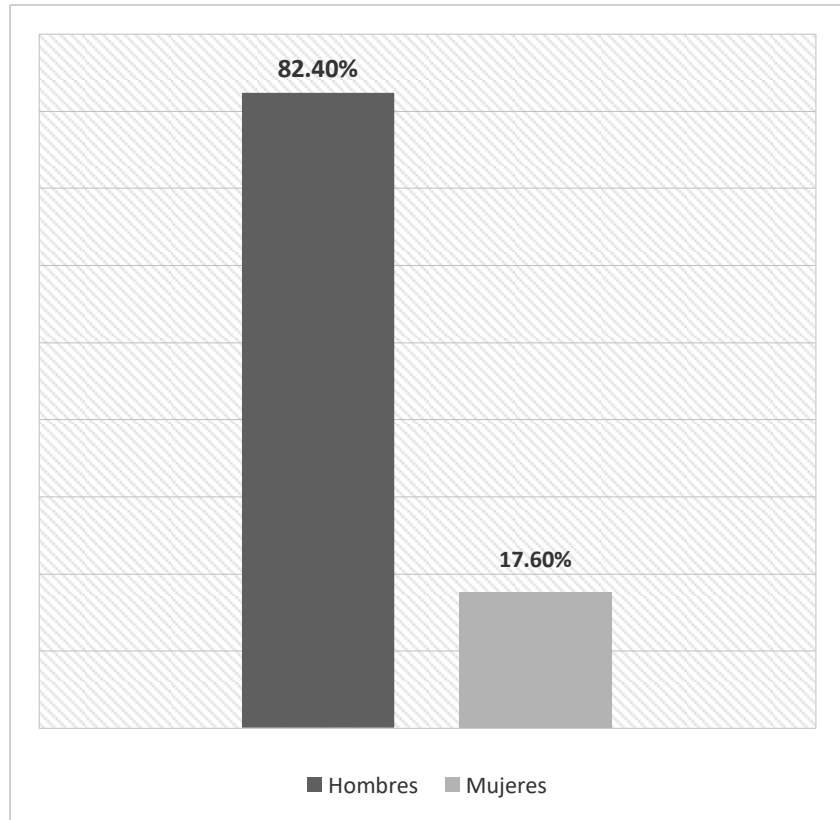
	<b>Frecuencia</b>	<b>Medias (+/-)</b>
	N (%)	
<b>Edad (años)</b>		35.9 (+/- 79.126)
<50	46(90.2)	
>50	5 (9.8)	

En base a los resultados de mielocultivos se documentó que de el 100% de los reportes positivos (21.5% del total de reportes), en 3 de ellos se aislaron bacterias (27.2%), en 2 se aislaron hongos (18.3%) y en 6 reportes se aislaron *Mycobacterias* ya sea complejo *MAC* o *Mycobacterium bovis* (54.4%), lo que equivalían al 5.9%, 3.9% y 11.7% respectivamente (Ver tabla 6)

**Tabla 6 Mielocultivos: Agente etiológico aislado y frecuencia**

<u>Aislamiento</u>	<u>Frecuencia</u> N (%)
<b>Bacterias</b>	
<i>Sin aislamiento</i>	48 (94.1)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (2)
<i>OchroAntrophi/Mycobacterium avium complex</i>	1 (2)
<u><i>Criptosporidium/isospora belli</i></u> <i>(parasitos)</i>	1 (2)
<b>Hongos</b>	
<i>Sin aislamiento</i>	49 (96.1)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1 (2)
<i>Cladosporium sp</i>	1 (2)
<b>Mycobacterias</b>	
<i>Sin aislamiento</i>	45 (88.2)
MAC ( <i>Mycobacterium avium complex</i> )	3 (5.9)
<i>Mycobacterium bovis</i>	3 (5.9)

Los pacientes con mielocultivos positivos se encontraban en edades menores de 50 años, el 18.2% (2 pacientes) eran del sexo femenino y el 81.8% eran del sexo masculino.



