

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

VICERRECTORÍA ACADÉMICA

CARRERA DE MEDICINA Y CIRUGÍA

**Principales causas de anemia en pacientes con VIH: Una
revisión bibliográfica de publicaciones científicas
realizadas en los últimos 5 años a nivel mundial**

Zeidy Josset Carrillo Aguilar

Dra. Juliana Esquivel Echandi

San José, Costa Rica,

Aranjuez, 2019.

Tabla de contenido

Índice de abreviaturas	6
Dedicatoria y agradecimiento	8
Resumen	1
Abstrac	2
CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN	3
Planteamiento del problema.....	3
Objetivo General.....	4
Objetivos Específicos.....	4
Justificación	5
Antecedentes Históricos.....	7
Antecedentes internacionales.....	14
Antecedentes nacionales	18
CAPITULO 2: MARCO REFERENCIAL.....	20
Epidemiología.....	20
Definición	24
Anemia en el paciente con VIH	27
Eritropoyesis	27
Definición de anemia	28
Rangos de hemoglobina y hematocrito	29
Causas de anemia en el paciente con VIH.	30
Anemia inflamatoria crónica.....	32
Anemia secundaria al tratamiento farmacológico	35
Anemia secundaria a infecciones oportunistas.....	37
Infección por bacterias y hongos.....	37
Infecciones virales.	42
Anemia por trastornos malignos y linfoproliferativos.....	44
Anemia por deficiencias nutricionales	46
Anemia secundaria a la infección por el virus del VIH.....	47

Tratamiento de la anemia en pacientes con infección por el VIH/ SIDA.	50
I - Uso del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).....	51
Efecto de los antirretrovirales sobre la anemia	55
II- Uso del hierro IV	56
IV: Uso de la eritropoyetina.....	57
IV. Uso de transfusiones.....	58
CAPITULO 3. MARCO METODOLOGICO.....	60
Fuentes de información.....	61
CAPITULO IV: ANALISIS Y RESULTADOS	69
Anemia en el paciente con VIH a nivel mundial.....	69
Factores patogénicos que predisponen a la anemia en el paciente con VIH.	73
Mecanismos fisiopatológicos implicados en la anemia del paciente con VIH/SIDA.	84
Impacto sobre la mortalidad.....	90
Relación de la anemia con el tratamiento antiretroviral	93
CAPITULO V .CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	105
Conclusión	105
Recomendaciones	108
Referencias.....	110

Tablas

Tabla 1. Principales causas de anemia en el paciente con VIH.....	31
Tabla 2. Enfermedades asociadas al desarrollo de anemias de inflamación	34
Tabla 3 . Porcentaje de anemia descrito en cada estudio	72
Tabla 4. Descripción de los participantes del estudio	75
Tabla 6. Principales fármacos asociados a la anemia en el paciente con VIH	95
Tabla 7. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes VIH positivos atendidos Hospital de Gondar.	97
Tabla 8. Parámetros hematológicos antes y después de iniciar la terapia antirretroviral.	98

Figuras

Figura 1. Fisiopatología de anemias de inflamación.....	35
Figura 2. Incidencia de anemia según el régimen de tratamiento utilizado.	102

Gráficos

<i>Grafico1. Prevalencia de la anemia según nivel de CD4</i>	<i>70</i>
<i>Grafico 2. Porcentaje de anemia por sexo y tiempo de inicio de la terapia antirretroviral.</i>	<i>73</i>
<i>Grafico 3. Riesgo de anemia acorde al índice de masa corporal</i>	<i>80</i>
<i>Grafico 5. Curva de supervivencia en los pacientes con VIH con y sin anemia</i>	<i>91</i>

Índice de abreviaturas

AIC: Anemia inflamatoria crónica

AZT: Azatriopina

BFU-E: Células formadoras de colonias

CBC: Recuento hemático completo

CD14: Cúmulo de diferenciación 14

CD34: Cúmulo de diferenciación 34

CERA: Activador del receptor de eritropoyetina

CMV: Citomegalovirus

D4T: Estavudina

DM: Diabetes mellitus

EFV: Efavirenz

EPO: Eritropoyetina

HB: Hemoglobina

HCT: Hematocrito

HIVAN: Nefropatía asociada al VIH

HTA: Hipertensión arterial

HTLV-I/II: Virus linfotrópico de células T humano Tipo I y II

IL-1: Interleucina 1

IL-6: Interleucina 6

IL: Interleucina

IMITA: Inmunomodulación Inducida por Transfusión de sangre Alogénica

LAV: Virus asociado a linfadenopatía

MCMP: Células progenitoras mieloides comunes

MDH: Departamento de Salud de Minnesota

N Engl J Med: The New England Journal of Medicine

NVP: Nevirapina

OIT: Organización Internacional de Trabajo

OMS: Organización mundial de la salud

ONUSIDA: El Programa Conjunto de Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA

RBC: Recuento hemático completo

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

TAR: Tratamiento antirretroviral

TARGA: Terapia antirretroviral de gran actividad

TB: Tuberculosis

TNF: Factor de necrosis tumoral

TRIM47 : Inmunosimulación relacionada con la transfusión

UNAIDS: Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA

VCM: Volumen corpuscular medio

VHC: Virus de la hepatitis C

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

ZDV: Zidovudina

Dedicatoria y agradecimiento

A Dios por haberme dado salud, capacidad y fortaleza para poder alcanzar mis objetivos y concluir esta etapa.

A mi madre y mi padre por ser los mejores padres del mundo, por sus buenos consejos, porque siempre me motivaron a luchar por mis sueños, me enseñaron el valor de las pequeñas cosas y por todo su esfuerzo para formarme como una persona de bien. A mi padre gracias por el amor, cariño y paciencia brindada y especialmente por el apoyo incondicional estos años, a mi madre porque aunque ya hace muchos años no esta conmigo, se que me cuida y guía desde el cielo.

A mis hermanos, familiares y amigos por toda la ayuda y apoyo brindado.

A todos los educadores que formaron parte de mi formación por todos los valores y conocimiento transmitidos.

Resumen

El presente estudio tiene por objetivo hacer una revisión bibliográfica de artículos científicos publicados en los últimos 5 años a nivel mundial , con el propósito de hacer un enfoque en los principales factores que conlleva el desarrollo de anemia como complicación en el paciente con VIH, cuya finalidad se encuentra dirigida a ampliar tres aspectos principales; primeramente se pretende identificar las principales causas de anemia en estos pacientes con el propósito de poner en practica la medicina preventiva así como un abordaje más dirigido en el control de estos pacientes. Además, se tiene como fin describir con base en estudios científicos publicados el porcentaje de incidencia en las diferentes regiones del mundo y la relación que tiene la terapia antirretroviral como factor protector para la anemia en el paciente con VIH, así como la relación de la anemia con el porcentaje de mortalidad.

Para dicha investigación se incluyeron artículos que describen estudios realizados en diferentes regiones del mundo, donde se identificaron los factores más frecuentes en este tipo de pacientes, el porcentaje de incidencia y la relación con la terapia antirretroviral.

Los datos obtenidos en esta revisión bibliográfica demostraron que la anemia en el paciente con VIH es de etiología multifactorial, no se puede definir un rango de porcentaje de incidencia de la anemia porque todos los estudios incluidos analizan parámetros diferentes. Además se demostró que la terapia antirretroviral tiene un impacto positivo sobre estos pacientes, por otra parte se logró corroborar que la anemia aumenta el riesgo de mortalidad en los pacientes que la padecen y no reciben tratamiento antirretroviral.

Como principal conclusión se obtuvo que la anemia en el paciente con VIH es de origen multifactorial, incrementado por los factores de riesgo no modificables de cada paciente, así como por los factores ambientales que predisponen al desarrollo de la anemia. Con base en esto la identificación de causas y factores de riesgo que aumentan el riesgo de desarrollar anemia resulta clave en el manejo del paciente con VIH.

Abstrac

The present study aims to make a literature review of scientific articles published in the last 5 years worldwide, with the purpose of focusing on the main factors that lead to the development of anemia as a complication in the patient with HIV / AIDS, whose purpose is aimed at expanding three main aspects; Firstly, it is important to identify the main causes of anemia in these patients with the purpose of implementing preventive medicine as well as a more targeted approach in the control of these patients. In addition, the aim is to describe, based on published scientific studies, the percentage of incidence in different regions of the world and the relationship that antiretroviral therapy has as a protective factor for anemia in patients with HIV.

For this research, articles describing studies conducted in different regions of the world were included, where the most frequent factors in this type of patients were identified, the percentage of incidence and the relationship with antiretroviral therapy.

The data obtained in this literature review showed that anemia in the HIV patient is of multifactorial etiology, it is not possible to define a percentage range of incidence of anemia because all the included studies analyze different parameters. It was also shown that antiretroviral therapy has a positive impact on these patients, on the other hand it was confirmed that anemia increases the risk of mortality in patients who suffer from it and do not receive antiretroviral treatment.

The main conclusion was that the anemia in the HIV patient is of multifactorial origin, increased by the non-modifiable risk factors of each patient, as well as by the environmental factors that predispose to the development of anemia. Based on this, the identification of causes and risk factors that increase the risk of developing anemia is key in the management of patients with HIV.

CAPITULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

El VIH continúa siendo uno de los mayores problemas para la salud pública mundial, se ha cobrado ya más de 35 millones de vidas, y se estima que un alto porcentaje de personas viven con la enfermedad, esta enfermedad por su capacidad de debilitar el sistema inmune es responsable de muchas complicaciones a nivel sistémico.

La anemia es la anormalidad hematológica más frecuente en los pacientes VIH independientemente del estadio de la enfermedad , está correlacionada con un incremento de la mortalidad, siendo un factor independiente del recuento de los CD4 y de la carga viral.

Se presenta el inconveniente de que la anemia se desarrolla en pacientes que no reciben tratamiento antirretroviral, pero también en pacientes que reciben terapia antirretroviral, en relación a esto una de las causas más estudiadas de anemia en el paciente con VIH, es la anemia secundaria al tratamiento antirretroviral , no obstante los estudios científicos han demostrado que la corrección de la anemia está relacionada con la reducción de la mortalidad en comparación con pacientes con similar inmunología y parámetros virológicos que no han sido tratados para su anemia.

Por otra parte se puede observar como el porcentaje de incidencia varia de acuerdo a los parámetros analizados en cada uno de los estudios y las características de la población incluida en cada estudio , sin embargo hay factores que estadísticamente se encuentran presentes en la mayoría de los pacientes que desarrollan anemia.

Es preciso conocer las principales causas de anemia en los pacientes con VIH con el objetivo de poner en practica la medicina preventiva. Después de realizar una revisión bibliográfica exhaustiva se encontró que a nivel nacional hay deficiencia informativa en este tipo de estudios, sin embargo, hay una gran variedad de artículos publicados internacionalmente los cuales se pueden utilizar como fuente informativa.

Por todo lo anteriormente descrito se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son las principales causas de anemia en los pacientes con VIH, en los últimos 5 años de acuerdo con la bibliografía publicada ?

Objetivo General

- Analizar los hallazgos sobre las principales causas de anemia en pacientes con VIH a través de la búsqueda bibliográfica reciente.

Objetivos Específicos

- Revisar la incidencia de la anemia en pacientes con el VIH según evidencia científica publicada a nivel mundial en los últimos 5 años.
- Establecer la relación de la terapia antirretroviral con la anemia en el paciente con VIH.
- Demostrar el impacto de la anemia con el porcentaje de mortalidad en el paciente con VIH de acuerdo a estudios científicos recientes.

Justificación

A pesar del esfuerzo de muchas entidades por brindar educación acerca de métodos preventivos, el número de casos nuevos de VIH sigue en aumento. Aún no hay un tratamiento establecido para eliminar el virus , pero si esta disponible la terapia antirretroviral que impide la reproducción del virus , por tanto disminuye la aparición de comorbilidades y los pacientes tienen una mejor calidad de vida, así como aumento en la expectativa de vida.

Esta investigación pretende realizar una revisión de artículos científicos publicados los últimos cinco años con el objetivo de hacer un análisis comparativo donde se pueda investigar acerca de las principales causas de anemia en el paciente con VIH y lo que conlleva el desarrollo de la anemia concomitantemente.

Las anomalías hematológicas son una de las complicaciones más importantes en los pacientes infectados por el VIH. La anemia es la manifestación hematológica más común independientemente del estadio de la enfermedad, se han descrito varios mecanismos fisiopatológicos por los cuales el virus de la inmunodeficiencia humana afecta las células hemáticas, los cuales aún no están bien establecidos. Hay diferentes factores que con frecuencia se encuentran presentes en estos pacientes, los cuales es importante tener en cuenta al momento de evaluar un paciente con VIH.

El tratamiento de un paciente con VIH implica un manejo integral, es decir, debe ir dirigido a detener la replicación viral, pero también se debe tratar las patologías que se desarrollan concomitantemente, tanto desde el paciente que ya las ha desarrollado previo al inicio del tratamiento antirretroviral como aquellos que la desarrollan posteriormente.

Se han realizado muchos estudios que tienen como finalidad definir el papel del tratamiento antirretroviral en la anemia como complicación en el paciente con VIH , para definir si es de carácter protector o resolutivo o si al contrario figura como factor coadyuvante, sin embargo esto varía de acuerdo al fármaco empleado y a las características del paciente, en relación a esto radica la importancia de tomar en cuenta todos los factores

asociados al desarrollo de la anemia para definir cual es el mejor manejo para cada paciente.

Cuando se logran reconocer los factores de riesgo asociados al desarrollo de la anemia en el paciente con VIH, resulta mas fácil identificar los pacientes que tienen mayor posibilidad de desarrollar esta complicación y se puede brindar un tratamiento dirigido a corregir la causa.

Esta investigación busca hacer un aporte a la literatura médica costarricense para que el personal médico pueda obtener el beneficio, puesto que hay deficiencia de material informativo del tema propiamente dicho. Así también se le pueda brindar a los pacientes un mejor control de acuerdo a un conocimiento medico bien establecido.

Antecedentes Históricos

En su artículo Historia y teorías de la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana (2009) Miranda y Nápoles hacen referencia al descubrimiento del VIH:

A finales de 1970 empezaron a detectarse casos esporádicos de una rara enfermedad, todos ellos con un denominador común: infección por *Cándida albicans* en la boca y el esófago, acompañada de erupciones cutáneas en distintas partes del cuerpo que correspondían a una forma agresiva de sarcoma de Kaposi, neumonía por *Pneumocystis carinii* y en algunos casos, daños neurológicos y una supresión del sistema inmunitario inexplicable. Estos casos aparecieron en lugares tan distantes como Portugal, Haití, Francia y Estados Unidos, pero no se tuvieron en cuenta (párr. 2)

Desde los inicios de su aparición el VIH se manifestó con hallazgos compatibles a un cuadro de inmunosupresión , sin embargo al tratarse de una entidad desconocida no se realizaron estudios.

Así mismo estos autores mencionan que una década después se habló oficialmente de una nueva enfermedad, el 5 de junio de 1981 cuando Gottlieb, Siegal y Masur, de la Facultad de Medicina de la Universidad de California, publicaron en el reporte semanal de morbilidad y mortalidad del Centro para el Control de Enfermedades de Atlanta, este informe incluyó 5 casos de jóvenes homosexuales estudiados en 3 hospitales diferentes de Los Ángeles, que presentaban neumonía por *Pneumocystis carinii*. El sistema inmunológico de estos jóvenes estaba debilitado o casi desaparecido y no había ninguna razón que lo justificara (párr. .3)

En el The New England Journal of Medicine (N Engl J Med) del 10 de diciembre de 1981 , M Gottlieb y H Masur de New York, publicaron los hallazgos de esta nueva entidad que denominaron separadamente “una nueva inmunodeficiencia adquirida o una manifestación inicial de una disfunción inmune celular” dados los hallazgos de las pruebas de función de la respuesta inmunológica en sus pacientes como eran linfopenia de células T, inversión en la relación de células T cooperadoras sobre células T supresoras, anergia

cutánea a diversos antígenos, ausencia de una respuesta proliferativas de los linfocitos a diversos antígenos, concentraciones normales o altas de inmunoglobulinas y función normal de los neutrófilos y del complemento (Boza, 2015.p.50)

Respecto al descubrimiento de esta patología se menciona que en Estados Unidos, en el Instituto Nacional del Cáncer, estableció un laboratorio dedicado al estudio de los retrovirus y virus relacionados a tumores(Laboratory of Tumor Cell Biology), liderado por muchos años por el Dr. Robert Gallo y visitado por gran cantidad de investigadores de todo el mundo, en donde se realizaron trabajos pioneros que aclararon el papel de algunos virus en la génesis de tumores y en otras patologías humanas, identificándose retrovirus como HTLV-I y II, virus linfotróficos de células T humanas (VLTH) o anteriormente llamados virus asociados a leucemia de células T Humanas (Boza, 2015, p.50)

Estos virus tienen la capacidad de interactuar con las células T humanas induciendo un tipo de tumor y diversos grados de inmunosupresión al paciente.

En 1982 se le denominó SIDA o Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida; sin embargo su etiología no se aclaró hasta 1983 cuando un grupo de científicos franceses liderados por Françoise Barré-Sinoussi y Luc Montagnier del Instituto Pasteur de París lograron aislar e identificar un retrovirus en un hombre homosexual con linfadenopatía crónica, al que denominaron LAV o virus asociado a la linfadenopatía, un nuevo retrovirus, pero a diferencia del grupo de Robert Gallo, quienes también aislaron de pacientes con este síndrome un virus, no lo consideraron perteneciente a los VLTH (Boza, 2015.p.50)

Posteriormente se demostró esta entidad clínica en diversas poblaciones y con el desarrollo de la prueba serológica ELISA en 1985, se puso de manifiesto que era una pandemia.

Una gran discusión se planteó sobre quiénes habían sido los primeros en identificar este agente y se concluyó que el virus estudiado por el grupo de Gallo et al era el mismo que el aislado en Francia, habiendo este contaminado los cultivos celulares en Estados Unidos como parte del trasiego de muestras; de tal forma que no era un VLTH sino un nuevo retrovirus como habían planteado los investigadores franceses desde un inicio y que

a partir de 1984 se denominó VIH o virus de la inmunodeficiencia humana (Boza, 2015.p.50)

En 2008 les fue concedido el premio Nobel en Fisiología y Medicina a F Barré-Sinoussi y L Montagnier por ese descubrimiento.

Respecto a las patologías asociadas del VIH Miranda y et al (2009) , destacan lo siguiente:

Una recopilación de los casos diagnosticados desde 1978 a julio de 1981 por el doctor Spira, en varones homosexuales de California y Nueva York, reveló la cifra de 15 casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* y 26 casos de sarcoma de Kaposi. Algunos pacientes presentaban linfadenopatía generalizada precediendo el desarrollo de estas manifestaciones infecciosas. Otras enfermedades comenzaron a aparecer de forma inexplicable: linfadenopatía crónica y linfoma no hodkiniano indiferenciado y difuso, todos los casos descritos presentaban una característica común: un importante deterioro del sistema inmunitario. (párr. 4)

El *pneumocystis carinni* es un hongo oportunista que produce neumonía en pacientes con inmunosupresión así mismo el sarcoma de Kaposi es un tumor mesenquimatoso que involucra los vasos sanguíneos y linfáticos, originado por el herpesvirus humano 8, este fue conocido como una de las enfermedades definatorias del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) desde la década de 1980.

Siguiendo con este estudio después de dicha recopilación se implanta un sistema de vigilancia en los Estados Unidos para la detección de nuevos casos y en septiembre de 1982 se establece por el Centro de Control de Enfermedades los criterios diagnósticos y la definición de la enfermedad (párr. 5)

El hecho de que hubieran sido hombres homosexuales los primeros casos reportados de la enfermedad en los Estados Unidos, a pesar de que ya se habían identificado casos entre mujeres, niños y la población heterosexual, llevó a pensar que el estilo de vida homosexual se relacionaba directamente con la enfermedad. Es por eso que la primera denominación que se le da a esta es «Gay Cáncer», o «síndrome Gay»; también se

le llamó «Peste Rosa», «Peste Gay», posteriormente la rebautizaron inmunodeficiencia relacionada a homosexuales (Miranda et al (2009) parr.6)

Esta idea se fue desechando al observarse un aumento en la incidencia en otros grupos poblacionales, surgieron nuevas infecciones en personas que habían recibido transfusiones sanguíneas y en personas que compartían agujas hipodérmicas, así como ciudadanos de origen Haitiano que no eran homosexuales, ni drogadictos y tampoco habían recibido transfusiones sanguíneas. Por esta razón se le empezó a llamar la enfermedad de las cuatro H: Homosexuales, hemofílicos, heroinómanos y Haitianos. Después se comprobó que se trataba de una enfermedad de contagio aleatorio sin limitación de razas o nacionalidades. (Miranda et al,2009, parr.7)

Como señalan estos autores debido al hallazgo de una enfermedad desconocida a nivel mundial surgieron varias teorías sobre su posible etiología.

Una de las teorías más discutidas plantea que el VIH proviene de monos cazados por los seres humanos y que se transmitió al hombre a principios del siglo pasado. La misma se basa en el emparentamiento de algunas cepas del virus de la inmunodeficiencia Simia (VIS) y el VIH. Las cepas del VIH-1 son muy parecidas a las del VIS del chimpancé, con una homología de secuencias de alrededor del 84 %; mientras que el VIH-2 está emparentado con el VIS del Sooti mangabey y el VIS_{mac} del Macaco, con homologías del 82-89 % y 82-86 % respectivamente. Así, a través de la caza de monos como alimento y la inyección de su sangre al hombre en ciertas tribus, en busca de rejuvenecimiento, se pudo adquirir la enfermedad. Una vez infectado un hombre en alguna región del bosque africano, su paso al mundo urbano y su difusión se explicaría a través de los fenómenos demográficos y sociales que tuvieron lugar en ese continente (parr.12)

Esta teoría nació en 1983, cuando una estudiante de postgrado, Patricia Kanki, mientras realizaba sus estudios en el Centro de Investigación de Primates en Boston, empezó a observar la muerte de varios macacos procedentes de Asia debido a una rara enfermedad, la cual les producía una profunda inmunosupresión con conteos bajos de linfocitos T CD4+ y se asociaba diarrea y otras enfermedades oportunistas. El Dr. Essex

fue informado de estos hallazgos y con las técnicas usuales para el estudio de estos virus, identificaron un nuevo retrovirus en la sangre de esos monos, el cual no producía enfermedad en monos africanos.

En ese mismo orden, lograron identificar anticuerpos contra el virus recién aislado en monos africanos cautivos, pero ese virus reaccionaba muy débilmente contra anticuerpos del VIH, es decir, era un retrovirus nuevo aislado de monos asiáticos, se encontraba en monos africanos sin producirles enfermedad pero era diferente al VIH. Se le denominó entonces virus de la inmunodeficiencia de simios o VIS (Boza, 2015. p.51)

En 1985, Montagnier et al aislaron e identificaron un nuevo retrovirus de dos paciente con SIDA, procedentes de Guinea Bissau y las Islas de Cabo Verde, diferente al VIH, al cual denominaron VIH-2. Este virus era similar al que habían estudiado P.Kanki y M Essex en sus monos en Massachusetts(p.51)

Hasta el momento el VIS solo había sido identificado en monos en cautiverio por lo que varios grupos de científicos se trasladaron a África occidental, con el fin de investigar la presencia del VIS en animales salvajes.

El grupo de investigadores liderado por P Kanki y M Essex encontraron que tanto en monos en cautiverio como salvajes de un tipo denominado monos verdes, procedentes de África occidental, mostraban seropositividad para el VIS entre 30-70% de los individuos, sin mostrar enfermedad alguna. De igual forma, en trabajadoras del sexo senegalesas, lograron identificar un virus diferente al VIH inicial pero similar al VIH aislado por Montagnier et al de los pacientes de Guinea Bissau y Cabo Verde(p.51)

Continuando con este autor se menciona que de esta forma habían sido descubiertos dos tipos de VIH, uno poco frecuente, claramente originario de África occidental asociado al VIS de los monos verdes y otro, el más frecuente, causante de la pandemia que asolaba al mundo, cuyo origen se desconocía hasta el momento. Al primero se le denominó VIH-2 y al otro VIH-1(p.51)

Varias teorías han sido discutidas sobre el origen del VIH, la más discutida y la que es generalmente más aceptada como se menciona anteriormente dice que este virus ha

tenido su origen en el VIS (Virus de Inmunodeficiencia Símica), transmitido al hombre por el chimpancé.