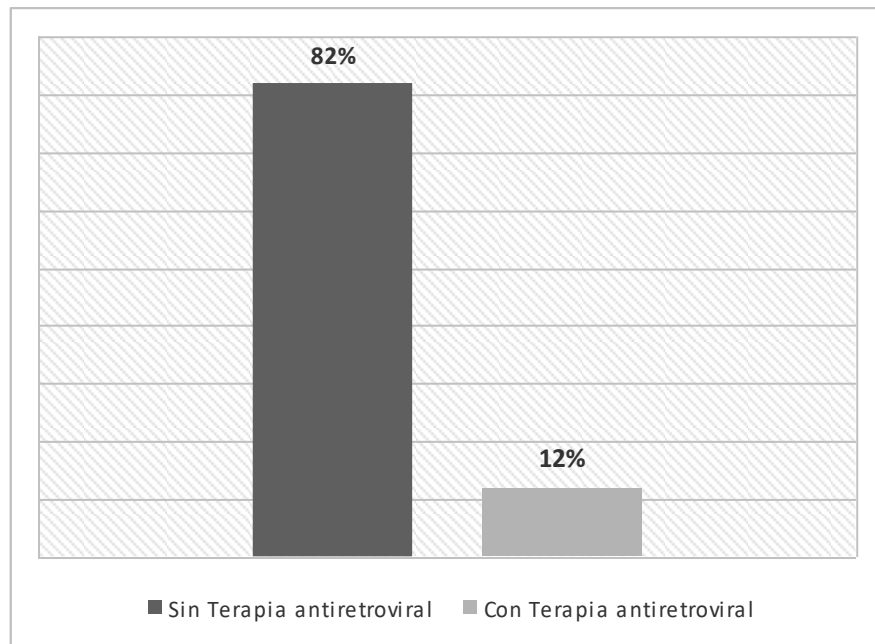
**Gráfica 1 Porcentaje (%) de hombres y mujeres del total de la población N: 51**

Tomando en cuenta el tiempo de evolución de la enfermedad es decir desde que se estableció el diagnóstico hasta documentar un aislamiento en el mielocultivo el 91.8% ( 10 pacientes) de los mielocultivos positivos tenían menos de 6 meses con diagnóstico de VIH, solo el 9.0% (1 paciente) tenía establecido el diagnóstico por más de 6 meses ( 24 meses) el cual recibía tratamiento con antirretrovirales (ATRIPLA) el resto de pacientes con mielocultivo positivo no habían reportado uso de terapia antirretroviral previamente, y tomando en cuenta toda la población el 88.2% (45 pacientes) tenían menos de 6 meses de diagnóstico, el 11.8% (6 pacientes) tenían más de 6 meses de diagnóstico. (Ver tabla 7)

Igualmente se dio importancia al uso de terapia antirretroviral, pudiendo observar que de la población total el 88.2% (45 pacientes) no recibía terapia antirretroviral, 11.8% (6 pacientes) si recibían principalmente ATRIPLA (ver tabla 7 y grafica 2)

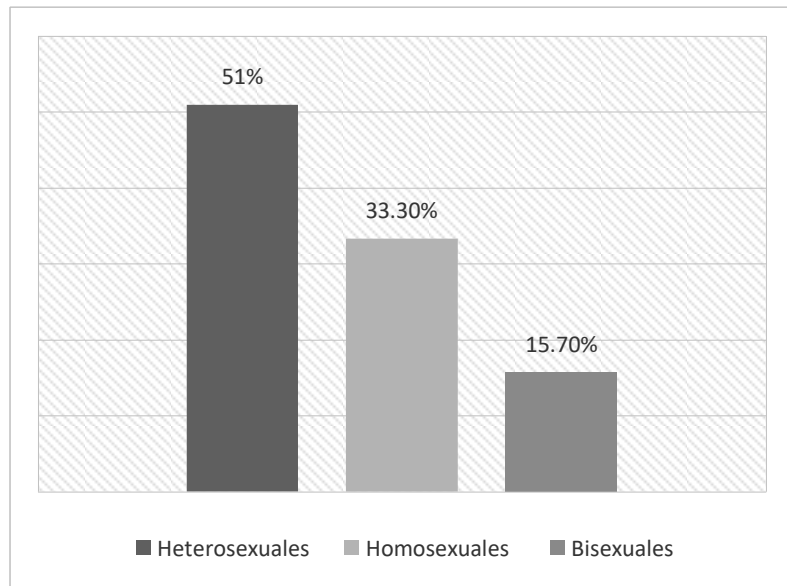
**Tabla 7** Uso de terapia HAART\* (Terapia antirretroviral de gran actividad), tiempo de diagnóstico de VIH y el número de días con fiebre.

	<u>Frecuencia</u> N (%)
<b>HAART*</b>	
Sin terapia	45 (88.2)
Con terapia	6 (11.8)
<b>Tiempo de diagnóstico</b>	
<6 meses	45 (88.2)
>6 meses	6 (11.8)
<b>Fiebre</b>	
< 15 días	37 (72.5)
>15 días	14 (27.5)



**Gráfica 2.-** Porcentaje de paciente en tratamiento antirretroviral (HAART) al ingreso.

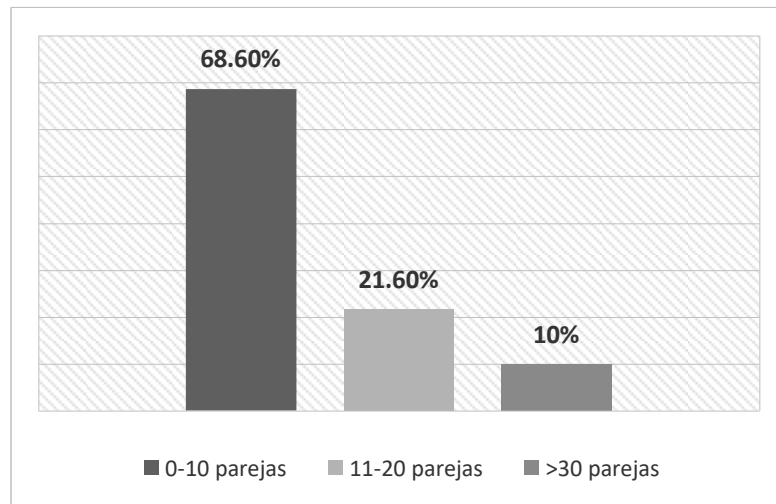
Los Hábitos sexuales mostraron que el 51% eran de tipo heterosexual, 33.3 % eran de tipo homosexual y el 15.7% eran de tipo bisexual. (Ver grafica 3)



**Gráfica 3 Hábitos sexuales (Porcentaje %) de cada paciente: homosexuales, heterosexuales, bisexuales.**



El 68.6% de los pacientes reportó haber tenido menos de 10 parejas sexuales, el 21.6 % reportó haber tenido de 11-20 parejas y solo el 10% reportó un número de parejas sexuales mayor a 30. (Ver grafica 4)