Desde finales de los años 80 se inició la búsqueda del origen animal del VIH-1, pero no es sino hasta finales de los años 90, en que investigadores que se trasladaron a África occidental y central, lograron aislar e identificar un virus de chimpancé al que se denominó VIScpz como el ancestro más cercano del VIH-1. (Boza,2015,p. 56)

Continuando con este autor, por medio de estudios filogenéticos de las cepas aisladas lograron ubicar cuándo y dónde aproximadamente ocurrió el salto interespecie de este virus. Es posible que cazadores de chimpancé en esa zona se contaminasen del VIScpz al cazar y destazar monos para consumo humano. Se logró situar este acontecimiento entre 1910-1920 en el sureste de Camerún, a orillas del río Sangha, de donde se distribuyó a la capital del antiguo Congo Belga, Leopoldville y de ahí al resto del ciudades de África Central (p.56)

La diseminación de esta enfermedad fue favorecida por los cambios sociopolíticos y económicos, la urbanización, el incremento de la prostitución, así como al caos social asociado a las guerras de liberación que acaecieron en las décadas de los 50 y 60 en las antiguas colonias europeas del centro y oeste de África, así como por la transmisión parenteral derivada de las campañas para tratar diversas enfermedades tropicales con medicamentos inyectables sin mayores cuidados sanitarios en el uso de jeringas(Boza,2015,p. 56)

El paso del VIH-1 a América se ha relacionado con la migración de trabajadores haitianos reclutados principalmente en Zaire para paliar la falta de profesionales que se dio posterior a la guerra de liberación en ese país y su ulterior retorno a Haití a finales de los años 60.

Estudios serológicos y filogenéticos así como periodísticos indican que en ese país, en esa época, se establecieron centros de donación de sangre con pocos controles sanitarios, para ser exportada a Estados Unidos y a Europa. Asimismo, el turismo sexual se incrementó; ambos factores permitieron el paso del VIH-1 a los Estados Unidos. Se estima que el VIH-1 ingresó a Haití cerca de 1966 (Boza,2015,p. 56)

La represión policial hacia los grupos gay, una de las colectividades más afectadas por esta epidemia, hizo que buscaran nuevos sitios donde vivir con mayor libertad, trasladándose a diversas ciudades de California. Con esto se cierra el círculo del origen y posterior diseminación de la epidemia del VIH-1 en occidente.

Según Dosne C (2003):

Sólo mediaron dos años entre la descripción clínica de los primeros casos de SIDA en 1981 y el aislamiento del HIV en 1983. Esto fue posible gracias a la infraestructura científica apropiada o biología molecular intensamente desarrollada a partir del National Cancer Act. El resultado fue un enorme esfuerzo en experimentos y subsidios con una secuencia de descubrimientos que hicieron tambalear paradigmas y merecieron varios Premios Nobel. Entre estos descubrimientos figuran la transcriptasa reversa por Temin y Baltimore, el oncogén celular por Bishop y Varmus, los transposones por Barbara McClintock y principalmente, para lo que interesa aquí, el factor de crecimiento de los linfocitos T, hoy interleukina 2 o IL-2, y los dos primeros retrovirus humanos HTLV-I y II, estos tres últimos hallazgos debidos a Gallo y colaboradores (párr. 2)

El rápido descubrimiento del origen de este conjunto de manifestaciones clínicas de etiología desconocida permitió dar un gran paso en el manejo y tratamiento del SIDA, conforme han pasado los años ha habido avances en la medicina que hoy día permite al personal médico ofrecerle distintos tipos de tratamiento a estos pacientes.

Antecedentes internacionales

En 1985, con la notificación de casos en todas las regiones del mundo, un grupo de científicos y profesionales de la salud se reunieron bajo los auspicios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) con el fin de recomendar una estrategia mundial para la prevención y control del SIDA, que luego fue retomada por la Asamblea Mundial de la Salud y la Asamblea General de las Naciones Unidas (Quesada, Villegas, 2009, p. 22)

Así, con la creación del Programa Mundial sobre el SIDA en 1987 y el Programa Conjunto de Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) en 1996 las Naciones Unidas pasaron a abordar el SIDA como un problema de desarrollo humano tan significativo como cualquiera de los que se le presentan al mundo hoy (Quesada, Villegas, 2009, p. 22)

Actualmente el ONUSIDA trabaja en América latina en la divulgación de un Índice compuesto de Políticas Publicas para guiar a los países cuando informan sobre sus progresos realizados hacia la consecución de sus objetivos esbozada en la Declaración de compromiso sobre el VIH firmada en el año 2001 en los Estados Unidos.

En el periodo extraordinario de sesiones de la Asamblea General de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA de 2001, 189 naciones reconocieron que el SIDA era un problema de desarrollo nacional e internacional de la máxima prioridad y suscribieron una histórica declaración de compromiso sobre el VIH/SIDA que prometía respuestas innovadoras, esfuerzos coordinados y rendición de cuentas para avanzar contra la epidemia (Quesada, Villegas, 2009, p. 22)

La Declaración de Compromiso estableció una lista exhaustiva de objetivos que debían cumplirse en un plazo de tiempo determinado para respaldar el objetivo de Desarrollo del Milenio que establece contener y empezar a invertir el curso de la epidemia para el 2015 (Quesada, Villegas, 2009, p. 22)

Todavía más importante, la Declaración de Compromiso también pedía una evaluación de los progresos nacionales, regionales y mundiales contra el SIDA a finales del 2003, 2005 y 2010.

La organización internacional de trabajo (OIT) también hace su aporte con esta población, respecto a esto Quesada et al mencionan lo siguiente:

La Organización Internacional del Trabajo (OIT), promueve el trabajo decente y el empleo productivo para todos y todas sobre la base de los principios de justicia social y no discriminación. La contribución de la OIT a la ONUSIDA incluye: su composición tripartita, que estimula a los gobiernos, empleadores y trabajadores a movilizarse contra el SIDA; el acceso directo al lugar de trabajo; su vasta experiencia en la elaboración de normas internacionales para proteger los derechos de los trabajadores; y un programa mundial de cooperación técnica. La OIT ha preparado un repertorio de recomendaciones prácticas sobre el VIH/SIDA y el mundo del trabajo, que constituyen unas directrices internacionales para desarrollar políticas y programas nacionales en el lugar de trabajo. (Quesada, Villegas, 2009, p. 22)

Aguirrebengoa k. Hace referencia la epidemia del SIDA en el 2004 en su artículo Enfermedades asociadas a la infección VIH y menciona que:

En las puertas del 25º aniversario del inicio de la era del SIDA, el número de pacientes que viven con la infección VIH continúa aumentando a nivel mundial. A finales del año 2003, se calculaba una población entre 34,6 y 42,3 millones de habitantes infectados por VIH y que la cifra de fallecidos por SIDA desde 1981 supera los 20 millones (párr. 1)

No obstante con el paso de los años, las estadísticas mundiales han cambiado este porcentaje de incidencia, actualmente se estima que a partir del año 2000 las cifras de nuevos casos han venido en descenso.

Wu E (2015) basándose en estudios del Programa Conjunto de Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA/OMS) agrega que:

Desde el inicio de la epidemia en 1981 y hasta fines del año 2012, en el mundo cerca de 75 millones (63 millones-89 millones) han contraído la infección por el VIH y alrededor de 36 millones (30 millones-42 millones) de personas han fallecido a causa de enfermedades relacionadas con el virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/SIDA). A fines del año 2012, de los más de 35 (32,2-38,8) millones de personas que habían sido infectadas con VIH, prácticamente la mitad eran mujeres y 3,3 (3,0-3,7) millones tenían menos de 15 años, infectándose cada día alrededor de 700 niños. (párr. 1)

Tobón y Toro señalan el impacto mundial del VIH de acuerdo con el programa conjunto de las naciones unidas sobre el VIH/SIDA (UNAIDS) en su artículo Estudio del paciente con infección por VIH:

La pandemia del VIH continúa siendo un problema para la salud pública; sin embargo, después del análisis epidemiológico del 2007 se encontró que la prevalencia mundial de la infección por VIH se mantiene en el mismo nivel, aunque el número total de personas infectadas por el VIH esté en aumento debido a la acumulación continua de nuevos casos con una mayor supervivencia de los ya infectados (por los avances y el mayor acceso a la terapia antirretroviral), medidos en el marco de una población mundial en crecimiento constante(p.16)

Según Gutiérrez (2014):

En la actualidad, la mayoría de los pacientes con buena adherencia al tratamiento tienen una larga esperanza de vida y aquellos que han recibido tratamiento antirretroviral (TARV) durante al menos seis años y han alcanzado una cifra de linfocitos CD4+ superior a 500 células/ml tienen una mortalidad estimada similar a la población general. A pesar de esta disminución de la mortalidad relacionada con el VIH, existe un incremento en la proporción de muertes por otras causas. Además, con el aumento de la longevidad se ha incrementado también la comorbilidad relacionada con enfermedades crónicas como la diabetes mellitus (DM), la hipertensión

arterial (HTA), la dislipidemia y las enfermedades cardíacas, entre otras (p.2)

Esto enfatiza en la importancia de conocer las comorbilidades asociadas al VIH/SIDA, que son las que producen la mortalidad en estos pacientes.

Castillo et al (2003) afirma en relación al SIDA y la anemia

El virus del SIDA afecta las células que contienen la molécula CD4, la que se encuentra en las células sanguíneas y hematopoyéticas; por lo tanto, al interactuar con algunas de ellas produce apoptosis, lo que sumado a las anormalidades en la regulación de la hematopoyesis pueden ocasionar desde anemia hasta pancitopenia (Castillo,2003, parr.2)

Estos autores señalan que la literatura anglosajona, en el caso de anemia, describe como la más frecuente a aquella ligada a enfermedad crónica en las personas con SIDA. También se describe cuadros relacionados a anemia carencial (por deficiencia de hierro, folato y vitamina B12) y a anemia hemolítica del tipo inmune (p.234)

Con respecto a la anemia en el paciente con VIH desde los años 2000 se realizaron estudios que tenían por objetivo identificar la causa, tal es el caso del estudio que se realizó por Castillo et al en Chile (2003) donde se menciona lo siguiente

Se estudió 100 pacientes en estadio SIDA. De ellos, 65 fueron varones y 35 mujeres. La edad de los sujetos testados fluctuó entre los 18 y 60 años. No se tuvo gestantes y niños dentro del estudio. De los 100 pacientes, 60 presentaron anemia severa (60%), 30 anemia moderada (30%) y 10 anemia leve (10%)(p.236)

Así mismo estos autores mencionan que la tipificación del cuadro anémico fue: anemia carencial en 70 pacientes (70%) y anemia por enfermedad crónica para 30 de ellos (30%)(.236)

Antecedentes nacionales

Con respecto a los primeros estudios de VIH/SIDA realizados en Costa Rica Herrera G (1987) menciona:

En Costa Rica, la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV) se inició entre los hemofílicos y el número de casos de SIDA, se presentó principalmente en este grupo hasta 1987. En este año el número de casos de SIDA entre los hombres homosexuales y bisexuales sobrepasó a los hemofílicos. Hasta diciembre de 1987, los casos de SIDA por transmisión sexual en Costa Rica ocurrieron principalmente en hombres jóvenes, con un promedio de edad de 30 años, y pertenecientes a la clase socioeconómica media y alta(p.15)

En Costa Rica la aparición y la evolución de esta enfermedad tuvo un comportamiento similar a las demás regiones del mundo, citándose los hombres homosexuales y los hemofílicos como los más afectados por esta infección.

Este autor además señala que en Costa Rica el primer caso reportado de SIDA, por contacto sexual, correspondió a un paciente costarricense homosexual radicado en el exterior que vino a morir a este país en 1985.

Chamizo, Salas, Cruz (2004) en su estudio la situación del VIH/SIDA en Costa Rica, agregan lo siguiente:

La tendencia es ascendente desde 1983 hasta 1998, de 1998 en adelante la tendencia es descendente con la consecuente disminución en el número de casos nuevos de SIDA registrados en el país. Esto significa una disminución en el registro de los casos, pero no nos da una idea exacta de lo que realmente sucede con la transmisión del VIH(p.6)

Con respecto a la prevalencia por región en Ministerio de Salud de Costa Rica (2004) menciona que el cantón con probabilidades muy altas de desarrollar SIDA se localiza hacia la periferia del país, precisamente en puntos fronterizos: son los casos de fronteras muy activas como La Cruz-Peñas Blancas, San Carlos y Sarapiquí, en la frontera

norte con la República de Nicaragua y los cantones de Corredores y Golfito, en la frontera sur con la República de Panamá (p.14)

Existen evidencias que indican una asociación entre la movilidad poblacional no autorizada e interfronteriza con el trabajo sexual comercial, la pobreza, la explotación laboral, así como la discriminación e intolerancia local hacia estos grupos, los estigmas y creencias sobre el VIH/SIDA, la desatención de la población móvil por parte del Estado(p.14)

En estos territorios existen, además, pocas capacidades de recursos de todo tipo para leer estas situaciones, para hacerlas visibles e intervenirlas en el sentido positivo. Las provincias de San José, Heredia y Limón, presentan la probabilidad de muerte más alta por SIDA. En las provincias de Guanacaste y Alajuela, la probabilidad de muerte por SIDA es la más baja. (p.14)

CAPITULO II: MARCO REFERENCIAL

Epidemiología

Según datos publicados por la OMS en su pagina web en julio del 2018 el VIH, que continúa siendo uno de los mayores problemas para la salud pública mundial, se ha cobrado ya más de 35 millones de vidas, se estima que en el 2016, un millón de personas fallecieron en el mundo por causas relacionadas con este virus. A finales de 2016 había aproximadamente 36,7 millones de personas infectadas por el VIH en el mundo, y en ese año se produjeron 1,8 millones de nuevas infecciones.

El 54% de los adultos y el 43% de los niños infectados están en tratamiento antirretroviral (TAR) de por vida. La cobertura mundial del TAR para las mujeres infectadas que están embarazadas o en periodo de lactancia es del 76% (“ Organización Mundial de la Salud” [OMS], 2018)

De acuerdo con los datos de 2016, en la Región de África de la OMS había 25,6 millones de personas infectadas. Esta Región es la más afectada y en ella se registran casi dos tercios de las nuevas infecciones por el VIH en el mundo.

Hay grupos poblacionales que merecen especial atención por correr un mayor riesgo de infección por el VIH, con independencia del tipo de epidemia y de la situación local: los hombres que tienen relaciones homosexuales, los consumidores de drogas inyectables, los privados de libertad y personas que están recluidas en otros entornos como los trabajadores sexuales y sus clientes, y los transexuales (OMS,2018)

A menudo, los comportamientos de las personas que pertenecen a estos grupos de mayor riesgo les causan problemas sociales o jurídicos que aumentan su vulnerabilidad al VIH y reducen su acceso a los programas de diagnóstico y tratamiento.

Se calcula que, en 2015, el 44% de las nuevas infecciones afectaron a personas de estos grupos poblacionales y a sus parejas (OMS,2018)

De acuerdo con las estimaciones, solamente el 70% de las personas infectadas por el VIH conocen su estado serológico. Para alcanzar el objetivo fijado del 90%, otros 7,5

millones de personas necesitan acceder a servicios de diagnóstico de esta infección. A mediados de 2017, 20,9 millones de personas infectadas por el VIH estaban en programas de TAR (OMS,2018)

Entre 2000 y 2016, el número de nuevas infecciones por el VIH se redujo en un 39% y las defunciones asociadas al virus disminuyeron en una tercera parte. Ello significa que se salvaron 13,1 millones de vidas gracias al TAR en ese periodo. Este logro fue fruto de enormes esfuerzos realizados en el marco de programas nacionales de lucha contra el VIH, con la ayuda de la sociedad civil y un conjunto de asociados para el desarrollo. (OMS,2018)

En relación a esto Howard et al (2005) mencionan lo siguiente:

El CDC estima que la prevalencia de la infección por el VIH en el 2008 en Estados Unidos con 1.178.350 estadounidenses con una incidencia de 48.000 nuevas infecciones. La OMS ha estimado que había 2,7 Millones de nuevas infecciones por el VIH en 2009 con una prevalencia estimada mundial de 38 a 45 millones de personas infectadas por el VIH. Sin embargo, la OMS estima una disminución del 16% en las nuevas infecciones en todo el mundo desde el año 2000; con una tasa estable de nuevas infecciones en África y Asia, pero una mayor incidencia de nuevas infecciones en Europa oriental y Asia Central (p.2191).

Según las estadísticas mundiales el VIH ha venido en aumento desde su aparición, sin embargo, se estima que para el año 2000 disminuyó considerablemente los nuevos casos de infección a nivel mundial.

Según Fauci et al (2017):

Se calcula que hay 1 148 200 estadounidenses mayores de 13 años de edad infectados con VIH, alrededor de 50 000 infecciones nuevas cada año. Se calcula que en Estados Unidos 487 692 personas viven con SIDA. De ellos, 76% son varones, en los que 63% se expuso al virus por contacto sexual con otros varones, 16% por consumo de drogas inyectadas, 11% por contacto heterosexual y 8% mediante contacto sexual con otros varones y consumo de drogas inyectables. Las mujeres representan 24% de las personas vivas con infección por VIH, de las cuales 68% se infectó por contacto heterosexual y 29% se expuso por consumo de drogas

inyectables. Los niños por debajo de los 13 años representan menos de 1% de los casos vivos(p.2340)

Desde que se reportaron los primeros datos epidemiológicos del VIH en la década de 1980 se ha documentado que hay mayor prevalencia de infección en varones homosexuales respecto a los demás grupos de población, lo que sugiere que las relaciones sexuales de muy alto riesgo (como el coito anal) y la elevada promiscuidad se encuentran relacionadas con esta alta incidencia (Fauci et al, 2017.p. 2340)

Siguiendo con el análisis epidemiológico de estos autores se menciona que las personas de raza negra han experimentado un impacto desproporcionado de la epidemia. La tasa calculada de casos nuevos de sida en Estados Unidos por 100 000 habitantes adultos/adolescentes es de 41.6 entre los sujetos de raza negra, 12.9 entre personas de diversas razas, 12.2 entre los latinos, 9.3 entre nativos hawaianos y de las islas del Pacífico, 6.4 entre los nativos norteamericanos y nativos de Alaska, 4.2 entre los blancos, 3.3 entre los asiáticos (p. 2341)

Así mismo se menciona que en general, la progresión de la enfermedad relacionada con VIH es similar en varones y mujeres, sin embargo, existen algunas diferencias importantes. Las mujeres tienen riesgo de complicaciones por el VIH que incluyen vaginitis recurrente por Cándida, enfermedad pélvica inflamatoria y displasia cervicouterina. El tratamiento de las mujeres infectadas con VIH se complica por la violencia dirigida hacia ellas, el embarazo, la presencia frecuente de consumo de drogas y pobreza(p.2341)

Aunque las campañas de “actividad sexual segura” disminuyeron en forma drástica las tasas de seroconversión entre los varones homosexuales (MSM) que viven en áreas metropolitanas de Estados Unidos a mediados del decenio de 1980, se ha observado el regreso a las prácticas sexuales inseguras entre los MSM en varias ciudades grandes de ese país y en Europa occidental(p.2341)

Las tasas más altas de prácticas sexuales inseguras parecen relacionarse con la menor preocupación por el contagio con VIH debido a la disponibilidad del TAR. También parece que el menor interés en el cumplimiento de las recomendaciones para la actividad sexual más segura y el aumento en el uso de metanfetamina cristalina entre ciertos grupos

de riesgo influyen en el aumento de las prácticas sexuales inseguras (Fauci et al, 2017.p. 2340)

Según un informe de la ONUSIDA del 2017 en Costa rica 13000 personas incluidos adultos y niños viven con VIH/SIDA de los cuales 12000 son adultos mayores a 15 años, de ellos 3500 son mujeres y 9000 son hombres. De 0 a 14 años se han reportado menos de 100 casos aproximadamente (Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA [ONUSIDA], 2017)

En relación a los datos epidemiológicos de la anemia, se describe que esta es la complicación hematológica mas frecuente en el paciente con VIH, con respecto a esto Naveira E y Seven A(2010) menciona lo siguiente:

La infección por el VIH está asociada con numerosas anormalidades en la hematopoyesis, afectando tanto a la línea mieloide como a la linfoide, derivadas de las células pluripotenciales. Entre el 70% y el 80% de los pacientes infectados por el VIH desarrollan una anemia durante el curso de su enfermedad (aproximadamente en el 30% de los pacientes asintomáticos y en el 75- 80% de los pacientes con SIDA), y más del 50% de los individuos con inmunodeficiencia avanzada desarrolla neutropenia. La trombocitopenia también es bastante común, afectando al 40% de los pacientes con síntomas graves de la infección(p.7)

Entre los individuos infectados por el VIH en Estados Unidos (EEUU) y en Europa, la anemia ha sido asociada independientemente con la mortalidad, la progresión a SIDA y una disminución importante de la calidad de vida.

Estos autores también mencionan que la recuperación de la anemia ha sido asociada a una mejoría en la supervivencia de la enfermedad producida por el VIH-1. Bajos niveles de hemoglobina han sido asociados con estadios avanzados de la enfermedad y de la inmunodepresión y, el incremento de la anemia con la progresión de la enfermedad(p.7)

Así mismo se cita que otros factores independientes asociados con un descenso de la supervivencia son el recuento de CD4 menor a 200 células/mm³, la alta carga viral

plasmática (mayor a 50.000 copias/ml) y al diagnóstico clínico de SIDA. El uso de TAR, al menos durante 12 meses, se ha asociado a una mayor supervivencia(p.7)

Definición

Naveira E, Seven A (2010) hacen referencia al agente causal del VIH y señalan lo siguiente:

El agente causal del SIDA es un retrovirus de la familia de los Lentivirus, llamado Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH-1). El VIH-1 está formado por una partícula esférica de 80-100 nm, con una estructura en tres capas. La interna o nucleoide tiene en su interior ARN, la nucleoproteína, que contiene enzimas y la capsida, y la externa que es una envoltura derivada de la célula del huésped (p.5)

La estructura genética codifica 2 tipos de proteínas: las proteínas estructurales y las proteínas reguladoras comprometidas en la regulación de la infección, la producción viral y la patogenicidad. Cada una de ellas está regulada por un gen (gag, pool, env para las proteínas estructurales y el tat, rev, nef, vif, vpr, vpu y vpx para las proteínas reguladoras). Aunque estas proteínas tienen unas características y unas funciones propias, todas tienen que ver directa o indirectamente con la potencia de infectabilidad del VIH-1, pudiendo acelerar o retrasar la progresión de la enfermedad (Naveira E, Seven A, 2015. p.5)

Una vez que el VIH-1 penetra en la célula se pueden distinguir varias fases en el ciclo de replicación. Estas fases suceden correlativamente y son absorción, acoplamiento, fusión e internalización del virus, transcripción inversa e integración, latencia, expresión temprana de genes reguladores, expresión tardía de genes estructurales y enzimáticos, morfogénesis y salida del virión(p.5)

En la infección por el VIH-1 se afecta un gran número de funciones de las células de sistema inmunitario, incluyendo quimiotaxis, fagocitosis, muerte intracelular y producción de citoquinas en los monocitos y macrófagos.

Según Naveira et al (2010):

El SIDA representa la expresión clínica final de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Además de la destrucción del sistema inmunitario, que es la característica más importante de la enfermedad, la infección por el VIH origina una serie de manifestaciones neurológicas y tumorales. Esta diversidad de manifestaciones tiene su origen en el doble tropismo del VIH(p.5)

Como todo lentivirus, el VIH infecta células titulares de estirpe macrofágica y sin embargo a diferencia de otros lentivirus, presenta una capacidad especial para infectar los linfocitos CD4.

Desde el punto de vista de estos autores se plantea que la clasificación clínica de la enfermedad, fue propuesta y aceptada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1993 es modificada en el 2003 y posteriormente en el 2007, dividiéndola en cuatro Estadios Clínicos:

Estadio Clínico I

- Pacientes asintomáticos
- Linfadenopatía persistente generalizada

Estadio Clínico II

- Moderada e inexplicable pérdida de peso, menos del 10% del Índice de Masa Corporal (IMC)
- Infecciones recurrentes del tracto respiratorio, sinusitis, otitis media y faringoamigdalitis
- Herpes zoster
- Manifestaciones cutáneas como queilitis angular, ulceraciones bucales recurrentes, dermatitis seborreica, erupciones papulares, infecciones fúngicas ungueales

Estadio Clínico III

- Pérdida de peso grave e inexplicable (más del 10% del IMC).

- Diarrea crónica inexplicable durante más de un mes.
- Fiebre inexplicable y prolongada (alrededor de 37,6 °C intermitente o constante por más de un mes).
- Candidiasis oral persistente.
- Leucoplasia oral vellosa.
- Tuberculosis pulmonar.
- Infecciones bacterianas graves (bacteriemia, neumonías,empiemas, infecciones óseas ó articulares, meningitis).
- La anemia en pacientes portadores del virus de la inmunodeficiencia humana.
- Estomatitis ulcerativa aguda necrosante, gingivitis, o periodontitis.