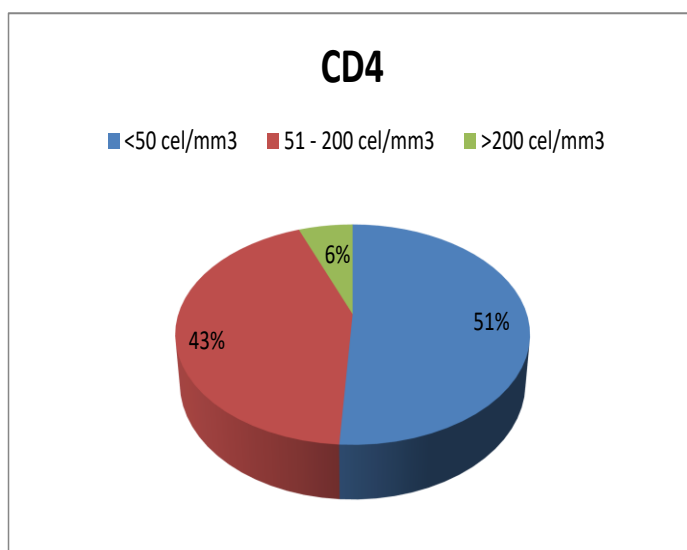


**Gráfica 4 Número de parejas sexuales reportado por cada paciente en la Historia clínica a su ingreso.**

**Del total de la población:**

Si bien el 100% de los pacientes presentó fiebre se observó que 72.5% (37 pacientes) presentaron menos de 15 días fiebre de los cuales solo en 1 paciente se documentó solo 3 días con fiebre, 27.5% (14 pacientes) presentaron más de 15 días fiebre reportando hasta 120 días fiebre en 1 paciente. (Ver tabla 7)

En cuanto a la cantidad de CD4 que reportaban al momento de su ingreso todos los pacientes, se observó que en el 51% (26 pacientes) se reportaron menos de 50 CD4, de los cuales el valor mínimo reportado fue de 6 CD4, 43% (22 pacientes) reportaron valores entre 51-200 CD4, 5.9% ( 3 pacientes) reportaron más de 200 CD4 donde el valor máximo documentado fue de 611 CD4. (Ver grafica 5)



**Grafica 5 Distribución según la cantidad de CD4 (cel/mm3) reportadas**

Es importante mencionar en los mielocultivos donde se aislaron Micobacterias, el 100% de los pacientes reportaron menos de 50 CD4, en los pacientes con aislamiento de bacterias y hongos fue variado, presentando pacientes con menos de 50 Cd4 y menos de 200 CD4 ningún paciente con más de 200 CD4 reporto algún microorganismo en el mielocultivo. (Ver tabla 8)

**Tabla 8 Aislamiento microbiológico y determinación de CD4**

<b><u>Aislamiento</u></b>	<b>CD4 &lt;50 cel/mm3 Número (%) n=26</b>	<b>CD4 50 – 200 cel/mm3 Número (%) n=22</b>	<b>CD4 &gt;200 cel/mm3 Número (%) n=3</b>
<b>Bacterias</b>			
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (3.8)	0(0)	0 (0)
<i>OchroAntrophi/Micobacterium Avium complex</i>	0 (0)	1 (3.8)	0 (0)
<u><i>Cryptosporidium parvum/isospora belli</i></u>	1 (3.8)	0 (0)	0 (0)
Sin aislamiento	24 (92.4)	21 (96.2)	3 (100)
<b>Hongos</b>			
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1 (3.8)	1 (3.8)	0 (0)
<i>Cladosporium sp</i>	0	0	0 (0)
Sin aislamiento	25 (96.2)	21 (96.2)	3 (100)
<b>Micobacterias</b>			
<i>Mycobacterium avium complex</i>	3 (50)	0 (0)	0 (0)
<i>Mycobacterium bovis</i>	3 (50)	0 (0)	0 (0)
Sin aislamiento	20 (100)	22 (100)	3 (100)

Analizando los rangos de la biometría hemática se encontró que el 74.5% de los pacientes presentaban rangos de neutrófilos normales (de 1500-7400 /ml) según los valores referidos por el laboratorio del hospital y 66.7% de los pacientes presentaban cuenta de linfocitos menor a 1000, solo el 3.9% (2 pacientes) tenían recuento de leucocitos por arriba de 13,000 /ml. Más de la mitad hasta un 66.7% (34 pacientes) tuvieron recuento leucocitario por debajo de límite inferior normal referido por el laboratorio del hospital. Los niveles de hemoglobina en el 39.2% (20 pacientes) fueron reportados por debajo de 10, del total de estos pacientes con algún grado de anemia se observó que la anemia normocítica normocrómica fue la más reportada (60%), seguida por anemia microcítica hipocrómica en el 40%. (Ver tabla 9)

La mayoría de los pacientes tenían algún grado de desnutrición a su ingreso, tomando como referencia los valores de albúmina se observó que el 88.2% (45 pacientes) reportaron niveles de albúmina por debajo del límite inferior normal reportado por el laboratorio, lo cual traduce sospecha de algún grado de desnutrición que presentaban estos pacientes, el valor mínimo reportado fue de 1.5 gr/dL no se documentaron otros parámetros nutricios. (Ver tabla 9)

**Tabla 9 Características de la población: Frecuencia por rangos.**

<u>Variable</u>	<u>Frecuencia</u> <u>N (%)</u>
<b>Hemoglobina (gr/dL)</b>	
<10	20 (39.2)
>10	31 (60.8)
<b>Albúmina (gr/dL)</b>	
<3.54	45 (88.2)
>3.54	6 (11.8)
<b>Leucocitos (miles /uL)</b>	
<4500	34 (66.7)
4500 -10000	17 (33.3)
>10000	0 (0)
<b>Plaquetas (miles/uL)</b>	
<150	21 (41.2)
150 – 450	27 (52.9)
>450	3 (5.9)
<b>Neutrófilos (miles/uL)</b>	
<1500	11 (21.6)
1500 – 7400	38 (74.5)
>7400	2 (3.9)
<b>Linfocitos (miles/uL)</b>	
<940	34 (66.7)
940 – 4800	17 (33.3)
>4800	0 (0)

Tomando en cuenta los objetivos de nuestro trabajo se realizan tablas comparativas para analizar datos ya documentados en el periodo de tiempo 2005-2011, donde con una población de 53 pacientes se documentan 27 mielocultivos positivos y aislamiento microbiológico de 28 agentes, siendo *Mycobacterium tuberculosis* el agente mas comúnmente aislado, seguido de *Histoplasma capsulatum* y *Mycobacterium bovis*, contra 11 mielocultivos positivos y un aislamiento de 11 gérmenes en el periodo del 2012- 2017 de una población de 51 pacientes, donde el germen mas común fue *Mycobacterium avium complex* y *Mycobacterium bovis*. (Ver tabla 10)

Igualmente se hace una tabla comparativa con las características generales de la población estudiada en el periodo 2005-2011 contra el periodo 2012-2017. (Ver tabla 11)

**Tabla 10** Comparación de aislamiento microbiológico en mielocultivos por ciclo de años 2005-2011/ 2012-2017 y rendimiento. <sup>16</sup>

	<b>2005/2011</b> <b>No de cultivos</b> <b>positivos (%)</b> <b>N=53</b>	<b>2012/2017</b> <b>No de cultivos</b> <b>positivos (%)</b> <b>N=51</b>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	10 (35.7)	0 (0)
<i>Histoplasma capsulatum</i>	7 (25)	0 (0)
<i>Mycobacterium Avium complex</i>	3 (10.7)	3 (5.9)
<i>Criptococcus neoformans</i>	2 (7.1)	1 (2)
<i>Geotrichum</i>	1 (3.5)	0 (0)
<i>Klebsiella spp</i>	1 (3.5)	0 (0)
<i>S epidermidis</i>	1 (3.5)	0 (0)
<i>Aerobasidium</i>	1 (3.5)	0 (0)
<i>Micrococcus spp</i>	1 (3.5)	0 (0)
<i>S aureus</i>	1 (3.5)	0 (0)
<i>Mycobacterium bovis</i>	0 (0)	3 (5.9)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0 (0)	1 (2)
<i>OchroAntrophi/Mycobacterium avium complex</i>	0 (0)	1 (2)
<i>Cryptosporidium parvum/isospora belli</i>	0 (0)	1 (2)
<i>Cladosporium sp</i>	0 (0)	1 (2)
<b>Rendimiento (%)</b>	<b>52.8</b>	<b>21.5</b>