Dentro de este estadio, pueden observarse alteraciones hematológicas que, cuando se presentan, indican la necesidad de realizar un test diagnóstico de infección por VIH:

- Anemia inexplicable (< 8g/dl)
- Neutropenia (Neutrófilos < 500 cel/mcrl)
- Trombocitopenia crónica (Plaquetas < 50.000 cel/ μ l)

Estadio Clínico IV

- Wasting Syndrome (CDC)
- Neumonía por *Penumocistis jiroveci*.
- Neumonías bacterianas recurrentes graves.
- Infección crónica por Herpes simple (orolabial, genital o anorrectal con una duración mayor de un mes.)
- Candidiasis esofágica (o en tráquea, bronquios o pulmones).
- Tuberculosis extrapulmonar.
- Sarcoma de Kaposi.
- Infección por citomegalovirus (retinitis o infección de otros órganos).
- Toxoplasmosis del Sistema Nervioso Central.
- Encefalopatía por VIH.
- Criptococosis extrapulmonar, incluida meningitis.
- Infección diseminada por micobacterias no tuberculosas.

- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Criptosporidiasis crónica (con diarrea)
- Isosporidiasis crónica.
- Coccidiosis o histoplasmosis diseminada.
- Bacteriemia o sepsis recurrente por especies de *Salmonella* diferentes a la *Salmonella Typhi*.
- Linfoma cerebral primario, no Hodgkin u otro tumor sólido asociado al VIH.
- Carcinoma cervical invasivo.
- Leishmaniasis atípica diseminada.
- Nefropatía sintomática asociada al VIH o cardiomiopatía sintomática asociada al VIH.

El CDC clasifica la infección por VIH según el recuento absoluto de células CD4:

- Etapa I: Recuento de células CD4 >500 células/ microl.
- Etapa II: Recuento de células CD4 entre 200 a 499 células /microl.
- Etapa III: Recuento de células CD4 < 200 células/ microl.

Los criterios para la etapa III también se cumplen con la presencia de una enfermedad oportunista que define la etapa 3, es decir SIDA (Hirsch, 2018, parr 6)

Anemia en el paciente con VIH

Para hablar de anemia primero se debe recapitular en conceptos fisiológicos básicos. La hematopoyesis comprende la eritropoyesis (formación de glóbulos rojos) leucopoyesis(formación de glóbulos blancos) y la trombopoyesis (formación de plaquetas). Debido a que la investigación esta basada en la anemia como complicación del paciente con VIH se dará un enfoque en la eritropoyesis .

Eritropoyesis

Los eritrocitos se desarrollan a partir de las células progenitoras mieloides comunes (CMP) que, bajo la influencia de eritropoyetina, IL-3, e IL-4, se diferencian en células progenitoras de megacariocitos/ eritrocitos (MEP). Para la diferenciación terminal de las células MEP en el linaje eritroide definitivo es necesaria la expresión del factor de

transcripción GATA-1. Bajo la acción de GATA-1 las células MEP se transforman en progenitores sensibles a la eritropoyetina predestinados a convertirse en eritrocitos (ErP o CFU) que dan origen al proeritroblasto (Ross, Pawlina, 2012.pp. 292-293)

Cualquier factor que interfiera en el proceso fisiológico de eritropoyesis puede desencadenar un estado anémico en el paciente.

Continuando con estos autores se menciona que la mitosis ocurren en los proeritroblastos, los eritroblastos basófilos, y los eritroblastos policromatófilos. En cada una de estas etapas del desarrollo el eritroblasto se divide varias veces , para que la progenie de un eritroblasto recién formado llegue a la circulación hace falta alrededor de una semana. Casi todos los eritrocitos se liberan en la circulación si bien se han formado; la médula ósea no es un sitio de almacenamiento eritropoyético. La formación y la liberación de los eritrocitos son reguladas por la eritropoyetina, una hormona glucoproteica sintetizada y excretada por el riñón en respuesta a una disminución de la concentración de oxígeno en la sangre, la eritropoyetina actúa sobre los receptores específicos expresados en la superficie de los ErP(p.295)

Cuando los eritrocitos alcanzan los cuatro meses de vida, se vuelven viejos. El sistema macrofágico del bazo, la médula ósea y el hígado fagocitan y degradan los eritrocitos viejos. El grupo hemo y las globinas se disocian y estas últimas se hidrolizan a aminoácidos que reingresan en el fondo común metabólico para ser reutilizados. El hierro del grupo hemo se libera, ingresa en el fondo común de depósito de hierro en el bazo en la forma de hemosiderina o ferritina y se almacena para volver a ser utilizado en la síntesis de hemoglobina(p.295)

Definición de anemia

La anemia puede definirse rigurosamente como un número absoluto reducido de glóbulos rojos circulantes (es decir, una masa reducida de glóbulos rojos según se determina mediante estudios de volumen sanguíneo). Sin embargo, los estudios de volumen de sangre no son prácticos para este propósito, no son rentables o generalmente están disponibles. Como resultado, la anemia se ha definido como una reducción en una o más de las principales mediciones de glóbulos rojos (RBC) obtenidas como parte del hemograma

completo (CBC), concentración de hemoglobina, hematocrito (HCT) o conteo de RBC. En la práctica, sin embargo, una concentración de hemoglobina baja o un hematocrito bajo se emplea más ampliamente para este propósito (Schrier, Mentzer. 2018.p.1)

Rangos de hemoglobina y hematocrito

Si la anemia se define como valores que están más de dos desviaciones estándar (DE) por debajo de la media, entonces, al utilizar estos rangos, una hemoglobina <13.5 g / dl (<135 g / L) o un HCT <41.0 % representa anemia en hombres, y un valor <12.0 g / dl (<120 g / L) o <36.0 % , respectivamente, representa anemia en mujeres (tabla 1). (Schier, 2018.p.1)

Se han propuesto rangos normales distintos a los anteriores; por ejemplo otros autores han propuesto diferentes límites inferiores de normal para el nivel de hemoglobina, que van desde 13.0 a 14.2 g / dl para hombres y 11.6 a 12.3 g / dl para mujeres.

Los criterios de la OMS para la anemia en hombres y mujeres son <13 y <12 g / dl, respectivamente. Estos criterios estaban destinados a ser utilizados en el contexto de estudios internacionales de nutrición, y no fueron diseñados inicialmente para servir como "estándares de oro" para el diagnóstico de anemia.

La OMS define la anemia como una concentración de hemoglobina de 13 g/dl para los hombres y aunque esta definición se utiliza ampliamente en la literatura, muchos de los estudios de cohorte más grandes sobre el VIH se realizan en África o Asia, donde un recorte de hemoglobina más estricto de 10 g / dl se utiliza a menudo para la estratificación clínica. Sin embargo, aún reconociendo las diferencias en las definiciones, no hay duda de que la anemia es un reto clínico importante para la población con VIH ya que entre el 1,3% y el 95% de los pacientes de las cohortes publicadas cumplen los criterios diagnósticos (OMS, 2017)

Amanda J. et al (2013) consideran que:

La anemia es una característica común de la enfermedad relacionada con el VIH y se ha demostrado uniformemente que es un predictor independiente de morbilidad y mortalidad. Aunque la anemia a menudo responde a la

terapia antirretroviral combinada, muchos pacientes permanecen anémicos a pesar del tratamiento y tal anemia persistente continúa afectando negativamente el pronóstico independientemente de la respuesta del fármaco. La anemia es también una característica común del envejecimiento normal(p. 377)

En relación a esto Naveira et al (2015) agregan que:

La anemia es la anormalidad hematológica más frecuente en los pacientes VIH +, está correlacionada con un incremento de la mortalidad, siendo un factor independiente del recuento de los CD4 y de la carga viral. Por otra parte, la corrección de la anemia está relacionada con la reducción de la mortalidad en comparación con pacientes con similar inmunología y parámetros virológicos que no han sido tratados para su anemia(p5)

La anemia ha sido, también, generalmente relacionada con un empeoramiento del pronóstico en los pacientes infectados por el VIH. La anemia en pacientes VIH positivo es parecida a la anemia de las enfermedades crónicas, con hipoferritina, depósitos de hierro adecuados, normal o elevada ferritina (usualmente moderada), apariencia normocítica y/o normocrómica, con frecuencia hiporregenerativa y refractaria al aporte de hierro. La ferropenia asociada a anemia en pacientes VIH es atribuible a alteraciones en el metabolismo del hierro y no a la deficiencia per se. El tratamiento tiene que ir dirigido sobre todo hacia la etiología que provoca la anemia(p5)

Causas de anemia en el paciente con VIH.

Como afirma Naveira E (2015):

La causa de la anemia en el paciente con VIH/SIDA es multifactorial, aunque los factores más frecuentes son la anemia por inflamación crónica (AIC) y la anemia secundaria al tratamiento farmacológico, existen otros factores como la carga viral plasmática que está inversamente correlacionada con los valores hematológicos de la Hb, el recuento de CD4 menor a 200 células/ml, la producción de citocinas que provoca la supresión de la

hematopoyesis, el descenso de la producción de eritropoyetina, el incremento de las enfermedades oportunistas, la inmunosupresión producida por el propio VIH, déficit de vitamina B12 y la destrucción autoinmune de los glóbulos rojos (p8) (Tabla 1)

Tabla 1. Principales causas de anemia en el paciente con VIH.

Causes of anemia in HIV-infected patients	
Anemia of chronic disease	
Infections	
Sepsis/bacteremia	
Bone marrow infiltration	
Disseminated fungal infections	
Histoplasmosis	
Penicillium marneffeii	
Pneumocystis jirovecii	
Disseminated mycobacterial infections	
Mycobacterium tuberculosis	
Mycobacterium avium intracellulare complex	
Other non-tuberculous mycobacteria	
Visceral leishmaniasis	
Viral infections	
Parvovirus B19	
Cytomegalovirus	
Epstein Barr virus (EBV)	
Human immunodeficiency virus (HIV)	
Malignancy/bone marrow involvement	
Non-Hodgkin lymphoma	
Hodgkin lymphoma	
Castleman's disease	
Kaposi's sarcoma (rare)	
Autoimmune hemolytic anemia	
Hypersplenism	
Megaloblastic anemia	
Vitamin B12 or folate deficiency	
Iron deficiency	
Bleeding	
Gastrointestinal blood loss	
Medications	
Thrombotic thrombocytopenic purpura	
Disseminated intravascular coagulation	

Graphic 65608 Version 1.0

Fuente (Friel et al, 2018.p.8)

El hallazgo de una baja concentración de hematocrito o hemoglobina justifica una evaluación cuidadosa de las enfermedades subyacentes tratables, incluido un hemograma completo con índices de eritrocitos y recuento de reticulocitos, bilirrubina sérica y vitamina B12, niveles de folato en glóbulos rojos, estudios de hierro, frotis de sangre periférica y casos de anemia refractaria o inexplicable, eritropoyetina sérica y muestreo de médula ósea(Friel, Scadden, 2018, p.2)

Anemia inflamatoria crónica

La anemia aparece como una de las causas más frecuentes dentro del contexto de una enfermedad crónica. La anemia inflamatoria crónica (AIC) se caracteriza por un descenso de la producción y de la supresión de la respuesta a los reticulocitos. La AIC normalmente suele ser una anemia normocítica y normocrómica, con disminución del hierro sérico, de la capacidad del transporte, del a índice de saturación de la transferrina y con una ferritina normal o elevada. (Feldman et al, 2013 p. 372)

Se trata de una producción disminuida de eritrocitos relacionada con estados inflamatorios crónicos, que está típicamente asociada a enfermedades malignas, infecciones crónicas, enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso, artritis reumatoidea y otras vasculitis) y que frecuentemente se observa en el rechazo crónico de receptores de órganos sólidos. Este tipo de anemia puede ocurrir también en el contexto de procesos inflamatorios agudos y en afecciones persistentes con signos inflamatorios mínimos como en la obesidad, en la falla renal y recientemente se ha asociado a la anemia no determinada del adulto mayor (tabla 2) (Feldman et al, 2013 p. 372)

Estos autores también mencionan que el complejo mecanismo que produce la anemia incluye disminución en la producción de eritropoyetina (EPO), una respuesta disminuida de los precursores eritroides de la MO a la EPO y elevados niveles de marcadores inflamatorios, siendo en definitiva una eritropoyesis restrictiva en Fe (p.372)

Las citoquinas y las células retículoendoteliales son estimuladas en un medioambiente inflamatorio y producen cambios en la homeostasis del Fe, con reducción de la producción y respuesta eritropoyética adecuada eritropoyetina (EPO) y, además, la vida media de los glóbulos rojos (GR) maduros se encuentra acortada (p.373)

La hepcidina es un péptido reactivo de fase aguda que es el regulador de la homeostasis del hierro, y su expresión es modulada por varios factores, incluyendo el estado del hierro corporal y la hipoxia. Además, las infecciones y la inflamación pueden estimular expresión de hepcidina por hepatocitos, un proceso que está mediado a través de citocinas proinflamatorias, en particular la interleucina 6 (IL-6), y señalización a través de la vía STAT-3. La hepcidina impulsa el proceso de AIC al desviar el hierro de la circulación y secuestrados dentro de las células del sistema retículo endotelial y limitando la absorción duodenal de hierro. Por lo tanto, como consecuencia de la inflamación, la hepcidina restringe la disponibilidad de hierro para su incorporación en las células progenitoras de eritroides (Figura 1) (Burton et al, 2015.p. 62)

En condiciones fisiológicas los niveles de EPO se correlacionan inversamente con los niveles de Hb y el estado de oxigenación de los tejidos. En los casos de anemias de los procesos inflamatorios la respuesta de la EPO es insuficiente para el grado de anemia. Se ha demostrado que la IL-1 y el TNF- α inhiben en forma directa la expresión del gen EPO y el receptor de EPO (EPO-R) disminuyendo la proliferación y diferenciación e incrementando la apoptosis eritroide. Sin embargo, otros estudios mostraron que la disminución de EPO no se observa en todos los casos de AI por lo que probablemente dependa del tipo de proceso inflamatorio subyacente. Para el caso del uso terapéutico de EPO, debe tenerse en cuenta que algunas neoplasias activas podrían evolucionar desfavorablemente, sin embargo, los resultados son contradictorio (Feldman et al. 2017.p. 365)

En la anemia inflamatoria la proliferación y diferenciación de los progenitores eritroides de la médula ósea se encuentran reducidas. Estudios clásicos mostraron que los macrófagos de pacientes con anemia inflamatoria son capaces de suprimir la formación de colonias eritroides in vitro. En estos pacientes se describe que diversas citoquinas IFN- α 1, IFN- β 1, TNF- α e IL-1 están implicadas en la inhibición de los diferentes estados del desarrollo eritroide. La Hpcidina por sí misma tendría un efecto inhibitorio sobre la eritropoyesis. Se ha demostrado un crecimiento defectuoso en cultivos de médula ósea de pacientes con artritis reumatoidea activa si se compara con controles normales y además, una correlación inversa con los niveles de TNF- α en el sobrenadante de los cultivos. Los

efectos fueron revertidos luego del tratamiento con infliximab, un anticuerpo contra TNF- α (Feldman et al. 2017.p.365)

Estos autores también mencionan que existe evidencia de un turnover aumentado de glóbulos rojos en modelos animales de AI pero la sobrevida eritrocitaria sólo ha sido estudiada en un grupo reducido de pacientes. Un estudio en el que se determinó el nivel de CO en el aliento confirmó una reducción modesta de la sobrevida de GR en pacientes con artritis reumatoidea y anemia que podría ser un factor que contribuye a la AI. No se conocen con precisión los mecanismos involucrados pero se especula que existiría un incremento de la eritrofagocitosis por los macrófagos estimulados por citoquinas y un daño oxidativo con reducción de la vida media de los glóbulos rojos (p.356)

Tabla 2. Enfermedades asociadas al desarrollo de anemias de inflamación

I. Infecciones (agudas y crónicas)
A. Infecciones virales incluido HIV
B. Bacterianas
C. Parasitarias
D. Hongos
II. Malignidades
A. Hematológicas
B. Tumores sólidos
III. Autoinmunes
A. Artritis reumatoidea
B. Lupus, enfermedades del tejido conectivo
C. Vasculitis
D. Enfermedades inflamatorias del intestino
IV. Enfermedades renales crónicas
V. Síndrome polimetabólico
VI. Cardio Renal Anemia Síndrome (CRAS) - TRANSPLANTES

Tabla I. Algunas enfermedades inflamatorias asociadas al desarrollo de anemias de la inflamación

Fuente: (Burton et al, 2015.p. 62)

Figura 1. Fisiopatología de anemias de inflamación

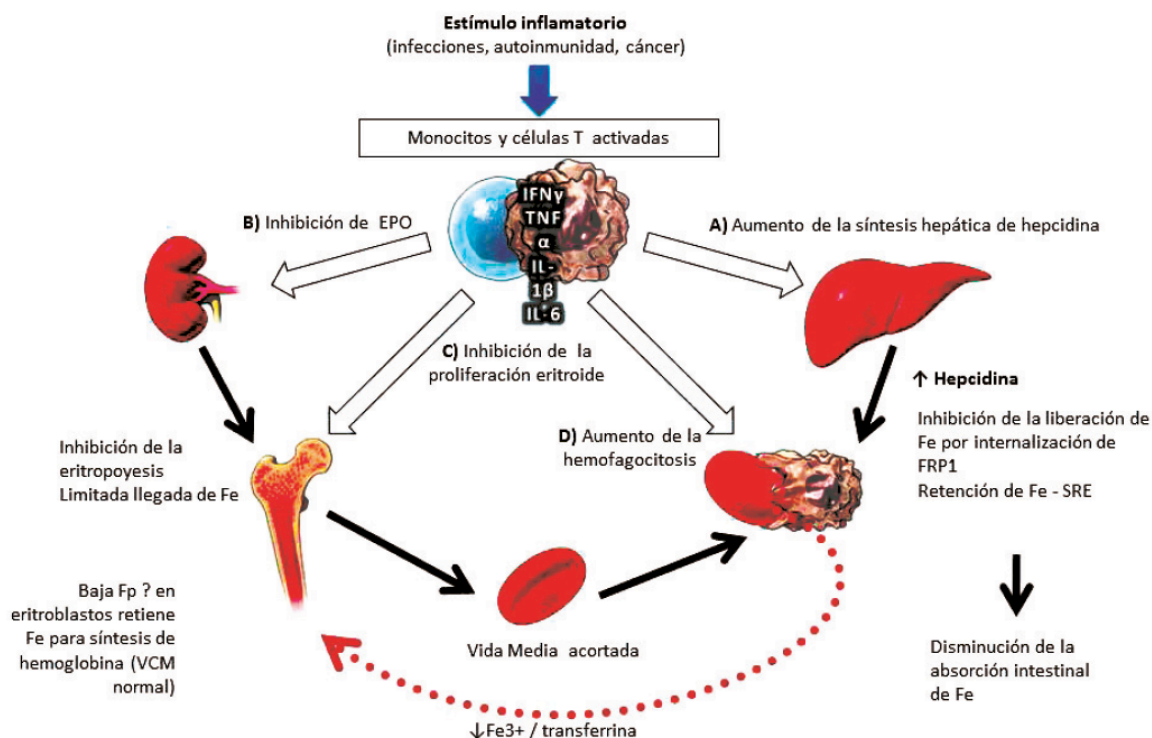


Figura 1. Esquema de la fisiopatología de las anemias de la inflamación.

Fuente: (Burton et al, 2015.p. 62)

Anemia secundaria al tratamiento farmacológico

Antes del advenimiento de la utilización de la terapia antirretroviral, la anemia moderada era una complicación común en los estadios avanzados de la enfermedad, producida por la infección por el VIH. Hoy día es muy habitual en el tratamiento en pacientes con VIH/SIDA la utilización de medicamentos que provocan, como efecto secundario, una anemia. El caso más típico es el de la Zidovudina (AZT) que provoca una inhibición dosis-dependiente de la formación de colonias eritroides (Naveira, 2010, p.8)

La supresión de la médula ósea es la toxicidad más común observada en pacientes tratados con zidovudina . En los ensayos clínicos de fase I que evaluaron la eficacia de la monoterapia con AZT, se observó anemia (hemoglobina <7,5 g / dL) en casi el 25 % de los

pacientes tratados con 1,5 g / día de AZT; El 21 por ciento de los pacientes tratados requirieron transfusiones (Friel, Scadden, 2018. p.5)

Continuando con estos autores también se menciona que la experiencia posterior ha demostrado una frecuencia reducida de anemia con dosis más bajas diarias de AZT. Los pacientes con inmunosupresión avanzada son más propensos a la inhibición de la eritropoyesis normal por AZT (p.5)

Así mismo se menciona que la macrocitosis es más común que la anemia en pacientes tratados con AZT. Dentro de una o dos semanas después de la institución de la terapia con AZT, la mayoría de los pacientes desarrollan un VCM significativamente elevado, secundario a la inhibición de la síntesis de ácido nucleico. Este fenómeno es tan común que el tratamiento con AZT fue la causa más frecuente de macrocitosis en 100 pacientes hospitalizados consecutivos en un gran hospital metropolitano, lo que representa el 44 por ciento de los casos. También se ha descrito macrocitosis menos pronunciada entre los pacientes que reciben estavudina (p.5)

La AZT es un agente muy efectivo y como tal se incluye en muchos regímenes de tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA) . Por ello, el AZT permanece como agente antirretroviral de primera línea en guías clínicas tanto en EEUU como en Europa , ya que pesar de que ya que se ha demostrado que el uso del AZT en un régimen antirretroviral inicial es una elección totalmente razonable incluso en pacientes que presentaban una anemia preexistente (Naveira, 2010,p.8)

La AZT se sigue utilizando internacionalmente y sigue siendo la piedra angular de la terapia durante el embarazo y para la profilaxis de recién nacidos después del parto, aunque su uso ha seguido disminuyendo en muchos países(Friel, Scadden, 2018,p.5)

Otras terapias antirretrovirales, como tenofovir, rara vez se asocian con anemia, hemólisis, u otros efectos secundarios hematológicos de la supresión de la médula ósea. Se ha informado macrocitosis en pacientes que reciben estavudina y lamivudina, pero no es común con la mayoría de los agentes antirretrovirales más nuevos (Friel, Scadden, 2018,p.5)

Sin embargo, la supresión de la médula ósea puede ser inducida por muchos otros medicamentos utilizados para la profilaxis o la terapia de procesos oportunistas, incluyendo ganciclovir, valganciclovir, hidroxiurea, anfotericina B y TMP-SMX. Por lo tanto, la atención específica a los medicamentos actuales de un paciente es una necesidad en la evaluación de la anemia.

La lista de fármacos que pueden producir anemia en estos pacientes es larga e incluye otros antirretrovirales (Lamivudina, Didanosina, Zalcitabina, Stavudina), agentes antivirales (Ganciclovir, Foscarnet, Cidofovir, Ribavirina), antifungico (Flucitosina, Anfotericina), anti *Pneumocystis jiroveci* (Sulfanilamidas, Trimetoprin, Pirimetamida, Pentamidina, Dapsona), medicamentos en pacientes con déficit de G6PD, agentes antineoplásicos (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Metrothesate, Paclitaxel, Vimblastina, Doxorubicina liposomal, Daunorubicina liposomal) y modificadores de la respuesta inmune (Interferon) (Naveira. 2010,p.8)

Anemia secundaria a infecciones oportunistas

Muchas de las infecciones virales o bacterianas así como las enfermedades debilitantes sean o no neoplásicas, provocan un grado de anemia, porque producen un descenso en la producción de glóbulos rojos.

Infección por bacterias y hongos

Las micobacterias y los hongos son capaces de una amplia diseminación a lo largo de la médula ósea, reemplazando la arquitectura normal e inhibiendo la maduración de las células progenitoras. El complejo *Mycobacterium avium* (MAC), *Mycobacterium tuberculosis* e *Histoplasma capsulatum* son los microorganismos más comunes. En casos más raros, otros agentes como *Pneumocystis carinii*, *Cryptococcus neoformans* y *Penicillium marneffe* causaron pancitopenia por infiltración de la médula ósea. La malaria, la leishmaniasis visceral y los parásitos intestinales son otras causas de anemia significativa entre los pacientes con VIH que viven en áreas endémicas o que luego viajan a estas áreas (Mootsikapun P,Srikulbutr S, 2006.p. 10)

I. Infección por micobacterium tuberculosis:

La TB es una de las causas más importantes de enfermedad y muerte en el mundo, principalmente en África y Asia. En el año 2006 se produjeron 9 millones de casos nuevos de TB, de los cuales 0,7 millones fueron pacientes coinfectados con el VIH. De 1,7 millones de muertes por TB en el mismo año, 0,2 millones fueron pacientes con infección por el VIH. Dependiendo de la región geográfica la TB causa entre 11 a 50% de muerte en pacientes con VIH/SIDA. Se estima que un 50% las personas con VIH/SIDA desarrollarán TB y que anualmente, una persona infectada por el VIH/SIDA tiene de 6 a 50 veces más riesgo de desarrollar TB que aquellos sin VIH (Mendoza et al, 2008.p. 247)

La tuberculosis es el prototipo de infección que requiere la inmunidad celular (Th1) para su control y el VIH causa el deterioro funcional progresivo de los linfocitos T CD4 (LTCD4) tanto desde el punto de vista cuantitativo como cualitativo, con el consiguiente deterioro del sistema inmune celular, lo que permite el desarrollo de la tuberculosis. Es por esta razón que la infección por VIH condiciona un riesgo de 7 a 10% de desarrollo de TB por cada año de vida en un paciente con VIH, comparado con el riesgo de 5 a 10% de desarrollo de TB durante toda la vida en una persona sin VIH. (Mendoza et al, 2008.p. 247)

En general, la localización pulmonar es más frecuente en los pacientes con cifras elevadas de LT CD4 y se aprecia un mayor número de localizaciones extra-pulmonares y de tuberculosis diseminadas en los casos con cifras menores LT CD4.

En los pacientes con VIH las manifestaciones de la tuberculosis son dependientes de la cantidad de LT CD4. Es más frecuente una clínica atípica y manifestaciones generales más llamativas como fiebre, adenopatías y esplenomegalia en pacientes con inmunodeficiencia avanzada. (Mendoza et al, 2008.p. 247)

El compromiso pulmonar en personas con LT CD4 mayores de 200 son similares a los pacientes VIH negativos, encontrándose infiltrados en los lóbulos superiores y cavernas; en cambio en los pacientes con bajo recuento de LT CD4, es frecuente encontrar placas de rayos x sin lesiones aparentes, con adenomegalias mediastinales (mediastino ancho) y

compromiso intersticial que puede asemejar neumonía por pneumocystis jirovecii PCP. (Mendoza et al, 2008.p. 249)

Siguiendo con estos autores la tuberculosis ganglionar es la segunda localización mas frecuente después de la pulmonar. Los ganglios más afectados son los laterocervicales, axilares y mediastínicos. Las adenopatías accesibles son inicialmente duras y dolorosas y posteriormente sufren un reblandecimiento y fistulización (escrófula) (p.249)

Así mismo se menciona que la presentación clínica de la TB abdominal en pacientes con VIH, se caracteriza por lesiones de las vísceras adenomegalias y ascitis, se han descrito localizaciones poco comunes como TB gástrica, TB esofágica. Las infecciones del SNC, suelen ser meningoencefalitis con lesiones de masa intracerebral, predominantemente en la fosa posterior (p.249)

La terapéutica contra la tuberculosis en pacientes con VIH/ SIDA es la misma y sigue los mismos principios que en personas inmunocompetentes, con muy pocas excepciones pero siempre con los mismos objetivos del tratamiento.

Actualmente no se recomienda iniciar la terapia antirretroviral simultáneamente, por diferentes razones: 1) la posibilidad de observar mayor cantidad de efectos adversos y la dificultad para poder identificarlos de manera correcta; 2) la adherencia a ambos regímenes es mas complicado por el elevado numero de tabletas que los pacientes debieran de recibir y podría estar asociado a un mayor abandono del TARGA 3) la posibilidad de la aparición con mayor frecuencia del síndrome de reconstitución inmune. (Mendoza et al, 2008.p. 249)

Otro punto importante del TARGA es tener en cuenta las interacciones existentes tanto con rifampicina como con rifabutina, recordando que todos los inhibidores de proteasa se encuentran contraindicados con el uso simultaneo de rifampicina, al igual que nevirapina, un estudio recientemente publicado demostró tener hasta en tres veces mas riesgo comparado con efavirenz en la posibilidad de desarrollar fracaso virológico. (Mendoza et al, 2008.p. 247)

II. Infección por *Micobacterium avium*:

Mycobacterium avium complex (MAC) se refiere a las infecciones causadas por una de las dos especies de micobacterias no tuberculosas, ya sea *M. avium* o *M.*

intracellulare . La infección con estos organismos puede ocurrir en pacientes con o sin infección por VIH. Las dos formas principales de infección por MAC en pacientes con VIH son la enfermedad diseminada y la linfadenitis focal. Por el contrario, la infección pulmonar aislada se observa típicamente en pacientes inmunocompetentes (Chaisson et al,2004. p. 557)

Entre los pacientes infectados por el VIH, la infección por MAC se observa con mayor frecuencia entre aquellos con un recuento de CD4 <50 células / microL . Las disminuciones dramáticas en la tasa de nuevos casos de MAC acompañaron el uso de profilaxis contra la infección por MAC al principio de la epidemia, y más recientemente, el uso generalizado de la terapia antirretroviral efectiva (Chaisson et al, p, 2004.p 557)

El riesgo no parece variar según el género, el origen étnico o la ruta de transmisión, sin embargo, el riesgo puede ser diferente dependiendo de la ubicación geográfica. Como ejemplo, en un estudio las tasas de enfermedad MAC fueron más altas en el sur que en el norte de los Estados Unidos y Canadá (22 contra 14 por ciento) . Además, se ha informado que la infección por MAC es más común en pacientes infectados por el VIH en los Estados Unidos que en Europa (Curren,2018.p.1)

El impacto de la infección por MAC en la enfermedad del VIH ha sido explorado. En la era anterior al uso de una potente terapia antirretroviral (ART), un estudio de casos y controles encontró un aumento pequeño pero significativo en los niveles de ARN del VIH en pacientes con bacteriemia MAC en comparación con los controles . Se documentó un aumento medio de 0,4 log 10 copias / ml en los casos en comparación con los pacientes de control emparejados para los recuentos de CD4, la profilaxis contra MAC, ART y la duración del seguimiento (Curren,2018.p.1)

Está bien establecido que la enfermedad de MAC se asoció con una supervivencia más corta en pacientes con SIDA antes de la era de la terapia antirretroviral potente. En un estudio, un diagnóstico de MAC se asoció con un triple aumento del riesgo de muerte, independientemente del recuento de CD4 . El aumento de la mortalidad puede explicarse

por la regulación positiva del ARN del VIH o por los efectos directos de la infección por MAC .

A diferencia de otras infecciones oportunistas en pacientes con SIDA, se cree que la infección por Mycobacterium avium complex (MAC) se debe a una reciente adquisición en lugar de una reactivación, ya que no existe una infección latente en este organismo. Los portales de entrada para el organismo parecen ser el tracto respiratorio y gastrointestinal con bacteriemia después de la diseminación a través de los linfáticos. (Bermudez et al, 2003.p.1347)

Estos autores también mencionan que los factores de virulencia para MAC no han sido establecidos. Un estudio sugirió que la virulencia diferencial entre las cepas, según se evaluó mediante ensayos de invasión celular o replicación de macrófagos, varía entre las cepas colonizadoras en comparación con las asociadas con la enfermedad diseminada (p.1347)

Los mecanismos de interacción entre el MAC, el virus VIH-1 y el sistema inmunológico tampoco se entienden completamente. En un estudio, los niveles de factor de necrosis tumoral (TNF) -alfa aumentaron y el receptor macrófago-trópico del VIH, CCR5, fue regulado al alza por los monocitos expuestos in vitro a organismos o antígenos de MAC. La expresión del receptor trópico de células T, CXCR4, no se vio afectada. La producción de VIH-1 también aumentó en células de cultivo de tejido de macrófagos previamente expuestas a antígenos MAC. En el tejido de los ganglios linfáticos coinfectados con MAC y VIH-1, se demostraron niveles elevados de CCR5 en comparación con los ganglios linfáticos infectados con VIH-1 solo (Currer,2018.p.1)

Las dos formas principales de infección por Mycobacterium avium complex (MAC) en el VIH son la diseminación y la enfermedad localizada . La infección pulmonar aislada se observa típicamente en pacientes inmunocompetentes.

Infección diseminada

Antes del uso generalizado de la terapia antirretroviral potente (TAR), la MAC se presentaba con mayor frecuencia como enfermedad diseminada. Los síntomas de MAC diseminado generalmente no son específicos e incluyen fiebre, sudores nocturnos, dolor

abdominal y diarrea. En una serie de nueve pacientes, se encontró fiebre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ en 78 por ciento, pérdida de peso en 100 por ciento, tos en 78 por ciento y diarrea en 44 por ciento. Mientras que la linfadenopatía puede ocurrir en la enfermedad diseminada, es más probable que sea difusa y menos perceptible que en la enfermedad localizada.) (Curren,2018.p.1)

Enfermedad localizada

Los síntomas de la adenitis localizada incluyen fiebre, leucocitosis e inflamación focal en un ganglio linfático (p. Ej., Cervical, intraabdominal, mediastinal). En pacientes con infección por VIH, la mayoría de los casos de linfadenitis por MAC se deben a un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (IRIS) (Curren,2018.p.1)

Las anomalías de laboratorio en la infección diseminada con frecuencia incluyen anemia y fosfatasa alcalina elevada y lactato deshidrogenasa. El diagnóstico suele confirmarse por el aislamiento de MAC de la sangre.

Para pacientes con SIDA, tratamiento de Mycobacterium avium infección por el complejo (MAC) implica una terapia antimicrobiana combinada. Además, la terapia antirretroviral (TAR) debe iniciarse o modificarse para suprimir la viremia. (Curren,2018.p.2)

Para pacientes con SIDA e infección por MAC diseminada o localizada, recomendamos el tratamiento con terapia antimicrobiana combinada. Los agentes con actividad contra el MAC incluyen claritromicina , azitromicina , etambutol , rifabutina , amikacina, estreptomina y fluoroquinolonas. Para la mayoría de los pacientes, iniciamos la terapia dual con un macrólido más etambutol . Agregamos un tercer agente (p. Ej., Rifabutina) en pacientes que no pres entan TAR. El tratamiento debe continuarse durante al menos 12 meses (Curren,2018.p.2)

Infecciones virales.

Las infecciones virales pueden estar asociadas con la supresión de la función normal de la médula ósea. La anemia leve a moderada es un hallazgo frecuente en pacientes con

infección aguda por citomegalovirus (CMV) o virus de Epstein-Barr (EBV) además del VIH(Friel, Scadden, 2018.pp.2-3)

El parvovirus B19 es un pequeño virus de ADN monocatenario capaz de infectar y lisar los primeros precursores eritroides. En el huésped normal, la respuesta inmune controla la infección en 10 días a dos semanas, la producción de glóbulos rojos regresa, y no hay anemia clínicamente aparente. Sin embargo, puede ocurrir una anemia potencialmente mortal en pacientes inmunodeficientes debido a una incapacidad para controlar el virus(p.3)

Estos autores también mencionan que aunque el parvovirus B19 se ha relacionado con el desarrollo de anemia crónica y a menudo grave en pacientes con infección por VIH, la viremia persistente con parvovirus parece ser una ocurrencia rara. En un estudio, por ejemplo, se evaluaron los sueros de 317 pacientes VIH positivos consecutivos, 55 por ciento de los cuales eran anémicos. Más del 60 por ciento tenía IgG detectable reaccionando al parvovirus B19, pero ninguno tenía ADN viral detectable por reacción en cadena de la polimerasa (p.3)

Sin embargo, la probabilidad de viremia por el parvovirus B19 aumenta cuando solo se analizan pacientes con anemia grave . En una serie, el análisis de PCR para el ADN parvovírico fue positivo en 17 y 31 por ciento de los pacientes infectados con VIH con hematocritos ≤ 24 y ≤ 20 por ciento, respectivamente(p.3)

En pacientes con VIH, el citomegalovirus (CMV) genera altas tasas de morbimortalidad y puede afectar cualquier porción del tracto gastrointestinal. Se manifiesta con fiebre, pérdida de peso, anorexia, dolor abdominal y diarrea sanguinolenta. La colonoscopia es el método diagnóstico de elección que evidencia en la mucosa eritema en parches, erosiones y úlceras(Gomez et al, 2018, p.152)

La enfermedad gastrointestinal por citomegalovirus (CMV) es una complicación infrecuente pero grave del SIDA. Antes de la disponibilidad de una potente terapia antirretroviral (TAR), la enfermedad gastrointestinal por CMV se produjo en hasta el 5 por ciento de los pacientes con SIDA, principalmente en aquellos con inmunosupresión

avanzada. Sin embargo, la incidencia de enfermedad gastrointestinal por CMV ha disminuido sustancialmente desde que se puso a disposición el TAR (Bartlet, 2018. parr1)

En personas con infección previa por CMV y un recuento de células CD4 <50 células / microl, reactivación del virus latente causa una enfermedad sistémica que se caracteriza por una viremia intermitente o constante que puede conducir a la colonización o infecciones localizadas en uno o varios órganos diana , incluyendo el tracto gastrointestinal(Bartlet, 2018. parr.2)

El pronóstico de los pacientes con SIDA y enfermedad gastrointestinal por CMV ha mejorado dramáticamente desde que se puso a disposición la terapia antirretroviral a finales de la década de 1990 .La mayoría de los casos de enfermedad de los órganos terminales ahora ocurren en pacientes que no reciben TAR, ya sea debido a un diagnóstico tardío de la enfermedad del VIH o una mala adherencia a la terapia prescrita(Bartlet, 2018. parr.5)

Todos los pacientes con enfermedad gastrointestinal por CMV sintomática deben recibir terapia anti-CMV. Además, iniciamos un tratamiento empírico en pacientes con sospecha de tener enfermedad gastrointestinal por CMV (es decir, síntomas clínicos graves, recuento de células CD4 <50). células / microL y hallazgos endoscópicos sugestivos) mientras esperamos la confirmación patológica. (Bartlet, 2018. parr. 26)

Los pacientes con enfermedad gastrointestinal por CMV deben recibir terapia de inducción con un agente antiviral (generalmente ganciclovir) durante tres a seis semanas o hasta que los signos y síntomas se hayan resuelto. Para pacientes con enfermedad grave, se recomienda terapia intravenosa. La terapia oral se puede usar una vez que el paciente puede absorber y tolerar los agentes orales y / o en pacientes con enfermedad leve.

Anemia por trastornos malignos y linfoproliferativos

La infiltración de la médula ósea por células malignas es una causa potencial de anemia y otras citopenias. El pequeño tipo de células no hendidas del linfoma no Hodgkin es el infractor más común (similar a Burkitt), seguido de otros linfomas malignos agresivos y altamente agresivos y, rara vez, el sarcoma de Kaposi (Friel, Scadden,p. 3)

Los pacientes con infección por VIH también tienen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad multicéntrica de Castleman, un Herpesvirus humano 8 asociado (HHV -8) condición que comúnmente se presenta con anemia, fiebre y linfadenopatía (Friel, Scadden,p. 3)

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) produce una inmunidad celular dañada, una condición que se sabe predispone a las personas a desarrollar neoplasias. A medida que aumenta la esperanza de vida de los pacientes infectados por el VIH, los tumores malignos se han convertido en una causa conocida de morbilidad y mortalidad en esta población (Freedman, 2017. parr 1)

Antes de la llegada de la terapia antirretroviral (TAR), las enfermedades malignas representaban aproximadamente el 10 % de las muertes relacionadas con el VIH. Desde la implementación rutinaria de la terapia antirretroviral, se realiza un diagnóstico de cáncer en más del 40 % de los pacientes infectados por el VIH durante el curso de la infección por el VIH, y más del 28 % de las muertes relacionadas con el VIH son atribuibles a la malignidad (Freedman, 2017. parr 1)

Hay tres neoplasias malignas definidas por el SIDA: sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin (LNH) de tipo patológico de alto grado y de fenotipo inmunológico de células B o desconocido, y carcinoma cervical invasivo. Además, los tumores malignos que no definen el SIDA contribuyen a la mortalidad en personas infectadas por el VIH(Freedman, 2017. parr 2)

La presentación clínica varía enormemente según el tipo de linfoma y las áreas de participación. Algunos se comportan de manera indolente con linfadenopatías que aumentan y disminuyen a lo largo de los años. Otros son altamente agresivos, resultando en la muerte en cuestión de semanas si no se tratan. Aunque puede producirse linfoma indolente, la mayoría de los linfomas en el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), la población seropositiva es clínicamente agresiva. Las presentaciones menos comunes de linfoma sistémico incluyen resultados anormales de laboratorio, como citopenias inexplicables, hipercalcemia, lactato deshidrogenasa elevada o síndrome de lisis tumoral (es

decir, acidosis láctica, hiperuricemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia) (Freedman, 2017.parr.3)

La enfermedad de Castleman describe un grupo heterogéneo de trastornos linfoproliferativos que comparten características histopatológicas comunes. La enfermedad de Castleman se clasifica en al menos tres trastornos distintos según el número de regiones de ganglios linfáticos agrandados con características histopatológicas características y la presencia / ausencia de herpesvirus humano 8 (Freedman. 2018.parr 1)

Continuando con este autor se menciona que los pacientes con enfermedad de Castleman presentan linfadenopatía en múltiples regiones ganglionares. Casi todos los pacientes presentan fiebre y otros síntomas inespecíficos que sugieren una enfermedad inflamatoria, como sudores nocturnos, pérdida de peso, debilidad y fatiga. Otros síntomas incluyen hepatoesplenomegalia, citopenias, disfunción orgánica y hallazgos cutáneos como erupción cutánea, hemangiomas y pénfigo (parr.10)

Anemia por deficiencias nutricionales

Las deficiencias nutricionales son comunes en pacientes con inmunosupresión avanzada, debido al impacto combinado de la anorexia, las alteraciones gastrointestinales asociadas con los medicamentos, el desgaste y la malabsorción. Como ejemplo, los estudios han observado una reducción de las concentraciones séricas de vitamina B12 en más del 10% de los pacientes ambulatorios con infección por VIH y hasta en el 20% de los pacientes con SIDA (Hepburn et al, 2004,p.127)

En un estudio de 2016 de 270 personas infectadas por el VIH de nueve países (incluido Estados Unidos) que no habían sido tratados con la terapia antirretroviral, la prevalencia de deficiencia de vitamina B12 fue del 9 %.(Friel, Scadden,2018.p.3)

Si bien las tasas de prevalencia de deficiencia de B12 más bajas del 2 % se han documentado en otras series, la mayoría de los estudios sugieren un mayor riesgo de niveles bajos de vitamina B12 entre los pacientes con recuentos de CD4 basales más bajos. (Friel, Scadden,2018.p.3)

La etiología de la deficiencia de vitamina B12 en estos pacientes se ha relacionado con la malabsorción en el íleon distal, la aclorhidria con una reducción secundaria en la producción de factor intrínseco y una alteración en las proteínas de transporte de cobalamina. En individuos infectados por el VIH, la deficiencia de vitamina B12 se asocia de manera infrecuente con cambios megaloblásticos en la médula ósea o las secuelas neurológicas que se presentan de forma característica en la población sin VIH(Friel, Scadden,2018.p.3)

Estos autores establecen que la evaluación de los niveles de B12 en individuos infectados por el VIH es similar a las poblaciones no infectadas por el VIH, que incluyen:

- I. Anemia no explicada, macrocitosis (volumen corpuscular medio [MCV]> 100 fL), pancitopenia o neutrófilos hipersegmentados.
- II. Síntomas neurológicos o psiquiátricos inexplicables.
- III. Afecciones asociadas como la cirugía bariátrica, la desnutrición o una dieta vegetariana estricta sin el debido control.

La deficiencia de folato puede ocurrir en pacientes infectados por el VIH y puede resultar de reducciones en la ingesta dietética y absorción intestinal . La deficiencia de folato debe considerarse en pacientes con alto riesgo de reducción de ingesta en la dieta y aquellos con un volumen corpuscular medio elevado o cambios megaloblásticos en el frotis de sangre (Friel, Scadden,2018.p.4)

Anemia secundaria a la infección por el VIH

El propio VIH que puede provocar anemia como enfermedad crónica, por descenso en la producción de eritropoyetina o como descenso en la producción del BFU-E (células formadoras de colonias eritroides) (Naveira, 2010.p.8)

Continuando con este autor se menciona que entre las proteínas reguladoras, que conforman los productos génicos del VIH, se encuentra la proteína Nef (factor negativo) que es la proteína más potente y está implicada en la modulación de la señalización celular. Es considerada como el factor principal de virulencia tanto in vitro como in vivo(p.8)

El Nef es una pequeña partícula reguladora expresada por el VIH-1 y 2 y por el SIV (Virus de la Inmunodeficiencia del Simio), miristilada, de entre 27-34 kDa y que es requerida tanto para la replicación máxima del virus como para la progresión de la enfermedad, mediante el control de los factores de señalización de la célula. Se ha demostrado que defectos y variaciones en esta proteína, son responsables de una rápida, lenta o no progresión a SIDA(Naveira, 2010.p.8)

El Nef juega un papel crítico en la patogénesis de la disfunción hematopoyética, perjudicando el funcionamiento normal de las células progenitoras de la hematopoyesis. Se sugiere que el VIH-1 in vitro altera la hematopoyesis, afectando a los progenitores hematopoyéticos a través del gp120 (de la membrana) del gag24 y del Nef y, también mediante cambios en la secreción de citocinas inhibitorias incluyendo el factor de necrosis tumoral alfa (TNF). Puesto que todas las líneas sanguíneas celulares están afectadas, aparentemente la infección por el VIH-1, altera la función prematura de las células progenitoras hematopoyéticas (p.6)

Esta suposición se ve confirmada por estudios que muestran que las células progenitoras CD34, en pacientes infectados por el VIH están reducidas en el crecimiento y diferenciación (in vitro). No obstante, el mecanismo por el cual se afecta prematuramente la hematopoyesis permanece desconocido (p8)

Amanda J. Redig y Nancy Berliner (2013) postularon:

La fisiopatología de la anemia en el VIH, especialmente la que persiste frente a la terapia antirretroviral combinada, es un reflejo de las vías proinflamatorias subyacentes que también se cree que contribuyen a la anemia en los ancianos, así como otras enfermedades crónicas relacionadas con la edad tales como las enfermedades cardiovasculares y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Esto sugiere que el VIH induce rutas inflamatorias que están asociadas con un patrón de envejecimiento acelerado y que la anemia es un biomarcador de estos procesos (p.377)

Una mejor comprensión de la fisiopatología de la anemia relacionada con el VIH puede proporcionar importantes puntos de entrada para mejorar las manifestaciones crónicas de las enfermedades relacionadas con el VIH.

Los efectos por sí solos no son suficientes para explicar la asociación consistente entre la anemia y la etapa del VIH. Además, varios estudios en una serie de cohortes de pacientes demostraron que la anemia tiene importancia pronóstica para las medidas de morbilidad y mortalidad en el paciente con VIH (Naveira,2010,p.9)

Apoyando la posibilidad de que el propio virus pueda desempeñar un papel independiente en la conducción de la eritropoyesis disfuncional. Los estudios que evalúan la anemia en pacientes sometidos a ART en comparación con pacientes que no están en tratamiento activo amplían esta hipótesis, ya que la ART parece corregir la anemia asociada con el VIH de manera efectiva el número de pacientes en poblaciones adultas y pediátricas (Naveira,2010,p.9)

Por el contrario, un estudio reciente demostró que la anemia en curso se asocia estadísticamente como un marcador de fracaso del tratamiento en pacientes recién iniciados en cART que no logran la supresión viral adecuada (Naveira,2010,p.9)

Una gran cantidad de literatura antigua ha establecido la anemia como un marcador pronóstico de la mortalidad en el paciente con VIH .

Van den Berga K et al (diciembre,2014) también hacen referencia a la anemia:

Las citopenias, especialmente la anemia, son comunes en la población infectada por el VIH. Las causas de las citopenias relacionadas con el VIH son multifactoriales y con frecuencia se superponen. Además, muchos de los fármacos utilizados en el tratamiento de los individuos VIH positivos son mielosupresores y pueden causar y exacerbar la anemia. A pesar de que la sangre y los productos sanguíneos siguen siendo la piedra angular en el manejo de las citopenias graves, la forma en que el VIH puede afectar la utilización de la sangre no se entiende bien(p.2)

La anemia ha sido asociada a la progresión del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y a una disminución de la supervivencia, siendo también una de las

causas más comunes de trombocitopenia y leucopenia. Esta alta prevalencia puede ser debida a una alta incidencia, o a la larga duración de la anemia, o a ambas(p.2)

Las consecuencias de la anemia incluyen fatiga, descenso del sensorio, de la percepción y del bienestar, y el incremento de las necesidades de cuidados, necesidad de transfusiones, terapia con eritropoyetina o de ingresos hospitalarios en pacientes con VIH/SIDA. Las consecuencias de la anemia por déficit de hierro incluyen la disminución de la capacidad para el trabajo, para el ejercicio y el descenso de la resistencia(Berga, 2014, p.2)

Jhilmeet et al(2016):

La infección por el VIH da como resultado una inmunodeficiencia progresiva y una regulación inmune. Por el agotamiento rogativo de los linfocitos timpales CD4 auxiliares aquí está la respuesta disminuida a los antígenos solubles, la disminución de la respuesta de helper a la síntesis de inmunoglobulina, y la deteriorada y sensibilidad retardada. La disminución de la producción de interferón- γ conduce a la disminución de la muerte citoplásmica de los organismos intracelulares. También hay defecto en la función de las células natural killer (NK) y disminución de los linfocitos T mediados por la citotoxicidad de las células infectadas con virus.