**Tabla 11** Comparación de características de la población por ciclo de años 2005-2011/ 2012-2017. <sup>16</sup>

	<b>Ciclo 2005-2011</b>	<b>Ciclo 2012-2017</b>
Edad años (media)	34 (20-73)	35.9 (+- 79.25)
Sexo (%)		
Femenino	5 (10)	9 (17.6)
Masculino	48 (90)	42 (82.4)
Preferencia sexual (%)		
Heterosexual	22 (41.5%)	26 (51)
Bisexual	7 (13.2%)	8 (15.7)
Homosexual	24 (45.3%)	17 (33.30)
Linfocitos T CD4(miles/uL)		
Media ( rango)	53 (2-274)	83.03 (+-16.467)
Albúmina sérica (gr/dl )		
Media ( rango)	2.5 (1.1-3.6)	2.8235 (+/-0.0975)
Hemoglobina (gr/dL)		
Media (rango)	10.5 (6.7-16.3)	12.8 (+-1.148)
Numero de Mielocultivos positivos (%)	27	11
Masculino	22 (45.8%)	9 (21.4%)
Femenino	5 (100%)	2 (55.5%)

## 14.- DISCUSION

Dentro del abordaje de un paciente con VIH, es importante saber que estos pacientes son susceptibles a presentar procesos infecciosos, los cuales están estrechamente relacionados con el estado de inmunocompromiso que presentan, es decir el conteo de CD4, estado nutricional, etc.

Con la terapia antirretroviral, la incidencia de las infecciones oportunistas han descendido en los últimos años, lo cual ha impactado en la mortalidad desde el 2005 donde se ha extendido el uso de terapia antirretroviral, sin embargo la fiebre en el paciente con infección por el VIH es un síntoma frecuente. Partiendo de que se debe realizar un interrogatorio y una exploración física adecuada, siempre es importante realizar estudios complementarios que resultan útiles en este caso como: hemocultivos, biometría hemática, estudios de imagen tales como radiografía, tomografía, y otros estudios como aspirado de médula ósea, mielocultivo. Las infecciones son la causa más frecuente de fiebre de origen desconocido (80%).<sup>15,1</sup>

A nivel mundial puede variar el germen aislado en los mielocultivos, en el artículo publicado por Munter PD et al, se hace un análisis de casuísticas publicadas en países europeos como España, Reino Unido, Francia y de América Latina como Estados Unidos donde se observó que en pacientes previo a recibir tratamiento con HAART la causa de la fiebre de origen desconocido más común era Tuberculosis, y micobacterias atípicas, otras causas fueron *Mycobacterium avium complex*, *Leishmania*, *Toxoplasmosis*, *Citomegalovirus*, *Pneumocystis jiroveci*, *Criptococosis* e *Histoplasmosis* (en áreas con alta prevalencia), este reporte no varía mucho con nuestro estudio ya que en el periodo 2005-2011 el germen más frecuentemente aislado fue *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium avium complex*, sin embargo es posible que con el uso de HAART la etiología haya cambiado a través del tiempo. En el mismo estudio por Munter PD et al, establece que en pacientes con fiebre de origen desconocido y VIH los gérmenes oportunistas han ido cambiando en periodos de tiempo desde 1994 donde se establecía que la infección por *Mycobacterium tuberculosis* era 5 casos por 1000 personas por año en los Estados Unidos, la tendencia a la baja se estableció igual para *Mycobacterium avium complex*, toxoplasmosis y otros gérmenes oportunistas, lo cual se refleja en nuestro estudio en el periodo 2012-2017 donde *Mycobacterium tuberculosis* no se aisló, pero llama la atención que las micobacterias siguen siendo los gérmenes más frecuentemente aislados (*Mycobacterium bovis* y *Mycobacterium avium complex*) lo cual concuerda con literatura mundial y en general el número de mielocultivos con aislamientos de gérmenes en nuestro estudio fue mucho menor en comparación con el periodo 2005-2011.<sup>6, 15</sup>

Keiser P, Rademacher S, et al publica un rendimiento del 40% del mielocultivo en pacientes con VIH e infecciones diseminadas, el mielocultivo no es el método diagnóstico inicial en pacientes con fiebre y VIH, ya que existen otros métodos diagnósticos no invasivos que resultan más útiles, e incluso el resultado puede no ser concluyente, en el trabajo actual se documenta que en el periodo del 2005-2012 el rendimiento de 52.8% sobrepasa al reportado en la literatura y en el

periodo del 2012-2017 el rendimiento de 21.5% llega a ser inferior o incluso igualarse dependiendo de la literatura que se consulte.<sup>10</sup>

La presencia de fiebre, alteraciones hematológicas (citopenias) en pacientes con VIH generalmente son debido a infecciones oportunistas diseminadas, en el periodo estudiado (2005-2017) los pacientes reflejaban algún grado de desnutrición tomando como referencia los niveles de albúmina, de igual manera se observaron frecuentemente alteraciones hematológicas como neutropenia, linfopenia y trombocitopenia. Un estudio publicado por P.Y. Tanaka et al, se evalúa el rendimiento del mielocultivo en pacientes con VIH y fiebre además con citopenias analizando de manera retrospectiva 82 pacientes con VIH/SIDA hospitalizados con fiebre y/o citopenias documentando un rendimiento del 34%, en un 26.8% se aislaron patógenos oportunistas en los mielocultivos, y se llegó al diagnóstico con el aspirado de médula ósea en 8.5%.<sup>7</sup>

Un estudio publicado por Morais, Machado, et al. 2010 comparó el uso de mielocultivos en pacientes con VIH antes y después del uso de la terapia HAART, donde la razón principal para realizar el estudio fue la presencia de fiebre (88%), citopenias la segunda causa (51%), se analizaron 165 muestras de pacientes hospitalizados obteniendo como resultado la presencia de infecciones, linfoma o granulomas en el mielocultivo, es decir un diagnóstico definitivo hasta en un 28%, cabe mencionar que en estos pacientes posterior a recibir HAART disminuyó al 10% el diagnóstico definitivo, y las causas infecciosas pasaron de un 16% previo a la terapia hasta un 2% posterior al uso de HAART donde la principal causa para realizar el estudio fue citopenias, en nuestro estudio el 100% presentó fiebre, no esta bien documentada la causa por la cual se decidió realizar el mielocultivo, posiblemente fue la presencia de citopenias como en el estudio previamente comentado, además mas de la mitad no recibían terapia antiretroviral al momento del mielocultivo ya que tenían menos de 6 meses de diagnóstico lo cual aumenta la probabilidad de causas infecciosas. El uso del mielocultivo siempre debe considerarse de forma individualizada, siempre que se hayan agotado alternativas menos invasivas. Su utilidad puede ser controvertido ya que se ha visto mejoría de la infección posterior al uso de HAART, documentando un rendimiento diagnóstico general del 19% en este reporte.<sup>8</sup>

Es importante mencionar que muchos pacientes a los que se les tomó mielocultivo del 2012-2017 no tuvieron un reporte oficial que avalara la ausencia de germen, y probablemente este sub registro no refleje adecuadamente el rendimiento actual del mielocultivo.

En este estudio se observó que más de la mitad de los pacientes (90.2 %) tenían menos de 50 años y que del total de la población la mayoría eran del sexo masculino (82.4%), mostrando una estrecha asociación con preferencias sexuales de tipo heterosexual, se observó que no hay una relación con el número de parejas ni preferencia sexual para presentar infección.



### 15.- CONCLUSIONES

En México no existen datos actuales que reporten el rendimiento de mielocultivos en pacientes con VIH y fiebre, por lo que nosotros nos basamos en bibliografía reportada en otros países como Estados Unidos y Europa; para futuros estudios es importante tener un adecuado seguimiento y así poder establecer cifras con mayor exactitud.

Consideramos importante que se realice el estudio de mielocultivo a pacientes con VIH y fiebre sobre todo a pacientes con conteo de CD4 bajos y presencia de citopenias ya que continúa siendo un reflejo de la vulnerabilidad para gérmenes oportunistas.