Un desequilibrio de las células reguladoras CD4, CD25, Foxp2 + y linfocitos CD4 / interleucina (IL) -17 puede dar como resultado la expresión de linfocitos T y B autoreactivos, lo que explica el aumento de la incidencia de trastornos autoinmunes asociados con la infección por VIH y respuestas CD8.

Tratamiento de la anemia en pacientes con infección por el VIH/ SIDA.

Como ya se ha comentado, la recuperación de la anemia en el paciente VIH+ está significativamente asociado a una reducción del riesgo de muerte, un retraso en la progresión a SIDA, mejor control de los CD4, de la neutropenia, trombocitopenia y retraso en la profilaxis de enfermedades como el Pneumocystis jiroveci. Por ello el tratamiento de la anemia va a retrasar la progresión a SIDA, retrasar la aparición de las enfermedades oportunistas y mejorar la calidad de vida.

Existen múltiples causas de anemia en el paciente infectado por el VIH, y por lo tanto el tratamiento tiene que ir dirigido a la etiología que provoca la anemia. Existen diferentes tratamientos que mejoran la anemia en los pacientes VIH+.

I - Uso del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA)

Los regímenes de terapia antirretroviral (ART) utilizados para tratar a personas con infección por VIH han llevado a reducciones dramáticas en la morbilidad y la mortalidad. La selección de medicamentos podría incluir potencialmente al menos 25 medicamentos antirretrovirales disponibles en seis clases principales . Sin embargo, solo se recomienda una pequeña proporción de estos agentes. Para la mayoría de los individuos, un régimen de ART consiste en una combinación de dos nucleósidos más un tercer agente de una clase diferente.

Para comprender el papel de la terapia antirretroviral es importante mencionar los pasos del ciclo viral.

Replicación del virus

El ciclo de vida del VIH se puede dividir en 6 pasos: (1) entrada (unión y fusión), (2) transcripción inversa, (3) integración, (4) replicación (transcripción y traducción), (5) montaje, y (6) brotes y maduración. La identificación y comprensión de estos procesos han proporcionado la base para el descubrimiento de fármacos antirretrovirales (Fletcher,2018.p.1)

Entrada: el proceso de entrada implica la unión del VIH a los receptores en la superficie de la célula CD4. Una vez que se produce la unión inicial, la asociación íntima del VIH con la célula se ve reforzada por la unión adicional a los correceptores de quimiocinas, que promueve la fusión de la membrana y la internalización del material genético viral y las enzimas necesarias para la replicación. Maraviroc y enfuvirtida son agentes antirretrovirales que inhiben la unión y la fusión, respectivamente. Sin embargo, estos agentes no se utilizan comúnmente para el tratamiento de la infección por VIH (p.1)

Transcripción inversa: el material genético del VIH es el ARN, y el virus utiliza la transcriptasa inversa (una de las tres enzimas codificadas de forma viral: transcriptasa

inversa, integrasa y proteasa) para convertir su ARN en ADN. Tras la transcripción inversa, el producto de ADN viral de doble cadena migra al núcleo de la célula. Los inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos (INTI) y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (INNTI) inhiben el proceso de transcripción inversa. Hay varios agentes en cada una de estas clases que se usan ampliamente para el tratamiento del VIH (p.1)

Integración: el virus utiliza la enzima integrasa para integrar (insertar) su ADN viral en el ADN de la célula CD4 huésped. Una vez que el ADN viral se ha integrado en el ADN de la célula, la célula se infecta por el resto de su vida. Los inhibidores de transferencia de hebras de integrasa (INSTI) inhiben el proceso de integración. En muchos países, los INSTI se consideran el tercer agente preferido (en combinación con dos análogos de nucleósidos) para los individuos sin tratamiento previo (p.1)

Replicación: después de la integración, el VIH se replica preferentemente en las células activadas. El ADN proviral se forma mediante transcripción utilizando la maquinaria de la célula CD4 huésped para crear un nuevo ARN viral. Este ARN viral se traduce en largas cadenas de poliproteínas, que se convertirán en los componentes proteicos y enzimáticos de las nuevas partículas virales. No hay agentes antirretrovirales que inhiban este paso del ciclo de replicación (p.1)

Ensamblaje: las nuevas proteínas y enzimas virales se mueven hacia la membrana externa de la célula donde se ensamblan en una yema o brote del VIH inmaduro y no infeccioso. No hay agentes antirretrovirales que inhiban este paso del ciclo de replicación (p.1)

Florecimiento y maduración: el brote del virus se libera desde la célula CD4 del host. La enzima viral, la proteasa, corta las largas cadenas de poliproteínas del VIH en proteínas del VIH funcionales más pequeñas para formar una partícula viral infecciosa y madura. Los inhibidores de la proteasa son agentes antirretrovirales que inhiben la enzima proteasa del VIH y, por lo tanto, evitan este paso final en el ciclo de replicación(p.1)

I. Inhibidores de entrada

Antagonistas de CCR5

El VIH ingresa a las células CD4 a través del receptor de CD4 junto con uno de sus receptores: el receptor de quimiocinas 5 (CCR5) o el receptor de quimiocinas CXCR4 (CXCR4). Los virus que usan el correceptor CCR5 se denominan "virus R5", mientras que otros que usan el correceptor CXCR4 se denominan "virus X4" (Fletcher,2018.p.1)

Los agentes que bloquean CCR5 ejercen su actividad antiviral contra el VIH mediante el bloqueo de la entrada de virus CCR5-trópico en la célula T CD4. Maraviroc es el único antagonista aprobado de CCR5. Maraviroc no se usa comúnmente para el tratamiento inicial del VIH. Sin embargo, puede tener un papel en los pacientes con experiencia en el tratamiento con virus resistentes a los medicamentos experiencia en el tratamiento que están fracasando en la terapia"(p.1)

Inhibidores de la fusión

Los inhibidores de la fusión se unen a la glucoproteína 41 (gp41) de la envoltura del VIH para prevenir la fusión viral a la célula T CD4. El único inhibidor de fusión aprobado es la enfuvirtida (a veces denominada T-20), un péptido de 36 aminoácidos. Este es un agente inyectable que es efectivo en pacientes con experiencia en el tratamiento que no han estado expuestos a este medicamento. Sin embargo, la enfuvirtida es difícil de administrar durante largos períodos de tiempo debido a la necesidad de inyecciones dos veces al día, que a menudo conducen a reacciones cutáneas locales. (Fletcher,2018.p.1)

Inhibidores de transcripción inversa de nucleosido/ nucleótido

Características de la clase NRTI: la clase del inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido / nucleótido (NRTI) incluye :

- Tenofovir disoproxil fumarato y tenofovir alafenamida, que son INTI derivados de adenosina.
- Emtricitabina y lamivudina, que son análogos de la citosina.
- Abacavir sulfato, un análogo de guanosina.
- Zidovudina.

Los NRTI se someten a una fosforilación intracelular mediada por varias enzimas del huésped (p. Ej., Quinasas y fosfotransferasas citoplasmáticas o mitocondriales). La forma activa de trifosfato inhibe la replicación viral a través de la unión competitiva a la enzima viral, la transcriptasa inversa. La elongación de la cadena de ADN se termina después de que se incorpore el trifosfato NRTI (Fletcher,2018,p.2)

Inhibidores de transcripción reversa no nucleosidos

Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI, por sus siglas en inglés) se administran típicamente con una combinación de inhibidores de la transcriptasa inversa (NTIR) de nucleósido doble. Los INNTR de primera generación incluyen efavirenz y nevirapina; Los NNRTI de segunda generación son rilpivirina, etravirina y doravirina. Para los pacientes sin tratamiento previo, efavirenz y rilpivirina son los INNTR más utilizados. La etravirina se usa generalmente para individuos con evidencia de virus resistente a los medicamentos(Fletcher,2018,p.2)

Los NNRTI evitan que la transcriptasa inversa del VIH-1 agregue nuevos nucleótidos a la cadena de ADN en crecimiento. Los NNRTI bloquean el alargamiento del cDNA viral en un sitio que está separado del sitio activo al que se dirige la clase NRTI. Los NNRTI se unen a una bolsa hidrófoba en el subdominio de la palma de p66, aproximadamente 10 angstroms del sitio activo de la polimerasa . Esto provoca un cambio estereoquímico en la proteína, lo que reduce la capacidad de los nucleósidos naturales para unirse al bolsillo del sitio activo. La transcriptasa inversa se vuelve menos flexible y se inhibe la polimerización del ADN. Además, se reduce el alargamiento del ADNc, lo que en última instancia conduce a una disminución en la replicación viral(Fletcher,2018,p.2)

Inhibidores de transferencia de banda integra

Los regímenes que usan inhibidores de la transferencia de cadenas de integrasa (INSTI), como raltegravir, elvitegravir, dolutegravir y bictegravir, son eficaces y bien tolerados. Los INSTI disponibles se administran por vía oral. (Fletcher,2018,p.2)

En muchos países, incluidos los Estados Unidos, los INSTI se consideran el tercer agente preferido para los individuos sin tratamiento previo cuando se usan en combinación con dos análogos de nucleósidos. Estos agentes son una opción particularmente atractiva

para los pacientes con perfiles lipídicos anormales o factores de riesgo para enfermedad coronaria, ya que tienen un efecto neutral sobre el colesterol y los triglicéridos en comparación con los inhibidores de efavirenz y proteasa (Fletcher,2018.p.1)

La integrasa del VIH es una de las tres enzimas (transcriptasa inversa, proteasa e integrasa) que están codificadas por el virus y son esenciales para la replicación del VIH. Después de la entrada en las células T CD4 +, el ARN viral se transcribe a la inversa en el ADN mediante la transcriptasa inversa del VIH. La enzima integrasa cataliza el proceso mediante el cual el ADN viral se integra en el genoma de la célula huésped. Este proceso es esencial para el mantenimiento del genoma viral y la expresión génica viral (Fletcher,2018.p.1)

Inhibidores de la proteasa

Los inhibidores de la proteasa (PI) se administran típicamente en combinación con una combinación de nucleósidos dual; sin embargo, también pueden usarse como parte de un régimen de limitación / ahorro de nucleósidos. Los IP deben administrarse con un agente de refuerzo, ya sea ritonavir o cobicistat. Se pueden usar para pacientes que no han recibido tratamiento y, a menudo, son el agente preferido para los pacientes que no están en su régimen inicial de terapia antirretroviral (TAR) (Fletcher,2018.p.1)

Los IP inhiben de forma competitiva la escisión de las poliproteínas Gag-Pol en células infectadas por VIH, lo que es un paso crucial en el proceso de maduración viral, lo que resulta en la producción de viriones inmaduros que no son infecciosos (Fletcher,2018.p.1)

Efecto de los antirretrovirales sobre la anemia

Según menciona Naveira (2010) existen múltiples estudios que demuestran la relación entre el comienzo del TARGA y la corrección de la anemia en pacientes infectados con el VIH que demuestran lo siguiente:

- El tratamiento con TARGA al menos durante 6 meses está relacionado con la resolución de la anemia(p.10)

- En mujeres infectadas por el VIH, se ha comprobado que el uso de TARGA ha sido asociado a una mejoría en la función inmune, un descenso significativo de la carga viral y un descenso en las enfermedades defintorias del SIDA y por lo tanto, con un aumento de la calidad de vida y de la supervivencia(p.10)

- La mayoría de los pacientes infectados por el VIH y que comienzan el TARGA, han incrementado sus cifras de hemoglobina, especialmente en aquellos pacientes con cuadro de anemia e inmunosupresión severa (p.10)

- La iniciación del TARGA en regímenes conteniendo AZT, puede ser considerada incluso en pacientes con moderada anemia, aunque en pacientes que inician el TARGA por primera vez y que ya presentan anemia, no es aconsejable administrar el TARGA conteniendo AZT (p.10)

Los TARGA sin AZT producen una mejoría en la anemia moderada o severa en pacientes con mayor inmunodepresión. No obstante, la mejoría en la anemia, puede estar retrasada en pacientes de raza negra y en pacientes con enfermedad en estadios medios. La administración de TARGA parece producir una estimulación del factor estimulante de colonias de granulocitos lo que produce una movilización de las células progenitoras sanguíneas(Naveira, 2010.p.10)

II- Uso del hierro IV

La administración de hierro intravenoso es una práctica discutible, como reparador de la anemia en el paciente VIH+. El control de la ferritina en sangre, como marcador de la corrección de la anemia, tiene poco valor, ya que en estos casos la elevación de la ferritina puede ser debido a que se comporta como un reactante de fase aguda; por lo tanto, la utilización de hierro intravenoso no debe basarse en parámetros como la ferritina solamente, sino de las concentraciones circulantes del receptor soluble de la transferrina, las medidas de hierro en plasma, la saturación de la transferrina y el índice receptor de

transferrina/ferritina. Múltiples líneas de investigación sugieren que la elevación del status del hierro, incrementa relativamente, la susceptibilidad de las infecciones oportunistas y de neoplasmas, la inmunosupresión y el aumento de la replicación viral y, por lo tanto, de las mutaciones virales (Naveira, 2010, p.10)

Continuando con este autor se menciona que no obstante, existen pequeños trabajos, en que dosis bajas de suplemento de hierro, (60 mg de hierro elemental o Hierro Dextrano) 2 veces en semana durante 4 meses no incrementan la carga viral. Recientes trabajos en América, muestran que en mujeres usuarias de droga por vía parenteral, la administración de suplementos de micronutrientes y 18 mg de hierro no incrementan la carga viral en 1 año. Aunque los suplementos de hierro están indicados en pacientes con anemia, el tratamiento en mujeres infectadas VIH+ y co-infectadas con el VHC, los suplementos de hierro incrementan la progresión de la infección VIH, empeoran la infección por el VHC y aumentan la mortalidad (p.10)

IV: Uso de la eritropoyetina

El uso de la Eritropoyetina en pacientes infectados por el VIH se comenzó a utilizar en el año 1990 en los pacientes que recibían como tratamiento el AZT debido al efecto mielosupresor que ocasionaba este fármaco con la siguiente producción de anemia. Existen múltiples trabajos, con múltiples dosis de eritropoyetina en la bibliografía, sin que existan grandes diferencias en los resultados y demostrando que la eritropoyetina, incluso en dosis semanal, corrige la anemia y mejora la calidad de vida(Naveira, 2010, p.10)

En situaciones normales, en pacientes no-VIH, el desarrollo de la anemia ferropénica o por sangrado agudo trae como resultado un aumento en la producción de eritropoyetina, que corrige esa anemia. En el caso de pacientes con infección por el VIH, no obstante, la respuesta compensatoria de la eritropoyetina es baja, resultando en una incapacidad de la medula ósea para responder a la situación de anemia (Naveira, 2010.p.10)

La Darboepoetina es otro estimulante de la eritropoyesis. Es la forma hiperglicosilada de la eritropoyetina humana recombinante, con una vida media más larga lo que permite espaciar las administraciones. Hay una gran experiencia por parte de los nefrólogos en la utilización de este tipo de medicación para tratar la anemia en la

Insuficiencia Renal Crónica. El CERA (continuous erithropoyetin receptor activator) es un nuevo fármaco estimulador de la eritropoyesis, del cual existe poca experiencia, limitada de momento sólo a nefrología.(Naveira,2010.p.11)

IV. Uso de transfusiones

La transfusión de sangre alogénica, no está indicada rutinariamente, ya que aparte de los problemas de contagio de infecciones bacterianas y virales, también hay que contar con el contagio de priones. Desde principio de los años 70 se observa que la transfusión de sangre o de productos derivados de la sangre produce una supresión del sistema inmune. Estos efectos inmunomoduladores las transfusiones se relacionan con el incremento de la recurrencia del cáncer, el incremento de la mortalidad y el incremento de las infecciones bacterianas en el postoperatorio(Naveira, 2010, p.11)

Existe una constelación de efectos inmunes relacionados con la transfusión, llamados efecto TRIM47 (transfusión-related inmunemodulation) o IMITA (Inmunomodulación Inducida por Transfusión de sangre Alogénica). La acumulación de sustancias bioactivas, se producen durante el tiempo de almacenaje de la sangre, incluidas, histamina, lípidos, citokinas, fragmentos de membrana celular, antígenos solubles (HLA) antígenos clase I, muchos derivados de los leucocitos, jugando un papel muy importante en la aparición del efecto TRIM(Naveira, 2010 , p.11)

Aunque los mecanismos provocados por la TRIM no son muy claros, la transfusión de sangre alogénica es la causa del descenso de los Linfocitos T helper/supresores, el descenso de la función de las células Natural Killer, la supresión de la blastogénesis, la reducción de la hipersensibilidad retardada y el aumento de la tolerancia a los injertos. La asociación entre transfusión y supervivencia en pacientes VIH+ no ha variado en la era del TARGA, comparada con la era pre-TARGA(Naveira, 2010. p.11)

Sin embargo, los pacientes transfundidos han presentado un incremento del riesgo de muerte comparado con los no transfundidos, por ello el uso indiscriminado de las transfusiones en los pacientes VIH + no se debe realizar y se debe intentar dejar la transfusión sólo para los casos urgentes con hemoglobinas por debajo de 8 g/dl.

CAPITULO 3. MARCO METODOLÓGICO

Tipo de estudio

Se realizó un estudio bibliográfico de artículos publicados a nivel mundial referentes a la anemia en pacientes con VIH, este documento no pretende ser un una investigación original descriptiva ni analítica; ni un estudio primario. Busca recopilar y sintetizar lo que en otros estudios primarios o investigaciones originales se ha encontrado con el fin proveer a la sociedad costarricense una fuente reciente sobre el tema.

Área de estudio

En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica de artículos publicados en diferentes regiones del mundo, sobre las principales causas de anemia en pacientes con VIH de literatura publicada durante el periodo de cinco años que van desde el año 2013 hasta el año 2017.

Fuentes de información

Se obtuvo información de las principales fuentes y bases de datos biomédicas: Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad BINASS, Scientific Electronic Library Online (SCIELO) MedLine, Biblioteca de Universidad Internacional de las Americas(UIA), Center for disease and prevention (CDC), PubMed, Dynamed, Up to date.

Palabras clave

Dicha búsqueda se realizó mayormente en inglés por ser el idioma donde se encuentra más cantidad de información médica, además se utilizaron artículos en español. Las palabras claves utilizadas para recopilar información en esta búsqueda han sido: Anemia, VIH, SIDA, anemia por inflamación , antirretrovirales, infecciones oportunistas, zidovudina , cambios hematológicos y VIH.

Criterios de inclusión

Se hizo un enfoque en los artículos que tuvieron información relacionada con la anemia en el paciente con VIH, partiendo desde ese punto para investigar acerca de la incidencia en las diferentes regiones del mundo, y la relación con la terapia antirretroviral así como el impacto sobre la mortalidad.

Dicha búsqueda se realizó mayormente en inglés por ser el idioma donde se encuentra más cantidad de información médica.

Para realizar esta revisión bibliográfica se seleccionaron 47 artículos, finalmente se incluyeron, 19 artículos proporcionados por las diferentes fuentes de información de los cuales se tomó el resumen para realizar su selección así como el año de publicación. Se utilizaron los que tuvieron información propiamente relacionada con el tema de revisión, publicados en el periodo de tiempo comprendido entre el año 2013 al año 2018.

Fuentes de información

Titulo	Resumen
<p>Anemia in combined antiretroviral treatment-naive HIV-infected patients in China: A retrospective study of prevalence, risk factors, and mortality.</p> <p>Dai, Jiang Xiao, Guiju Gao, Xuejing Chong, Fang Wang, Hongyuan Liang, Liang Ni, Di Yang, Fengting Yu, Ling Xu, Di Wang², Junyan Han, Hui Zeng, Hongxin Zhao (2016)</p>	<p>Se analizaron los datos de 3452 pacientes infectados por el VIH que aún no recibían terapia antirretroviral combinada atendidos en el Hospital Ditan de Beijing, de junio de 2003 a diciembre de 2015. Se estudio retrospectivamente la línea de base, la prevalencia de anemia pre TAR; los factores de riesgo asociados a la anemia; y su impacto en la mortalidad en pacientes infectados con VIH Además se analizo las tendencias de la incidencia de anemia durante el período de estudio, una vez que los pacientes se establecieron en el cART.</p>
<p>Anemia in a cohort of HIV-infected Hispanics: prevalence, associated factors and impact on one-year mortality</p>	<p>Este estudio incluyó a 1,486 pacientes que se inscribieron entre enero de 2000 y diciembre de 2010 en una cohorte de VIH</p>

<p>Eduardo J Santiago-Rodríguez, Angel M Mayor, Diana M Fernández-Santos, Yelitza Ruiz-Candelaria and Robert F Hunter-Mellado. (Puerto Rico) (2014)</p>	<p>en Bayamón, Puerto Rico. Los datos fueron recolectados a través de entrevistas personales y recolección de registros médicos. Para determinar los factores asociados independientemente con la anemia, se utilizó un modelo de regresión logística multivariable. También se realizaron modelos de riesgos proporcionales de Kaplan-Meier y Cox para estimar el tiempo de supervivencia y predecir el riesgo de muerte.</p>
<p>Anemia and Risk Factors in HAART Naïve and HAART Experienced HIV Positive Persons in South West Ethiopia: A Comparative Study Lealem Gedefaw¹, Tilahun Yemanel , Zewdineh Sahlemariam¹ , Daniel Yilma Ethiopia (2013)</p>	<p>Se realizó un estudio comparativo de corte transversal en instalaciones en el Jimma University Specialized Hospital del 1 de febrero al 30 de marzo de 2012. Se inscribieron en este estudio un total de 234 personas VIH positivas, 117 HAART sin TAR y 117 HAART con experiencia. Se recogieron muestras de sangre y heces de cada participante. Las muestras de sangre se examinaron para el recuento sanguíneo completo, el recuento de CD4 y la muestra de sangre para hemoparásitos de malaria; mientras que en las muestras de heces se revisaron los óvulos de parásitos intestinales. Las características sociodemográficas y los datos clínicos de los participantes se recopilaron mediante un cuestionario probado previamente.</p>

<p>Anemia among HIV-Infected Patients Initiating Antiretroviral Therapy in South Africa: Improvement in Hemoglobin regardless of Degree of Immunosuppression and the Initiating ART Régimen.</p> <p>Simbarashe Takuva, Mhairi Maskew, Alana T. Brennan, Ian Sanne, A. Patrick MacPhail, and Mathew P. Fox (África)</p>	<p>En este estudio de cohorte prospectivo realizado en Johannesburgo, Sudáfrica, se busco determinar la prevalencia, incidencia y predictores de anemia entre pacientes que inician primera línea de ART. También se busco explorar si el grado de la inmunosupresión al inicio del TAR y el efecto del inicio de TAR (zidovudina versus otro) sobre el nivel de hemoglobina durante el tratamiento.</p>
<p>Determinants of Anemia among Human Immunodeficiency Virus-Positive Adults at Care and Treatment Clinics in Dar es Salaam, Tanzania.</p> <p>Paul Petraro, Christopher Duggan, Donna Spiegelman, Ellen Hertzmark, Abel Makubi, Guerino Chalamilla, Helen Siril, David Sando, Said Aboud, and Wafaie W. Fawzi (2016)</p>	<p>Este estudio observacional prospectivo se llevó a cabo en 12 clínicas de atención y tratamiento del VIH (MDT) para el cuidado y tratamiento de la salud (MDC) apoyadas por el Plan de Emergencia del Presidente de los Estados Unidos para el Alivio del SIDA en Dar es Salaam, Tanzania, entre noviembre de 2004 y septiembre de 2011. El programa MHD se estableció en 2004 y proporciona infraestructura, laboratorio y apoyo técnico a las CTC del VIH; prevención integrada de la transmisión de madre a hijo; y las instalaciones de tuberculosis (TB) en la región de Dar es Salaam. Los detalles han sido publicados previamente. Para la inclusión en estos análisis, los participantes tenían que tener 15 años o más, no estar embarazadas al momento de la inscripción y tener al menos</p>

	dos mediciones de la concentración de Hgb.
<p>Prevalence of Anemia among Adults with Newly Diagnosed HIV/AIDS in China</p> <p>Yinzhong Shen, Zhenyan Wang, Hongzhou Lu, Jiangrong Wang, Jun Chen, Li Liu, Renfang Zhang, Yufang Zheng</p> <p>(2013)</p>	<p>Se seleccionaron mil novecientos cuarenta y ocho pacientes recién diagnosticados con VIH en China durante 2009 y 2010. Se recogieron muestras de suero obtenidas de cada individuo para medir los niveles de hemoglobina. Se registraron datos demográficos e historias médicas. Los factores asociados a la presencia de anemia se analizaron mediante regresión logística.</p>
<p>Prevalence of Anemia among Adults with Newly Diagnosed HIV/AIDS in China</p> <p>Yinzhong Shen, Zhenyan Wang, Hongzhou Lu, Jiangrong Wang, Jun Chen, Li Liu, Renfang Zhang, Yufang Zheng</p> <p>(2014)</p>	<p>Entre 2009 y 2010 se seleccionaron mil novecientos cuarenta y ocho pacientes infectados por VIH recién diagnosticados en China. Se tomaron muestras de suero obtenidas de cada individuo para medir los niveles de hemoglobina. Se registraron los datos demográficos y los historiales médicos. Los factores asociados con la presencia de anemia se analizaron mediante regresión logística. El propósito del presente estudio fue para estimar la prevalencia de la anemia entre los chinos adultos con VIH / SIDA recién diagnosticado, y para identificar factores demográficos y relacionados con el VIH que se asociaron con la presencia de anemia.</p>
<p>Relationship Between Blood Concentrations of Hepcidin and Anemia Severity, Mycobacterial Burden, and Mortality Among Patients With HIV-Associated</p>	<p>Se estudiaron tres grupos: 116 pacientes hospitalizados con infección por VIH y tuberculosis, 58 pacientes ambulatorios con infección por VIH y tuberculosis recién</p>

<p>Tuberculosis.</p> <p>Andrew D. Kerkhoff, Graeme Meintjes, Rosie Burton, Monica Vogt, Robin Wood, and Stephen D. Lawn</p> <p>(2016)</p>	<p>diagnosticada y 58 pacientes ambulatorios ambulatorios con infección por VIH y sin tuberculosis . Las concentraciones de hepcidina en sangre se determinaron para todos los pacientes. Se determinó el estado vital a los 3 meses y se identificaron factores predictivos independientes de mortalidad.</p>
<p>Impact of highly active antiretroviral therapy on hematological indices among HIV-1 infected children at Kenyatta National Hospital-Kenya: retrospective study</p> <p>Elizabeth Gathoni Kibaru, Ruth Nduati, Dalton Wamalwa and Nyambura Kariuki.</p> <p>(2015)</p>	<p>Se realizó un estudio retrospectivo entre septiembre y noviembre de 2008. Durante este período, se revisaron diariamente los registros médicos de los niños que asistían a la Clínica de Atención Integral en el Hospital Nacional Kenyatta. Los niños infectados por el VIH de 5 a 14 meses de edad se inscribieron si habían recibido medicamentos antirretrovirales durante al menos 6 meses con resultados de laboratorio disponibles y completos.</p>
<p>Prevalence of HIV-related autoimmune haemolytic anaemia in Lagos, Nigeria.</p> <p>(2015)</p> <p>A Adediran Adewumi, A Adeyemo Titilope, V Aghayere Osamuedemen, O Osunkalu Vincent, A Akinbami Akinsegun, O Damulak Dapus, and A Akanmu Sulaimon</p>	<p>Este estudio se llevó a cabo para determinar la prevalencia de la anemia hemolítica autoinmune en pacientes infectados por VIH y para comparar las características hematológicas / inmunológicas de los sujetos con anemia y los que no.</p>
<p>Anemia and Red Blood Cell Indices Predict HIV Associated Neurocognitive Impairment in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era.</p>	<p>Se evaluaron asociaciones dependientes del tiempo de anemia y asociaciones transversales de índices de glóbulos rojos con deterioro neurocognitivo en un estudio</p>

<p>Asha R. Kallianpur, Quan Wang, Peilin Jia, Todd Hulan, Zhongming Zhao, Scott L. Letendre, Ronald J. Ellis, Robert K. Heaton, Donald R. Franklin, Jill Barnholtz-Sloan, Ann C. Collier, Christina M. Marra, David B. Clifford, Benjamin B. Gelman, Justin C. McArthur, Susan Morgello, David M. Simpson, J. A. McCutchan, and Igor Grant ; for the CHARTER Study Group (2016)</p>	<p>multicéntrico de cohorte de VIH de la era HAART (N = 1261), ajustando los posibles factores de confusión, incluida la edad, el nadir CD4 + células T recuento, uso de zidovudina y condiciones comórbidas. Los sujetos fueron sometidos a evaluaciones neuropsiquiátricas y neuromédicas integrales.</p>
<p>Pathogenesis and clinical implications of HIV-related anemia in 2013. Amanda J. Redig and Nancy Berliner (2013)</p>	<p>Postula que la fisiopatología de la anemia en el VIH, especialmente la que persiste en la terapia antirretroviral combinada, es un reflejo de las vías proinflamatorias subyacentes que también se cree que contribuyen a la anemia en los ancianos, así como a otras enfermedades crónicas relacionadas con la edad como la enfermedad cardiovascular y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.</p>
<p>Anemia in people on second line antiretroviral treatment in Lilongwe, Malawi: a cross-sectional study. McNeil Ngongondo, Nora E. Rosenberg, Christopher C. Stanley , Robertino Lim, Dennis Ongubo. Richard Broadhurst, Colin Speight , Robert Flick , Petros Tembo and Mina C. Hosseinpou (2018)</p>	<p>Se llevo a cabo un estudio transversal utilizando datos de las instalaciones de rutina en dos clínicas de VIH en Lilongwe, Malawi. El análisis incluyó individuos que recibían TAR de segunda línea basados en inhibidores de proteasa. Los datos clínicos y de laboratorio se recogieron en las visitas clínicas de rutina. Utilizamos estadísticas descriptivas, pruebas t de dos muestras y regresión logística multivariable para el análisis de datos.</p>

<p>Predictors of Persistent Anaemia in the First Year of Antiretroviral Therapy: A Retrospective Cohort Study from Goma, the Democratic Republic of Congo.</p> <p>Pierre Zalagile Akilimali, Espérance Kashala-Abotnes, Patou Masika Musumari, Patrick Kalambayi Kayembe, Thorkild Tylleskar, Mala Ali Mapatano</p> <p>(2015)</p>	<p>Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo y analizamos los datos de los pacientes que recibieron atención médica para el VIH entre enero de 2004 y diciembre de 2012 en dos hospitales importantes en Goma, RD del Congo. Las concentraciones de hemoglobina de todos los pacientes en régimen de TAR se obtuvieron antes y dentro de un año del inicio de la TAR. Se utilizó un modelo de regresión logística para identificar los factores predictivos de anemia persistente después de 12 meses de TAR.</p>
<p>Prevalence of anemia before and after initiation of highly active antiretroviral therapy among HIV positive patients in Northwest Ethiopia: a retrospective study</p> <p>Zelalem Tesfaye and Bamlaku Enawgaw</p> <p>(2014)</p>	<p>Se realizó un estudio retrospectivo mediante la recopilación de datos de la clínica antirretroviral del Hospital de la Universidad de Gondar desde el 1 de enero de 2008 hasta el 30 de diciembre de 2013. Los datos se recopilaron utilizando una hoja de datos que contiene edad, sexo, tipo de régimen, parámetros hematológicos y recuento de células CD4.</p> <p>Por lo tanto, este estudio proporcionó información sobre la anemia antes y después del inicio de la terapia antirretroviral entre los pacientes que asisten a la clínica ART del Hospital Universitario de Gondar.</p>
<p>Safety of zidovudine dose reduction in treatment-naïve HIV infected patients. A randomized controlled study (MiniZID)</p>	<p>En un ensayo prospectivo, aleatorizado, abierto en una clínica de VIH en Camerún, 142 adultos elegibles (recuento de CD4</p>

<p>M Rougemont, P Nchotu Ngang, B Stoll, C Delhumeau, A Hill, L Ciaffi, F Bonnet, G Menga, J-C Fampou2 and A Calmy</p> <p>(2016)</p>	<p><350 células / l) fueron aleatorizados para recibir 24 semanas de un régimen que comprendía lamivudina más nevirapina con una reducción (400 mg) o dosis estándar (600 mg) de ZDV. El criterio de valoración principal fue la proporción de participantes con anemia nueva / que empeoraba.</p>
<p>Anemia among HIV-Infected Patients Initiating Antiretroviral Therapy in South Africa: Improvement in Hemoglobin regardless of Degree of Immunosuppression and the Initiating ART Regimen Simbarashe Takuva, Mhairi Maskew, Alana T. Brennan, Ian Sanne, A. PatrickMacPhail, and Mathew P. Fox.</p> <p>(2013)</p>	<p>Estudio de cohorte de 12,441 adultos infectados con VIH que iniciaron el tratamiento antirretroviral entre 2004 y 2010 en Johannesburgo, Sudáfrica. Se examinaron otros 2.489 pacientes con anemia prevalente al inicio del TAR para determinar la incidencia y los factores predictivos de la recuperación de la anemia. Se ajustaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para investigar los factores predictivos de recuperación de la anemia.</p>
<p>High Incidence of Zidovudine Induced Anaemia in HIV Infected Patients in Southern Odisha. Kaibalya Ranjan Dash , Lalit Kumar Meher P. K. Hui, S. K. Behera , S. N. Nayak</p> <p>(2013)</p>	<p>Este estudio se realizó con el objetivo de determinar la prevalencia de anemia inducida por AZT en pacientes infectados por el VIH iniciado en un tratamiento con antirretroviral (ART) que contiene AZT y averiguar cualquier factor de riesgo para causar anemia inducida por AZT.</p>

CAPITULO IV: ANALISIS Y RESULTADOS

La anemia es la complicación hematológica más frecuente en el paciente con VIH, se han realizado diferentes estudios que analizan los factores relacionados a nivel mundial, en los cuales se puede observar una variación en el porcentaje de prevalencia acorde a la ubicación geográfica, condiciones socioeconómicas y clínicas.

Anemia en el paciente con VIH a nivel mundial

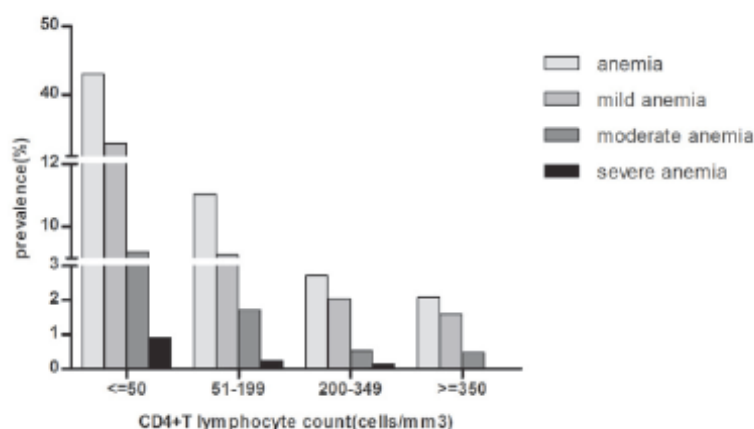
En diferentes escenarios de estudio, la prevalencia de anemia en personas con SIDA se ha estimado en 63% a 95%, por lo que es más común que la trombocitopenia o leucopenia (Chen et al, 2016 p.1)

En el África subsahariana, que tiene la mayor carga de VIH en el mundo, la anemia es común, ya que los pacientes tienen más probabilidades de estar desnutridos, tienen inmunosupresión avanzada y tienen tasas más altas de comorbilidades (especialmente tuberculosis y malaria) (Brennan et al, 2013, p. 2)

En Europa y América del Norte, la anemia se encontró en el 35-65% de los pacientes infectados por el VIH que no habían iniciado terapia antirretroviral, se observaron tasas de prevalencia de 42,9% y 18,9% en Etiopía y en una cohorte rural ugandesa, respectivamente. En un estudio realizado en China, se informó una prevalencia de anemia de 51,9% en los pacientes recién diagnosticados con infección por el VIH (Chang et al, 2016. p. 449)

Analizando el estudio que dichos autores realizaron en China donde incluyeron 3452 pacientes infectados por el VIH que aún no recibían terapia antirretroviral combinada, atendidos en el Hospital Ditan Beijing de junio de 2003 a diciembre de 2015, se puede observar que la prevalencia general de anemia fue de 9,8% del cual 7,6% fue leve, 1,9% moderada y 0,2% % de anemia grave (Grafico 1) (p.450)

Grafico1. Prevalencia de la anemia según nivel de CD4



Fuente (Dai et al, 2016. p. 448)

De acuerdo al recuento de CD4, los pacientes con recuentos de células CD4 de ≤ 50 , 51-199, 200-349 y $\geq 350 \times 10^9 / l$ la prevalencia de anemia fue 43.0%, 11.0%, 2.7% y 2.1%, respectivamente (p.447)

En este estudio se observó una prevalencia menor a otros estudio realizados previamente, sin embargo este se realizó con población urbana, es probable que estos pacientes hayan recibido información mas adecuada en comparación a la población rural, además de que fueron manejados en un hospital en comparación a otros estudios donde se manejaron en clínicas periféricas. También se inicio la terapia antirretroviral con recuento

de CD4 más alto que estudios previos, por tanto estos factores influyeron en el porcentaje de prevalencia.

En un estudio realizado en Puerto Rico en el cual se incluyeron 1486 adultos seropositivos atendidos en el Hospital Universitario Ramón Ruiz- Arnau, se observó una prevalencia mayor en comparación con otros estudios en los que se disponía de datos sobre hispanos, la prevalencia de anemia fue mayor, con un 41,5% en general, 44,4% en mujeres y 40,0% en hombres (Hunter- Mellao et al, 2014, p.5)

Así mismo este autor menciona otros estudios por ejemplo, un gran estudio multicéntrico realizado en personas seropositivas en los Estados Unidos, donde la prevalencia general de anemia en 1.529 hispanos fue del 31,3% (26,1% para las mujeres y 33,0% para los hombres) . Del mismo modo, en un estudio interagencial de VIH de mujeres que incluyó a 475 pacientes hispanos, la prevalencia de anemia fue del 24,8% , por otra en un estudio transversal de pacientes infectados con VIH de ascendencia mexicana, la prevalencia global de anemia fue del 20,3%(p.5)

Por su parte About y colaboradores mencionan que estudios previos han informado que entre el 44% y el 83% de las personas que viven con el VIH son anémicas, con un promedio de 60%, lo cual es consistente con lo que se informa en su estudio, donde se analizó la incidencia de anemia en adultos infectados por el VIH que se encontraban en un programa de atención y tratamiento, con un 53% de anemia y un 10,4% de deficiencia de hierro. (About y et al, 2016, p. 384)

Aunado a lo anterior Brennan y otros realizaron un análisis prospectivo entre 10.259 adultos infectados con VIH que iniciaron el tratamiento de primera línea entre abril de 2004 y agosto de 2009 en Johannesburgo, Sudáfrica, la prevalencia de anemia al iniciar el TAR fue del 25,8% (Brennan et al, 2013.2)

En el estudio realizado en China por Chen y colaboradores en el cual se incluyeron 1948 pacientes entre el 2009 y 2010 la prevalencia de la anemia entre los pacientes recién diagnosticados infectados por VIH fue del 51,9%, con la mayoría de los pacientes con anemia leve a moderada. Por lo tanto, la anemia severa parece ser menos común en la población de estudio(Chen et al, 2016.p.1)

En la población de Malawi, la prevalencia de anemia varía de 17% en hombres a 28% en mujeres no embarazadas. Comparado con esto, se vio una prevalencia más alta de 33.2% en personas en segunda línea de ART, 15.7% en hombres y 43.6% en mujeres. La prevalencia de anemia en este estudio es similar a la prevalencia observada en personas en los regímenes de terapia antirretroviral de primera línea, donde se informó de un 38,2% en un estudio de personas en regímenes de TAR de primera línea (Broadhurst y et al, 2018, p. 4).

Chirva et al realizaron un análisis en la clínica de VIH Themba Lethu en Johannesburgo, Sudáfrica, es una de las clínicas de tratamiento y atención del VIH más grandes de Sudáfrica, con más de 21,000 pacientes iniciados en TAR desde 2004 donde se incluyeron 2,489 pacientes con anemia, en este estudio se demostró que la prevalencia de la anemia fue del 27% (Chirva et al, 2014.p.3)

En relación a lo descrito anteriormente se puede observar como los autores mencionan que la anemia es la complicación hematológica más importante en el paciente con VIH/SIDA, la cual ocupa un porcentaje importante de incidencia el cuál varía de acuerdo a la región geográfica en la que se realizó el estudio , así como también acorde a los factores analizados en cada una de las cohortes.

Tabla 3 . Porcentaje de anemia descrito en cada estudio

País	Cantidad de población	Porcentaje de anemia
Republica Democrática de Congo	656	67,3%
Tanzania	90109	53%
China	1948	51,9%
Puerto Rico	1486	41,5%
Estados Unidos	1529	31,3%
Johannesbur, Sudáfrica	2489	27%
Johannesburgo, Sudáfrica	10559	25,8%
Etiopia Sudoeste	234	23,1%
Malawi	377	17-28%
China	3452	9,8%

Fuente(Elaboración propia)

Factores patogénicos que predisponen a la anemia en el paciente con VIH.

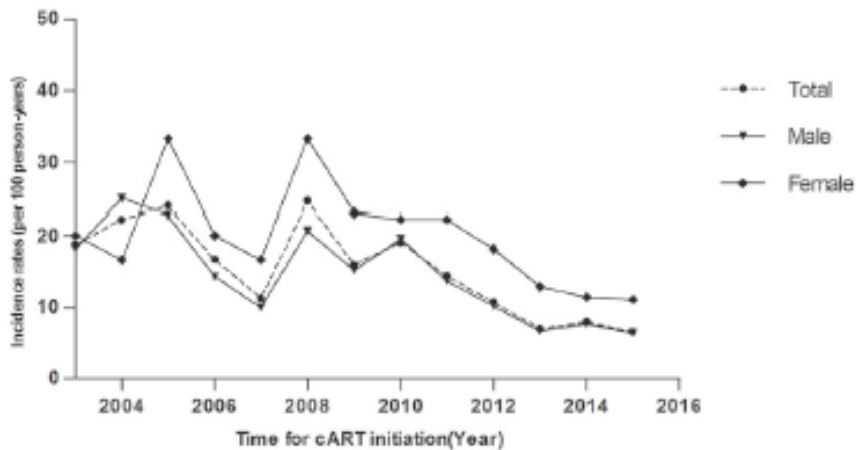
Hay diferentes factores patogénicos los cuales están asociados a los pacientes con VIH que presentan anemia, se puede mencionar las infecciones oportunistas tales como Malaria y parvovirus B19 o peniciliosis marfennei, la administración de agentes antirretrovirales como la zidovudina y la mielosupresión, neoplasias infiltrantes o patógenos infecciosos, deficiencia de vitamina B12, el folato y las deficiencias de hierro, y la infección de las células progenitoras hematopoyéticas por el VIH.

En el estudio interagencial sobre el VIH (WIHS), que evaluó 2056 mujeres infectadas con VIH-1 entre octubre de 1994 y septiembre de 1998 para el desarrollo de anemia se identificaron cuatro factores de riesgo: el volumen corpuscular medio <80 , recuento de CD4 <200 / microL, carga viral del VIH-1 $\geq 50,000$ / ml, y el uso de AZT en los últimos seis meses (Field et al 2018, p.1)

En relación a esto Chang et al, en su estudio realizado en China menciona los factores de riesgo estadísticamente más importantes para la anemia en pacientes infectados por el VIH, de los cuales se menciona la edad entre 40 y 59 años, sexo femenino, índice de masa corporal (IMC) $<18,5$ kg, carga viral > 105 copias/ml / m² y recuento de CD4 basal $\leq 199 \times 10^9$ / L (Chag et al,2016. p. 447)

Se menciona que el sexo femenino tiene mayor prevalencia en la anemia debido a la pérdida de sangre durante el periodo menstrual , la cual disminuye la reserva de hierro, el IMC bajo se asocia con la deficiencia de hierro, ácido fólico y vitamina B12. Por otra parte a medida que avanza la infección por VIH, aumenta la mielosupresión y se produce anemia mediada por citoquinas (Grafico 2)

Grafico 2. Porcentaje de anemia por sexo y tiempo de inicio de la terapia antirretroviral.



Fuente: (Chang et al, 2016.p. 450)

En algunas investigaciones también se menciona la asociación de trimetropin sulfametoxazol con la anemia aplásica sin embargo en este estudio no se pudo establecer dicha relación, tampoco se pudo establecer la relación con la infección por el virus de la hepatitis B y la hepatitis C.

Cherwa et al reportaron en su estudio que los varones tenían una mayor probabilidad de recuperarse de la anemia que las mujeres.

Esto está en paralelo con los hallazgos de estudios previos que las mujeres tienen más probabilidades de adquirir anemia, posiblemente debido a la pérdida de sangre debido a la menstruación y partos múltiples. Suponemos que la pérdida de sangre fisiológica que las mujeres experimentan durante la menstruación podría contribuir significativamente a sus menores tasas de recuperación de la anemia en comparación con los hombres. Este estudio muestra que la anemia en un paciente adulto de sexo femenino con TAR puede requerir atención más urgente que en un paciente adulto de sexo masculino que recibe TAR siempre que otros factores se mantengan constantes (Cherwa et al, 2014, p.3)

Hunter-Mellao et al (2014) en su estudio realizado en Puerto Rico en el cual se incluyeron 1502 pacientes entre enero del 2000 y diciembre del 2010 coinciden con estos datos y mencionan lo siguiente :

También hay elementos de carácter sociodemográfico, inmunológico y clínico que se han asociado con frecuencia a la coexistencia de anemia en la población infectada por el VIH, algunos de estos factores incluyen: el sexo femenino, el aumento de la edad, alta carga viral del VIH, bajo recuento de células CD4, la presentación de infecciones oportunistas, bajo índice de masa corporal (p.2)

En este estudio la anemia fue más frecuente entre los mayores, 46,7 % en mayores de 45 años, 40,8% entre 36 y 45 años y 37,5% en menores de 35 años. Así mismo se encontró una mayor prevalencia en los pacientes con un nivel educativo mas bajo siendo así un 46,7% en quienes tenían primaria completa, 43,9% con secundaria completa y un 32% de prevalencia en los universitarios .

De acuerdo al IMC, presentaron mayor porcentaje de infección pacientes con bajo peso en 74,4% y un menor porcentaje los pacientes con obesidad, por otra parte se observó una mayor prevalencia en los pacientes con menor recuento de células CD4, con un total de 63,2% <200, menor recuento de plaquetas 56.9% (66.9% <4.000 células / μ L y 29.4% \geq 4.000 células / μ l), así como mayor porcentaje en la fase mas avanzada de la enfermedad ; SIDA clínico en el 78.7% y 37.6% sin SIDA clínico. (Tabla 1)

Tabla 4. Descripción de los participantes del estudio

Table 1 Description of study participants (n = 1,486)

Characteristic	%
Males	67.3
Age, median (range)	40 (21–79)
Education level*	
Less than high school	31.4
High school	39.2
College	29.4
Employment status*	
Employed	25.0
Unemployed	75.0
Alcohol use*	51.5
Intravenous drug use*	34.4
Clinical AIDS	9.5
CD4 count <200 cells/ μ L*	41.8
Received antiretroviral treatment	64.4
Anemia: Hb < 12 g/dL women, < 13 g/dL men	41.5

*Variable had missing values: Education level = 7; Employment status = 25; Alcohol use = 7; Intravenous drug use = 2; CD4 count = 33.
Hb, hemoglobin level.

Fuente: (Hunter- Mellao et al,2014.p3)

Cuando se estratificó mediante el uso de alcohol y drogas intravenosas, no se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de anemia. Por lo tanto, la asociación entre anemia y estas variables no fueron consideradas más allá de este punto (Hunter- Mellao y et al, 2013, p.2)

Estos autores también mencionan que los factores de riesgo encontrados en su estudio están acorde a otros estudios realizados previamente, sin embargo a diferencia de estos en dicho análisis se observó que las personas desempleadas presentaron un mayor porcentaje de anemia. En contraste a esto se menciona lo siguiente :

La situación laboral se utiliza como indicador de la posición socioeconómica y se ha demostrado que las personas desempleadas son menos propensas a recibir una

atención médica adecuada. Los pacientes infectados por el VIH en estas condiciones pueden no ser capaces de prevenir la progresión del VIH, lo que podría contribuir a un deterioro de su salud y la aparición de complicaciones, como la anemia (Hunter- Mellao et al, 2014, p. 5)

Ciertamente la presencia de fatiga y debilidad asociada a la anemia, que afecta la calidad de vida y el funcionamiento físico de los pacientes, también puede impedir el empleo sostenido.

En otro análisis comparativo que se realizó en Ethiopia por Gedefaw y colaboradores, en el cual se incluyeron 234 pacientes VIH positivos , se mencionan los factores de riesgo antes citados y además se realizó un análisis de heces para ver el porcentaje de infección parasitaria, en el cual se encontró que un total de 58.5% del los pacientes , tenían infección parasitaria, siendo el parásito mas prevalente el áscaris lumbricoides, seguido de Trichuri trichura y finalmente el Anquilostoma con 43,1%, 40% y 7.7% respectivamente(Gedefaw et al, 2013 , p. 2).