#### 16.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

<b>ACTIVIDAD</b>	<b>FECHA DE INICIO</b>	<b>DURACION</b>	<b>FECHA DE TERMINO</b>
<b>Recolección de resultados de Mielocultivos</b>	<b>feb/18</b>	<b>5 días</b>	<b>20/02/18</b>
<b>Recolección de datos de expedientes clínicos</b>	<b>marzo/18</b>	<b>1 mes</b>	<b>abril/108</b>
<b>Análisis de datos</b>	<b>abril/18</b>	<b>1 mes</b>	<b>mayo/18</b>
<b>Publicación de resultados</b>	<b>mayo/18</b>	<b>1 mes</b>	<b>junio/18</b>

## 17.- BIBLIOGRAFÍA.

1. - Maartens G, Celum C, Et al, HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention, *Lancet* 2014; 384: 258–71
2. - For the UNAIDS report see [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/Global\\_AIDS\\_update\\_2017\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/Global_AIDS_update_2017_en.pdf)
3. - Deeks SG, Lewin S, et Al, The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease, *Lancet* 2013; 382: 1525–33
4. - Patel MD, David J, et al, Fever in Immunocompromised Hosts, *Emerg Med Clin N Am* 31 (2013) 1059–1071
5. - Johnson CC, Fonner V, et al, To err is human, to correct is public health: a Systematic review examining poor quality testing and misdiagnosis of HIV status, *Journal of the International AIDS Society* 2017, 20(Suppl 6):21755
- 6.-Munter PD, Peertermans We, et al, FEVER IN HIV-INFECTED PATIENTS: LESS FREQUENT BUT STILL COMPLEX , *acta clinica belgica*, 2012; 67-4
- 7.- Tanaka PY, Hadad,DJ, et al Bone marrow biopsy in the diagnoses of infectious and non-infectious causes in patients with advanced HIV infection, *Journal of Infection* (2007) 54, 362e366
- 8.- Morais JC, Machado M, et al, **Changing patterns of AIDS: impact on the indications and diagnostic yield of bone marrow biopsies**, *Braz J Infect Dis* 2010;14(4):419-421
9. - Pande A, Bhattacharya M, et al, **Diagnostic yield of bone marrow examination in HIV associated FUO in ART naïve patients**, *Journal of Infection and Public Health* (2010)
- 10.- Keiser P, Rademacher S, et al, **Utility of Bone Marrow Culture and Biopsy in the Diagnosis of Disseminated Infections in AIDS**, *American Journal of Hematology* 56:1–4 (1997)
11. - Zelota NM, Pilcher CD. Diagnosis and Management of Acute HIV infection. *Infect Dis Clin North Am*, 2007 Mar; 21 (1): 19-48, VII review
12. - Aboulafia DM, Mitsuyasu RT. Hematologic abnormalities in AIDS. *Hematol oncol Clin North Am* 1991 Apr; 5(2): 195-214. Review.
13. - Fauci A MD, Lane H MD. Enfermedades por el virus de la inmunodeficiencia humana: SIDA y procesos relacionados. En: Fauci, Anthony, Kasper Dennis, Longo Dan, Braunwald Eugene, Hauser Sthepen, Jamenson Larry y Loscalzo Joseph. Harrison principios de Medicina Interna. 19ª ed Vol 1 USA Mc Graw Hill; 2016 PP 1137-1138

14. - Hot A, Schmulewitz, et al, fever of unknow Origin in HIV/AIDS patients. *Infect Dis Clin North Am.* 2007 Dec; 21(4):1013-32, Ix. Review

15.- Pascual IP, Rubio ME, et al, Síndrome febril sin foco en paciente con infección por el VIH, *Medicine.* 2018; 12(56):3332-4

16.- Pérez M, Martínez M; (2012) Aislamiento microbiológicos en mielocultivos de pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida y síndrome febril (Tesis de posgrado). Universidad Nacional Autónoma de México.