Bineyam et al realizaron un analisis en Ethiopia con 180 niños entre 5 y 17 años para observar la incidencia de parasitosis intestinal

Se encontró que la prevalencia de parásitos intestinales es más alta en los pacientes sin HAART que en los pacientes con HAART. Las altas proporciones de parásitos intestinales se asociaron con un menor recuento de células T CD4 +, las infecciones con parásitos intestinales oportunistas se asociaron con un menor recuento de células T CD4 +(Bineyam et al, 2014,p. 12)

Estos autores argumentan que el aumento del estado inmunológico de los pacientes infectados por el VIH con terapia antirretroviral puede ayudar a reducir la adquisición de parásitos. Por otra parte, la prevalencia de anemia fue mayor en los pacientes no tratados con TARGA, donde helmintos como anquilostoma, Stroglyoides stercoralis e Hymenolopis nana fueron asociados con la anemia. La defecación en campo abierto, comer fruta cruda sin lavar, diarrea y ser HAART no aumentó significativamente la prevalencia de parásitos intestinales en el área de estudio (p.12)

La causa de la anemia en personas VIH positivas es de origen multifactorial, la infiltración de la médula ósea por neoplasia o infección, el uso de medicamentos mielosupresores, la disminución de la producción de eritropoyetina endógena, la hemólisis que puede resultar de autoanticuerpos contra glóbulos rojos y la infección por VIH son algunas de las causas de la anemia en las personas positivas para el VIH . (Gedefaw y et al 2013, p. 2).

Continuando con este estudio 44 % de los participantes presentaron infecciones oportunistas siendo la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar la mas frecuente (30.43%), seguidas de las infecciones de tracto respiratorio superior e inferior (26,09%) y finalmente la infección por virus del Herpes zoster (17.39%)(p. 2).

En este análisis también se realizó un frotis de sangre para establecer la infección por Malaria, sin embargo no se encontró ningún paciente infectado.

Los factores de riesgo de la anemia asociada al VIH en los países en desarrollo pueden diferir de los países desarrollados debido a la alta prevalencia de malnutrición, tuberculosis e infecciones helmínticas. Pero sólo hay estudios que han abordado los factores de riesgo de anemia en personas seropositivas en un entorno de recursos limitados (Gedefaw y et al 2013, p. 2).

Continuando con este estudio los autores antes citados además mencionan la niñez como factor de riesgo, acorde a esto se menciona lo siguiente :

Se encontró que la prevalencia de anemia era mayor entre los niños (de 15 años de edad), esta mayor prevalencia de anemia en los niños podría explicarse por el crecimiento acelerado y consiguiente aumento de la necesidad de hierro durante su desarrollo además del estado de enfermedad (Gedefaw y et al, 2013, p. 3

En la adolescencia hay un incremento de las demandas de hierro, como consecuencia del crecimiento acelerado, por tanto se requiere una mayor ingesta de hierro al día.

Estos autores también coinciden con los autores previamente mencionados en que la población de áreas rurales tiene mayor porcentaje de anemia :

La alta prevalencia en los residentes rurales puede deberse al hecho de que los participantes que residen en áreas rurales podrían no tener información adecuada sobre nutrición y otros factores que podrían causar anemia. Gedefaw y et al ,2013, p. 3).

En otro estudio realizado por Brennan y colaboradores en Johannesburgo, Sudáfrica también se citan los factores ya mencionados previamente por los autores.

Las mujeres, el menor IMC, el estadio III / IV de la OMS, el menor recuento de CD4 y el uso de zidovudina se asociaron con un mayor riesgo de desarrollar anemia durante el seguimiento” (Brennan et al, 2013, p. 2)

En relación a la relación de la anemia con el estadio de la OMS Cherwa et al encontraron en su análisis una relación inversa a la mayoría de los artículos, debido a que se observó una mayor recuperación en pacientes con estadio avanzado de la OMS (III, IV) en comparación a estadios tempranos (I, II)

De manera intuitiva, los participantes que estaban más enfermos clínicamente (estadio clínico inicial y IV de la OMS) tenían un 17% más de probabilidades de recuperarse de la anemia en comparación con los participantes que estaban menos enfermos clínicamente (estadio clínico I y II) (Cherwa et al, 2014,p.3)

Los autores especulan que debido a que los pacientes anémicos con la etapa avanzada de la OMS son propensos a tener anemia de las enfermedades crónicas relacionadas con la infección por VIH , por tanto, se mejoran a medida que responden a la terapia antirretroviral. Por otro lado, en pacientes con anemia pero sin enfermedades avanzadas de VIH, esto puede significar una condición comórbida que no será influenciada por el tratamiento antirretroviral y necesita un mayor esfuerzo para identificar, por ejemplo, desnutrición, tuberculosis o incluso una enfermedad maligna (Cherwa et al, 2014, p.3)

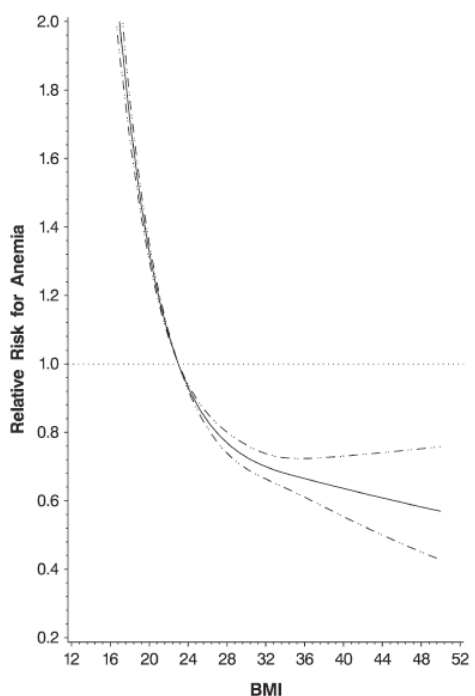
En relación a esto en otro estudio realizado por Esperánce y colaboradores Republica de Congo en el cual se incluyeron 756 pacientes se observaron los siguientes datos :

La edad media fue de 38,76 años, 493 pacientes (66,5%) eran mujeres. Al inicio del estudio, 109 pacientes (14,6%) tenían SIDA clínico (estadio 4 de la OMS), 418 (56,0%) tenían el estadio 3 de la OMS, 164 (22%) tenían el estadio 2 de la OMS y 54 (7,4%) tenían

el estadio 1 de la OMS. 69% de los pacientes eran anémicos, de los cuales 45.1, 17.7 y 6.5% tenían anemia leve, moderada y severa, respectivamente (Esperánce et al, 2015.p. 4)

Se puede observar como al contrario del estudio realizado por Brennan y otros , en

Grafico 3. Riesgo de anemia acorde al índice de masa corporal



Adjusted for msex AGECA2ENR2 AGECA2ENR3 AGECA2ENR4 AGECA2ENRM and other variables

FIGURE 2. Risk for anemia by body mass index.

El sexo masculino se asoció con una menor incidencia de anemia incluso en la presencia de infección por el VIH e inversamente con la recuperación de la anemia. Esto es consistente, con resultados de estudios previos donde la anemia es menos frecuente en los hombres.

Siguiendo con estos autores se menciona que en otro análisis realizado en Tanzania se observó un bajo recuento de células T CD4, una alta tasa de sedimentación de eritrocitos y una insuficiencia de vitamina D como predictores principales de la anemia en mujeres embarazadas y postparto infectadas por el VIH.

Otra publicación realizada en China por Chen y colaboradores, en el cual se analizaron 1948 pacientes, se reportó que 1011 (51,9%) tenían anemia . Entre ellos 1476 pacientes varones, de los cuales 760 (51.5%) tenían anemia; entre 472 pacientes mujeres, 251 (53.2%) tenían anemia por tanto se puede observar que la prevalencia de anemia no difirió significativamente según el sexo. (Chen y et al, 2013, p.3)

Continuando con este estudio también se reportó que la prevalencias de anemia leve, anemia moderada y anemia severa fueron 32.4%, 17.0% y 2.5%, respectivamente. Las prevalencias de anemia leve, de anemia moderada, de anemia severa fueron 33.9%, 15.7% y 1.9% entre los hombres y 27.5%, 21.4% y 4.2% entre las mujeres, respectivamente. (Chen et al p. 2013, p.3)

Las prevalencias de anemia moderada y de anemia severa entre las mujeres fueron significativamente más altas que las de los hombres , la prevalencia de anemia leve fue significativamente mayor entre los hombres que entre las mujeres .

Tabla5 . Características básicas de 1948 pacientes diagnosticados con VIH/SIDA en China

Table 1. Basic characteristics of 1948 newly diagnosed HIV/AIDS patients in China.

Characteristic	Patient No. (%)
Age, years	
18–39	1082 (55.5)
40–59	708 (36.3)
≥60	158 (8.2)
Mean age (range)	40 (18, 80)
Sex	
Male	1476 (75.8)
Female	472 (24.2)
HIV transmission category	
Sexual contact	1446 (74.2)
Blood	340 (17.5)
Unknown transmission risk	162 (8.3)
CD4 count, cells/mm³	
<50	796 (40.9)
50–199	611 (31.4)
200–349	370 (19.0)
≥350	171 (8.7)
Mean CD4 count (range)	136 (1, 891)
Ethnicity	
Han	1478 (75.9)
Other (minority)	470 (24.1)
Anemia	
Overall	1011 (51.9)
Mild	631(32.4)
Moderate	332(17.0)
Severe	48(2.5)

doi:10.1371/journal.pone.0073807.t001

Fuente : (Chen et al, 2013.p.4)

Estos autores también analizaron la prevalencia acorde a la edad, la anemia fue del 49.6%, 53.5% y 60.1% entre los pacientes que tenían 18-39, 40-59 y 60 años de edad, respectivamente. La prevalencia general de la anemia aumentó con el aumento de la edad, así mismo se puede observar que la prevalencia de anemia leve aumentó con el aumento de la edad, por el contrario la anemia moderada y de anemia severa no difirieron significativamente según la edad (Chen et al, 2013, p. 3) (figura 4)

Grafico4 . Prevalencia de la anemia leve, moderada y severa de acuerdo a la edad.

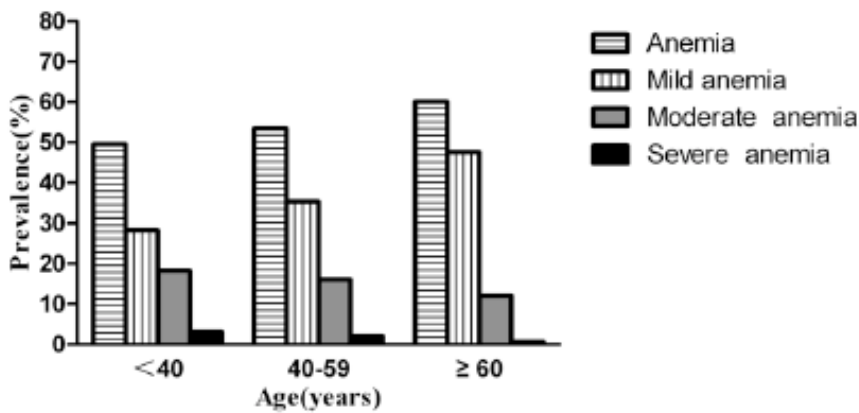


Figure 3. Prevalence of anemia, mild anemia, moderate anemia, and severe anemia among patients with different age. The numbers of patients who were 18–39, 40–59, and ≥60 years

Fuente: (Chen et al ,2013.p.4)

Estos autores también mencionan que la edad avanzada, el recuento más bajo de CD4 y la etnia minoritaria se asociaron significativamente con un mayor riesgo de anemia, se analizaron otros factores como la vía de transmisión del VIH y el sexo, sin embargo estos no mostraron una asociación con la presencia de anemia (Chen y et al, 2013, pp. 2-3)

Un estudio de Estados Unidos mostró que la incidencia de anemia está asociada con la raza negra. Estos hallazgos sugieren que la raza / etnia puede ser un factor asociado con la presencia de anemia en pacientes infectados por VIH (Chen y et al, 2013, p.5)

Sin embargo, estos autores describen que no se encontró una asociación significativa entre el género y la presencia de anemia en pacientes recién diagnosticados con VIH mediante un modelo de regresión logística.

La prevalencia general de anemia en nuestra población de estudio no difirió significativamente según el sexo. Por lo tanto, la posible asociación entre el género y la anemia entre las personas infectadas por el VIH recién diagnosticadas todavía necesita más estudio (Chen y et al, 2013, p. 5)

Chirwa et al encontraron en su estudio realizado en Johannesbur, Sur Africa que la edad media de los pacientes fue de 36,7 años, la hemoglobina media fue de 8,7 g / dl y la mayoría de los pacientes eran mujeres, 73,5%, en esta cohorte el promedio de CD4 fue de 83 células / ml (69%) y el 53,1% tenía un estadio avanzado de la OMS (estadio III / IV de la OMS) (Chirwa et al, 2014,p. 1)

Mecanismos fisiopatológicos implicados en la anemia del paciente con VIH/SIDA.

En los diferentes estudios realizados se describen varios mecanismos fisiopatológicos, que pueden estar asociados con el desarrollo de la anemia, los cuales es de suma importancia conocer para poder tratar la causa.

En relación a lo anterior Chen et al (2013) mencionan lo siguiente : “La fisiopatología de las anomalías hematológicas asociadas al VIH pueden implicar la infección directa de los progenitores de la médula ósea por el virus del VIH, la regulación anormal de la hematopoyesis y / o los fenómenos autoinmunes”(p.4)

La infección directa de las células precursoras de médula ha sido hipotetizada, pero no probada. No obstante se ha visto que la infección por VIH sola, sin otras enfermedades complicadas, puede producir anemia en algunos pacientes.

Si el VIH mismo no tiene efectos patógenos en el desarrollo de la anemia, entonces el papel de otros factores de riesgo, como las deficiencias nutricionales, probablemente sea más extenso. Además, la infección por VIH también puede contribuir a una activación inmune aberrante que exacerba otras etiologías de la anemia.

La fisiopatología de la anemia asociada al VIH puede involucrar tres mecanismos básicos: disminución de la producción de glóbulos rojos (RBC), aumento de la destrucción de glóbulos rojos y producción de glóbulos rojos ineficaz. Por lo tanto, es importante identificar a los pacientes anémicos y considerar el VIH como una posible causa subyacente. Al mismo tiempo, los pacientes con infección por VIH deben ser investigados y tratados por anemia para reducir la morbilidad del paciente. (Chen et al, 2013, p.4)

Siguiendo con estos autores, también se menciona que en otro estudio Alexaki et al documentaron que la anemia ocurría en ausencia de infecciones oportunistas, neoplasias malignas y quimioterapia en pacientes infectados por el VIH; por lo tanto, el propio virus del VIH debe estar involucrado en la fisiopatología de las anomalías hematológicas. (Chen et al, 2013, p.4)

En relación a la infección directa de los progenitores de la médula ósea se describe que la anemia puede estar asociada con tres mecanismos : deterioro de la proliferación de células progenitoras hematopoyéticas, inhibición de la diferenciación de células progenitoras hematopoyéticas en linajes celulares, y deterioro de las células del estroma (Chen et al, 2013, p.4)

Moses et al. demostraron que las células del estroma en el microambiente de la matriz de la médula ósea pueden ser infectadas con el VIH, resultando en la desregulación de la expresión de las citoquinas y la disminución de la producción de glóbulos rojos. (Chen et al, 2013, p.4)

La eritropoyetina es una hormona glicoproteica y es principal agente estimulador de la eritropoyesis natural.

Algunos estudios demostraron la resistencia a la eritropoyetina como un fenómeno fisiopatológico en pacientes infectados por el VIH , en los que los autoanticuerpos

circulantes contra la eritropoyetina endógena atenuaron la respuesta fisiológica normal de citoquinas a la anemia (Chen et al, 2013, p.4)

Vanasse et al. informaron que la resistencia a la eritropoyetina se encontró en las células madre hematopoyéticas de los individuos envejecidos y que la senescencia estaba relacionada con la expresión aumentada de citocinas inflamatorias que regulaban positivamente la resistencia a la eritropoyetina, conduciendo a la anemia en la edad avanzada(p.4)

En correlación con la eritropoyetina un informe reciente demuestra que el mimetismo molecular entre la eritropoyetina (EPO) y la proteína p17 del VIH-1 puede conducir a la producción de autoanticuerpos circulantes contra la EPO endógena en algunos pacientes con VIH, reduciendo la respuesta fisiológica normal de las citoquinas a la anemia. (Berliner et al, 2013, p. 377)

Continuando con estos autores se menciona que la adición de EPO exógena al medio de crecimiento para estos estudios sugiere que las células progenitoras de los pacientes con VIH fueron intrínsecamente refractarias a los efectos de crecimiento de la EPO, lo que dio como resultado la acumulación de colonias en una etapa relativamente indiferenciada del desarrollo eritroide. (p.377)

Sin embargo, en un estudio realizado con una pequeña cohorte de pacientes se observó que después del inicio de la terapia con antirretrovirales, los niveles circulantes de EPO y transferrina aumentaron en el suero del paciente, y el número de colonias BFU-E se normalizó. Aunque esta era una pequeña cohorte de pacientes, estos hallazgos sugieren que el VIH puede tener un efecto supresor directo en la cascada de citoquinas responsable de la eritropoyesis normal. La célula madre hematopoyética puede incluso ser un reservorio para la infección viral latente, aunque esto sigue siendo controvertido (Berliner et al, 2013, p.377)

El virus de replicación activa parece suprimir la respuesta fisiológica normal a la anemia y la compleja red de citoquinas reguladoras que mantienen una hematopoyesis normal. Curiosamente, el perfil de citocinas producido por las células de pacientes sin

respuesta inmunológica a la TAR fue notable por la disminución de IL-2 y el aumento de TNF-e IL-7, consistente con un medio proinflamatorio (Berliner et al, 2013. p.377)

En relación a esto Hunter- Mellao et al también citan los mismos mecanismos fisiopatológicos involucrados:

Los mecanismos asociados a la anemia en el contexto de la infección por el VIH se clasifican ampliamente en relación con un proceso hematopoyético ineficiente, resultante de desnutrición, coinfecciones, neoplasias, disminución de la producción de eritropoyetina y el uso de medicamentos antirretrovirales así como mecanismos adicionales relacionados con un aumento de los glóbulos rojos, pérdida o destrucción producida por sangrado gastrointestinal o genitourinario, y la captura de glóbulos rojos en el bazo(Hunter Mellao et al p. 6)

En el análisis realizado por Adewumi y colaboradores también se coincide con los resultados de los autores previamente mencionados, además ellos agregan otros factores.

La anemia en la infección por VIH puede ser causada por los mismos tres mecanismos básicos que causan anemia en la población general, disminución de la producción de glóbulos rojos debido a la deficiencia nutricional de hierro, ácido fólico y vitamina B12; trastornos renales como la nefropatía asociada al VIH (HIVAN) que causan disminución de la producción endógena eritropoyetina; supresión de la médula ósea por citoquinas proinflamatorias (IL-1 y TNF), fármacos antirretrovirales tales como zidovudina; aumento de la destrucción de glóbulos rojos debido a autoanticuerpos que causan hemólisis autoinmune, síndrome hemofagocítico y coagulación intravascular diseminada; pérdida de sangre que puede estar asociada con enfermedades neoplásicas como el sarcoma de Kaposi en el tracto gastrointestinal o con lesiones gastrointestinales que acompañan a la infección oportunista por citomegalovirus y trombocitopenia grave mediada por mecanismos inmunes (Adewumi et al, 2014, p.2)

En la publicación realizada por Barnholtz- Sloan y et en el cual se analizaron los trastornos neurológicos causados por el VIH, se menciona como principal mecanismo las deficiencias de micronutrientes (por ejemplo, hierro, ácido fólico o vitamina B12), que pueden ser la base de la anemia y / o los cambios en los índices de eritrocitos en personas

infectadas por el VIH, no obstante a pesar de que en su estudio no se miden los niveles de micronutrientes, en estudios anteriores mostraron una correlación pobre entre los niveles séricos bajos de vitamina B12 en la infección por VIH y la deficiencia real y una baja probabilidad de que la deficiencia de esta vitamina contribuya comúnmente a la enfermedad neurológica asociada al VIH (Barnholtz-Sloan et al, 2015, p. 1071)

En contraste a esto varios estudios han sugerido que las células CD34 son resistentes a la infección por VIH, pero otros han identificado virus detectables en el grupo de progenitores hematopoyéticos CD34 en pacientes con enfermedad bien controlada, incluidas cargas virales séricas indetectables.

Un paciente con VIH individual puede presentar cualquier tipo de anemia y puede tener factores de riesgo obvios, como deficiencia de micronutrientes o el uso de medicamentos específicos para TAR, pero la anemia en la población del VIH se caracteriza con mayor frecuencia por un bajo recuento de reticulocitos, eritrocitos normocromáticos y normocíticos, hierro normal y la respuesta a la eritropoyetina alterada. Estas características descriptivas también están asociadas clásicamente con la anemia de la inflamación (conocida anteriormente como anemia de la enfermedad crónica), un estado que está particularmente bien descrito en la población que envejece (Berliner et al, 2013. p.377)

La superposición entre los mecanismos que vinculan la anemia del envejecimiento y la anemia del VIH comienza con la expresión aberrante de citoquinas. Se ha establecido previamente que una gran cantidad de marcadores asociados con la inflamación, incluyendo IL-1, IL-6, proteínas de fase aguda y TNF-, aumentan en el envejecimiento de la población, a veces sin importar el estado de salud subyacente. En el envejecimiento de la población la elevación de estas citoquinas se ha relacionado con múltiples comorbilidades, incluida la anemia (Berliner et al, 2013. p.377)

La IL-6 puede desempeñar un papel particularmente importante en la potenciación de la anemia de la inflamación a través de su papel en la regulación de la hepcidina, un reactante de fase aguda que es un regulador crítico de las reservas de hierro y la eritropoyesis limitada al hierro y se ha relacionado con la anemia de la inflamación. La superposición llamativa con el envejecimiento de la población, las citocinas

proinflamatorias y el metabolismo del hierro alterado también se han relacionado con la infección por VIH (Berliner et al, 2013. p.377)

Varios estudios independientes han identificado una asociación entre los biomarcadores inflamatorios y la morbilidad y la mortalidad en pacientes con VIH, específicamente CD14 soluble (un marcador de activación de monocitos), dímero D e IL-6. Además, la regulación de la hepcidina está alterada en la infección por VIH, lo que sugiere una superposición con los mecanismos que impulsan la anemia de la inflamación (Berliner et al, 2013, p.377)

Los cultivos de células T in vitro han demostrado que la hepcidina induce la transcripción del VIH-1. En un estudio transversal de 200 mujeres con VIH en Ruanda, se observó que el 6% de la población tenía una mutación en el transportador de hierro ferroportina, haciéndola resistente a los efectos reguladores negativos de la hepcidina (Berliner et al, 2013. p.377)

En este estudio además se demostró que las mujeres con la mutación de ferroportina tuvieron tasas significativamente mayores de algunas infecciones oportunistas, estos hallazgos proporcionan un posible vínculo mecánico para la hipótesis discutida previamente de que la infección por VIH contribuye directamente a la anemia y, por lo tanto, a los malos resultados en pacientes con VIH

Los estudios que evalúan el eje inflamatorio en el contexto de la obesidad y las adipocinas secretadas por el tejido adiposo también han demostrado una conexión notable entre el envejecimiento de la población y el VIH. Se sabe que la leptina, una proteína asociada con el metabolismo de la masa corporal y la energía, induce hepcidina, lo que vincula la inflamación y el metabolismo del hierro. Sin embargo, la disminución de la expresión de leptina también se relaciona con una respuesta deficiente a la EPO en los ancianos, lo que sugiere que la desregulación metabólica a nivel molecular puede estar asociado con la anemia en esta población (Berliner et al, 2013.p.378)

De manera similar, en la población con VIH, la leptina ahora está emergiendo como un regulador de la anemia.

Un análisis reciente de una gran cohorte de más de 2000 pacientes de VIH con controles emparejados reveló que un polimorfismo específico en el promotor del gen de la leptina se asoció con el desarrollo de anemia en el VIH, pero no en los sujetos del VIH (Berliner et al, 2013,p. 278)

En un estudio, los incrementos en el índice de masa corporal se asociaron con niveles crecientes de proteína C reactiva y TNF-, mientras que el aumento de la expresión de IL-6 y el factor inhibidor de la migración se correlacionaron específicamente con los pacientes considerados obesos por las mediciones del IMC. (Berliner et al 2013, p. 379).

Impacto sobre la mortalidad

La estratificación de los factores de riesgo demuestra que cuando se consideran un rango de variables demográficas y clínicas potencialmente relevantes, el recuento de CD4 y la hemoglobina son dos factores asociados independientemente con la mortalidad.

Varios estudios en Europa, África, y Asia, han evaluado la asociación entre la anemia y los resultados específicamente en pacientes que iniciaron TAR. Una vez más, a pesar de los factores socioeconómicos ampliamente divergentes que caracterizan al VIH en todo el mundo, el grado de anemia clínica sigue siendo un factor de riesgo independiente para predecir la mortalidad por VIH incluso al inicio de la terapia (Berliner et al ,2013,p.378)

Estos hallazgos identifican la anemia como una variable importante en el monitoreo de la progresión y el tratamiento de la enfermedad del VIH, particularmente en entornos con recursos limitados. Estos datos también comienzan a sugerir que la comprensión de los mecanismos por los cuales el VIH causa la anemia puede tener un significado pronóstico y terapéutico significativo (Berliner et al, 2013,p.378)

Hunter- Mellao et al. informaron que la anemia era el predictor más fuerte de mortalidad en una cohorte de hispanos infectados por el VIH y que el riesgo de mortalidad era proporcional a la gravedad de la anemia.

En un estudio que involucró una gran práctica clínica urbana de VIH en los Estados Unidos, Moore et al. indicaron que el desarrollo de anemia se asoció con una supervivencia

disminuida, independientemente de otros factores pronósticos. Además, Mocroft et al. demostraron que una disminución de 10 g / L en el nivel más reciente de hemoglobina aumentaba el riesgo de muerte en un 57%, lo que implicaba que se deberían tomar medidas profilácticas contra la anemia en pacientes infectados por VIH con recuentos de CD4 <200 × 10⁹ / L o en pacientes con mayor carga viral del VIH. Tales medidas profilácticas incluirían vitamina B12, folato y hierro (Hunter- Mellao et al, 2014)

Chang et al concluyen en su estudio que de 3452 pacientes el 1.3% (n = 44) de la cohorte murió. Entre los pacientes con anemia leve, moderada y grave, la mortalidad fue de 7.2% (19 de 263), 10.6% (7 de 66) y 12.5% (1 de 8), respectivamente. El número de muertes en las categorías de recuento de CD4 ≤ 50, 51-199, 200-349 y ≥ 350 × 10⁹ / L fue de 20, 16, 7 y 1, respectivamente(Chang et al, 2013.p.5 p. 447)

Grafico 5. Curva de supervivencia en los pacientes con VIH con y sin anemia

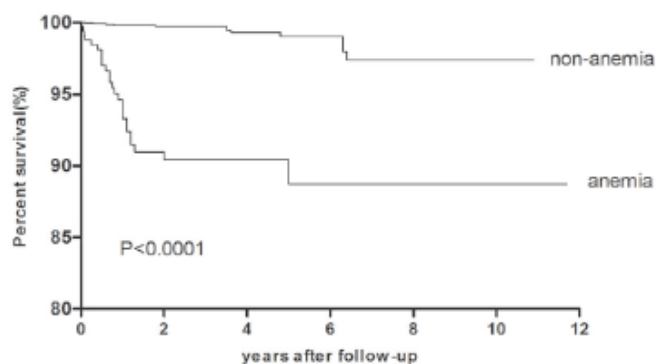


Figure 3. Survival curve for HIV-infected patients with or without anemia. Log-rank test $p < 0.001$.

Fuente: (Chang et al, 2013,p.5)

En el estudio EuroSIDA, una disminución de 1 g / dl de nivel de hemoglobina aumentó el riesgo de muerte, después de controlar variables demográficas, tratamiento antirretroviral, SIDA, recuento de CD4 y carga viral . Además, Alemu y sus colegas concluyeron que la anemia era un predictor de mortalidad en un grupo de pacientes que vivían en Etiopía, después de ajustarse para el tratamiento, estadio clínico de la OMS y peso corporal.

Un gran estudio epidemiológico estudio de 32.867 adultos y adolescentes infectados por el VIH en EE. UU. que el riesgo de muerte era un 170% mayor para las personas con anemia en comparación con aquellos cuya anemia se había resuelto .

En el estudio realizado realizado en China por Chen y colaboradores se demostró que la anemia, particularmente la anemia que no resuelve, se asocia con una menor supervivencia de los pacientes infectados por el VIH.

La anemia es también uno de los predictores más fuertes de mortalidad en el paciente con VIH y pobre respuesta a la TAR . La reducción de la anemia es por lo tanto, uno de los componentes clave de la atención médica para personas infectadas por el VIH pacientes (Chen y et al, 2013, p.1)

La anemia es una característica común de la enfermedad relacionada con el VIH y se ha demostrado de manera uniforme que es un predictor independiente de morbilidad y mortalidad. Aunque la anemia a menudo responde a la terapia antirretroviral combinada, muchos pacientes siguen siendo anémicos a pesar de la terapia y dicha anemia persistente continúa afectando negativamente el pronóstico, independientemente de la respuesta del fármaco (Berliner et al 2013, p. 377)

Según Hunter- Mellao et al la proporción de pacientes que murieron después de un año de seguimiento en su estudio se estimó en: 30,8% en pacientes con anemia grave, 23,3% en pacientes con anemia moderada, 8,4% en pacientes con anemia leve y 2,5% en pacientes sin anemia.

El modelo de riesgos proporcionales de Cox reveló que después de controlar la edad, el sexo, el IMC, el recuento de células CD4, la carga viral del VIH, el SIDA clínico y el tratamiento antirretroviral, la anemia aumentó significativamente el riesgo de mortalidad a un año de estos pacientes infectados por el VIH.

Relación de la anemia con el tratamiento antirretroviral

Existe controversia a cerca del uso de terapia antirretroviral como factor predisponente o factor protector , debido a que algunos fármacos son mielotóxicos, sin embargo en la mayoría de artículos revisados se puede observar que hubo mejoría en los niveles de hemoglobina de los pacientes que inician terapia antirretroviral , así mismo se describe menor incidencia de anemia en pacientes que ya habían iniciado tratamiento antirretroviral antes de participar en las cohortes de estudio.

En una cohorte realizada en Johannesburgo se reportó que la mayoría de los pacientes 89,5% iniciaron con el régimen de estavudina / lamivudina / efavirenz, mientras que <2% se iniciaron con un régimen que contenía zidovudina, se determinó que después de una mediana de 3,8 meses la mayoría de los pacientes se recuperó de la anemia en 89,4% y 4,8% murieron, así mismo el período con la tasa de recuperación más alta fue de 0 a 3 meses desde el inicio y el período con la menor tasa de recuperación fue > 6 meses. Durante los 3-6 meses de seguimiento, los hombres tuvieron tasas de recuperación que fueron 2 veces más altas que las mujeres (Chirwa et al, 2014, p.3)

Después del inicio del tratamiento antirretroviral, la hemoglobina mejoró, independientemente del tipo de régimen y del grado de inmunosupresión. Entre 0 y 6 meses en TAR, la magnitud del aumento de la hemoglobina se relacionó linealmente con el recuento de CD4, sin embargo, entre los 6 y los 24 meses de tratamiento antirretroviral, los niveles de hemoglobina mostraron un aumento global sostenido, cuya magnitud fue similar independientemente del nivel basal de CD4. Este aumento en la hemoglobina se observó incluso entre los pacientes con regímenes que contenían zidovudina (Brennan et al, 2013, p. 2) (Figura 3)

Entre los 10.259 pacientes que iniciaron el tratamiento antirretroviral, la hemoglobina aumentó a lo largo de 24 meses en el TAR. Entre 0 y 3 meses en TAR , la hemoglobina media fue de 11,2 g / dl, pero aumentó a 13,6 g / dl entre 21 y 24 meses. Independientemente del CD4 en la iniciación del TAR, los niveles de hemoglobina aumentaron con el tiempo. Entre 0-6 meses en el TAR, la magnitud del aumento de la hemoglobina se relacionó linealmente con el recuento de CD4. (Brennan et al, 2013, p. 2)

En el inicio del TAR, los pacientes con esquemas con AZT tuvieron una hemoglobina media más alta (media 12,0 g / dl, sd 2,0) en comparación con los iniciados en los regímenes sin AZT(Brennan et al, 2013, p. 2)

A partir de los 6 y 24 meses en TAR, la hemoglobina media aumentó para ambas categorías de régimen. Para los pacientes con regímenes que contenían AZT, la hemoglobina media aumentó de 12,3 g / dL a 13,3 g / dl y para los pacientes con regímenes sin AZT, la hemoglobina media aumentó de 12,6 g / dl al inicio a 13,4 g / dl en 24 meses. (Brennan, et al, 2013, p. 5)

El presente estudio también mostró que a lo largo de 24 meses de seguimiento, la hemoglobina aumentó para los pacientes que inician ART, similar a los hallazgos de entornos ricos en recursos.

Este aumento en la hemoglobina se observó independientemente del régimen de TAR (ambos regímenes basados en AZT y d4T). Esta observación es en contraste con un meta análisis de seis ensayos clínicos realizados en contextos de altos ingresos que informaron disminuciones en los niveles de hemoglobina durante 48 semanas de seguimiento entre los pacientes que inician regímenes que contienen AZT.

Sin embargo, en una cohorte de pacientes infectados por el VIH en un hospital rural en Tanzania, la mayoría de los pacientes que eran anémicos en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral tenían un aumento significativo de la hemoglobina durante los 12 meses iniciales de ART, y en este estudio, el régimen inicial que contenía zidovudina fue un predictor independiente de anemia persistente. (Brennan et al 2013, p. 5)

Nuestros resultados apoyan los hallazgos de que la terapia antirretroviral mejora la hemoglobina y esto se observa independientemente del tipo de régimen (conteniendo AZT frente a los que no contienen AZT) y el grado de inmunosupresión. (Brennan et al 2013, p. 5)

Tabla 6. Principales fármacos asociados a la anemia en el paciente con VIH

Common drug-related causes of anemia in HIV-infected patients

Antiretroviral agents
Zidovudine
Therapy for opportunistic infections
Ganciclovir
Trimethoprim-sulfamethoxazole
Flucytosine
Amphotericin B
Pyrimethamine
Primaquine
Dapsone
Trimetrexate
Ribavirin
Others
Chemotherapeutic agents
Interferon
Immunoglobulin
Anti-RhD

Graphic 70219 Version 2.0

Fuente (Friel, 2018,p.5)

Entre los pacientes que iniciaron la terapia antirretroviral, el uso de regímenes que contienen zidovudina se ha asociado con la incidencia de anemia, y la toxicidad de la médula ósea se ha postulado (Brennan et al, 2013, p.4).

Esperance y colaboradores coinciden con estos autores y mencionan lo siguiente.

Después de recibir TAR durante 12 meses, la hemoglobina media aumentó a 12.31 g / dl ,un aumento promedio de 1.2 g / dl. El promedio difirió según el régimen terapéutico: los pacientes que recibieron AZT ganaron menos que los que no recibieron AZT (0,99 g / dl frente a 1,33 g / dl) (Esperance,2015.p.8)

En este estudio también se encontró que entre los pacientes con anemia al inicio del TAR, la ausencia de profilaxis con cotrimoxazol antes de iniciar el TAR y un régimen inicial que contenía AZT se asociaron significativamente con la persistencia de la anemia.

Aunque observamos un aumento en la hemoglobina durante los 12 meses de seguimiento, existen diferencias dependiendo del régimen de TAR, los pacientes en régimen basado en AZT experimentan un aumento menor en la hemoglobina en comparación con aquellos en régimen basado en D4T. (Espeánce,2015,p.8)

Hallazgos similares fueron reportados en Uganda, donde los pacientes anémicos en regímenes que contenían estavudina (D4T) tuvieron un aumento significativamente mayor en la hemoglobina que aquellos en regímenes basados en AZT. El mismo patrón se mostró en un meta análisis de seis ensayos aleatorios, en el que la concentración media de hemoglobina fue 0,8 g / dl más baja en pacientes que recibieron AZT que en aquellos que recibieron D4T después de 48 semanas de TAR.(Espeánce,2015,p.8)

Sin embargo, la tendencia de mejorar la concentración de hemoglobina a pesar de iniciar un régimen que contiene AZT se ha documentado de manera similar en otros estudios de cohortes de Uganda y Sudáfrica

Estos autores además mencionan que un hallazgo inesperado en este estudio fue la asociación negativa entre la prescripción de cotrimoxazol y la anemia.

Se sabe que el uso de cotrimoxazol está asociado con anemia aplásica o destrucción mediada por el sistema inmunitario de poblaciones específicas de células sanguíneas; pero nuestros pacientes que tomaron cotrimoxazol antes de iniciar el tratamiento antirretroviral tenían menos probabilidades de tener anemia al inicio del estudio y menos probabilidades de presentar anemia después de 12 meses(Espeánce,2015.p.8)

El efecto protector del cotrimoxazol en la prevención de afecciones oportunistas como el complejo *Mycobacterium avium* , la septicemia bacteriana u otras afecciones bien conocidas como causantes de anemia como resultado del proceso de inflamación crónica, podría haber superado el riesgo de cotrimoxazol induciendo la anemia.

El manejo de la anemia en entornos con una alta prevalencia de VIH siempre debe incluir una prueba de VIH y la TAR debe iniciarse teniendo en cuenta otras causas locales de anemia.

En otro análisis que se realizó en Etiopía con un total de 349 pacientes VIH positivos, de los cuales 218 (62.5%) fueron mujeres y 131 (37.5%) hombres, se pudo observar que la edad media general fue de $34,6 \pm 8,5$ años, dentro del rango de 15 a 60 años. La mayoría de los pacientes 154 es decir el 44.1%, tenían entre 26 y 35 años de edad. Alrededor de 226 (64.8%) de los participantes estaban en el estadio clínico I y II de la OMS, dentro de los resultados se pudo observar que 87.7% de ellos estaban tomando terapia de profilaxis con cotrimoxazol y aproximadamente 4.3% de ellos estaban coinfectados con TB (Tabla 2)

Tabla 7. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes VIH positivos atendidos Hospital de Gondar.

Table 1 Socio demographic and clinical characteristics of HIV positive patients attending University of Gondar hospital, North West Ethiopia from 2008-2013

Variables		Frequency	Percentage
Sex	Male	131	37.5
	Female	218	62.5
Age	<25 years	46	13.2
	26-35 years	154	44.1
	36-45 years	114	32.7
	>46 years	35	10.0
Regimen type	AZT based	215	61.6
	Non AZT based	134	38.4
Cotrimoxazole	Yes	306	87.7
	NO	43	12.3
Opportunistic infections (OPIs)	Yes	15	4.3
	No	334	95.7
WHO stage	WHO stage I & II	226	64.8
	WHO stage III & IV	123	35.2

Otro de los hallazgos de este estudio fue que los pacientes después del inicio de la TARGA tienen niveles altos de hemoglobina, hematocrito y recuento de células CD4 en comparación con los pacientes antes del inicio de la TARGA, la prevalencia de anemia en

pacientes con VIH fue del 21,2% (74/114) antes del inicio de la TARGA y del 11,5% (40/114) después del inicio de la TARGA. Alrededor de 40 (11.5%) tuvieron leve.

Tabla 8. Parámetros hematológicos antes y después de iniciar la terapia antirretroviral.

Table 2 Hematological parameters of HIV positive patients before and after initiation of HAART at University of Gondar Hospital Northwest Ethiopia from 2008 – 2013

Parameters	Before HAART initiation	After HAART initiation	95% CI	P – Value
	Mean ± SD	Mean ± SD		
WBC	5.62 ± 2.13	5.58 ± 2	-0.175 – 0.253	0.722
Lymphocyte	1.95 ± 1	1.93 ± 0.86	-0.101 – 0.127	0.822
Mixed	0.63 ± 0.33	0.6 ± 0.27	-0.05 – 0.062	0.096
Granulocyte	3.04 ± 1.61	3.05 ± 1.45	-0.159 – 0.151	0.958
Hemoglobin	13.65 ± 2.14	14.04 ± 1.75	-0.174 – (-)3.55	0.000*
Hematocrit	40.4 ± 6.34	42.15 ± 5.67	-1.05 – (-) 4.88	0.000*
Platelet	279.33 ± 101	289.15 ± 99.43	-20.789 – 1.156	0.079
CD4 cells//µl	251.72 ± 164.15	295.85 ± 155	-30.61 – (-)6.42	0.000*

Fuente: (Esperánce et a ,2015.p.8)

La prevalencia de la anemia antes del inicio de la TARGA (21.2%) en este estudio fue menor que en el estudio realizado en diferentes países, como Alemania entre 2001 y 2002 (61%) , India en 2008 (84.6%) , Baltimore Maryland (40%) , Tanzania (77.4% , hospital Minillik II, Addis Abeba en 2000 (52.6%) y Hawassa de 2007 a 2011 (86.5%).

Se ha demostrado que la anemia es un predictor estadísticamente significativo de la progresión al SIDA y se asocia de forma independiente con un mayor riesgo de muerte en pacientes con VIH . El tratamiento con TARGA suprime la replicación viral y aumenta el recuento de células CD4 . Esto a su vez aumenta la inmunidad y disminuye el efecto del

VIH sobre las células madre hematopoyéticas y diferentes infecciones oportunistas (Enawgaw, Tesfaye, 2014,p.1)

El sexo masculino, antecedentes previos de uso de TAR, aumento del IMC, se encuentran relacionados con menor riesgo de ocurrencia de anemia, por el contrario el aumento de la edad, aumento de la fase de la enfermedad por VIH en la OMS, disminución del recuento de células T CD4, la diarrea, el sarcoma de Kaposi, uso de septrina y pacientes que se están tratando actualmente por tuberculosis se asociaron independientemente con un mayor riesgo de anemia (About et al, 2016, p. 388) (Grafico 3)

La anemia ha sido reconocida como un problema en pacientes con VIH antes y después del advenimiento de la combinación de TAR, lo que sugiere que puede haber un cambio fisiológico fundamental en la regulación de la eritropoyesis resultante de una infección viral (Berliner et al 2013, p. 377)

Berliner et al mencionan que la anemia en algunos pacientes con SIDA avanzado se debe a toxicidad relacionada con la terapia, pero los efectos de los medicamentos por sí solos no son suficientes para explicar la asociación consistente entre la anemia y la etapa del VIH. Además, varios estudios en una serie de cohortes de pacientes demostraron que la anemia tiene importancia pronóstica para las medidas de morbilidad y mortalidad en pacientes con VIH, lo que apoya la posibilidad de que el virus en sí pueda desempeñar un papel independiente en la conducción de la eritropoyesis disfuncional. (Berliner et al 2013, p. 377)

Los estudios que evalúan la anemia en pacientes sometidos a TAR en comparación con los pacientes que no reciben tratamiento activo extienden esta hipótesis, porque parece que la TAR corrige la anemia asociada con el VIH de manera efectiva en un número significativo de pacientes tanto en poblaciones adultas como pediátricas. Por el contrario, un estudio reciente demostró que la anemia en curso está asociada estadísticamente como un marcador de fracaso del tratamiento en pacientes recién iniciados con TAR que no logran una supresión viral apropiada. (Berliner et al 2013, p. 377)

Ya se ha descrito en muchos estudios que la zidovudina posee propiedades mielosupresoras, Dai y et al (2013) mencionan en su estudio que las directrices nacionales

de tratamiento del VIH de China recomiendan el uso de Zidovudina en los regímenes de TAR de primera línea. Sin embargo, se debe evitar la zidovudina cuando se inicia TAR en pacientes con factores de riesgo para desarrollar anemia (p. 451)

En relación a esto Brennan y colegas también apoyan este hallazgo : “Encontramos que el uso de AZT se asoció con más del doble de la tasa de desarrollo de anemia durante el seguimiento “(Brennan et al, 2013, p.4)

Al contrario de lo mencionado anteriormente Hunter- Mellao et al mencionan un mayor porcentaje de anemia en los pacientes quienes recibieron antirretrovirales en el 43,4% y un 38,0% en los que no recibieron .

En la investigación que se realizó por Gedefal y colaboradores se hizo una comparación entre las personas que utilizaban terapia antirretroviral con los que recién iniciaron su uso. La prevalencia de anemia fue mayor y el nivel medio de hemoglobina fue más bajo en los participantes que iniciaron terapia antirretroviral en comparación a los participantes del estudio que ya utilizaban terapia antirretroviral .

Esto puede indicar indirectamente la eficacia de terapia antirretroviral en la reducción de la anemia asociada al VIH reduciendo la ocurrencia de infecciones oportunistas, la anemia de enfermedades crónicas y mejorando el estado nutricional de los pacientes (Gedefaw y et al 2013, p. 4).

El general la mejora en la concentración de hemoglobina en pacientes que estaban experimentado el uso de terapia antirretroviral en este estudio también pueden confirmar su la eficacia en la mejora de la anemia en pacientes VIH positivos (Gedefaw y et al 2013, p. 4).

Entre los pacientes que iniciaron la terapia antirretroviral, el uso de regímenes que contienen zidovudina se ha asociado con la incidencia de anemia, y la toxicidad de la médula ósea se ha postulado. Entre los pacientes en una clínica urbana de VIH en Uganda, la anemia severa mejoró con TAR en la mayoría de los pacientes (Brennan et al, 2013, p. 2)

Estos hallazgos sugieren que la anemia grave basal no debe utilizarse como criterio para evitar el uso de zidovudina en pacientes que inician tratamiento antirretroviral en entornos con recursos limitados (Brennan et al, 2013, p. 2)

Recibir ART antes de inscribirse en un sitio MDH fue protector para el desarrollo de la anemia, con estudios previos sobre la relación entre la anemia y la supervivencia. (About et al, p. 388)

Los pacientes con D4T, 3TC, EFV estaban protegidos contra el desarrollo de anemia y SIDA en comparación con los pacientes en D4T, 3TC, NVP, que es el régimen de prescripción más frecuente en esta población. Además, varios otros regímenes, incluidos tenofovir, emtricitabina, EFV y otros regímenes que no forman parte de los tratamientos estándar, se asociaron con un mayor riesgo de anemia y SIDA en comparación con D4T, 3TC, NVP. Existe la preocupación de que el AZT que contiene TAR puede aumentar el riesgo de anemia (About et al, p. 388)

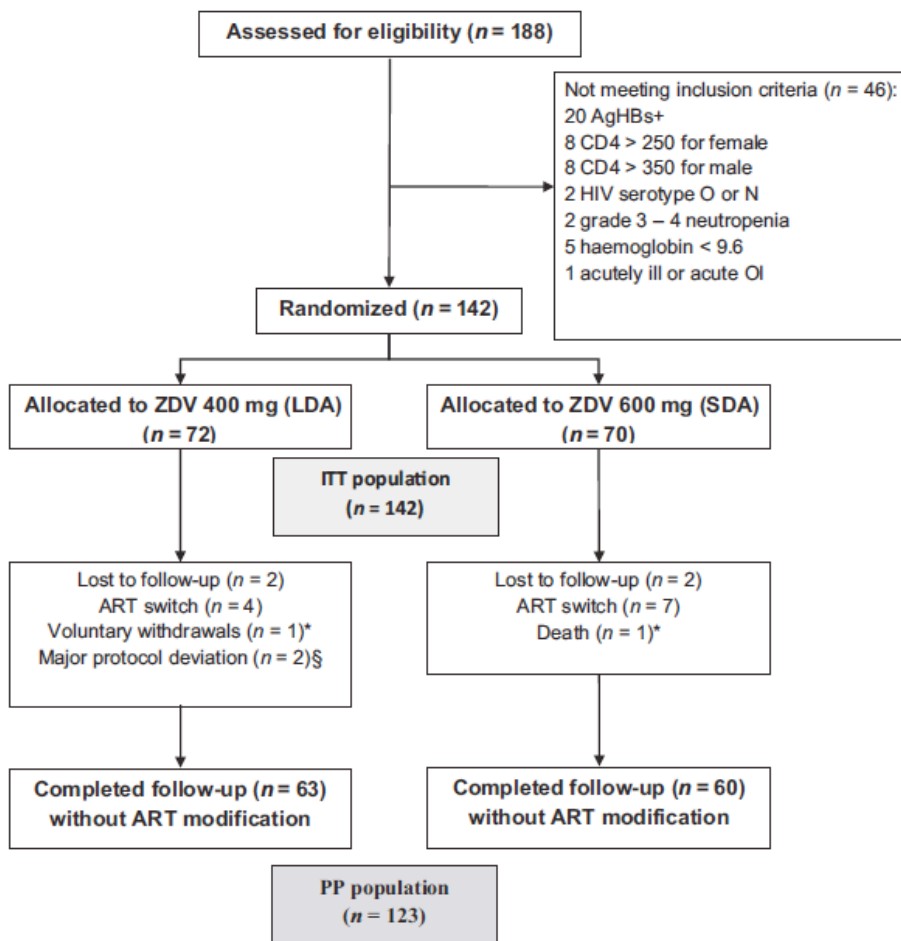
Algunos estudios mostraron que el tratamiento antirretroviral se asoció con una mejoría en la anemia asociada al VIH y los mecanismos potenciales que podrían estar involucrados incluyeron una reducción en las infecciones oportunistas y la anemia de la enfermedad crónica, y una mejora en el estado nutricional. Sin embargo, la anemia en pacientes infectados por VIH también está asociada con el uso de zidovudina. La zidovudina todavía se recomienda como parte de los regímenes de primera línea en entornos de recursos limitados. La alta prevalencia de anemia que encontramos que entre los pacientes recién diagnosticados con VIH enfatiza la necesidad de una estrecha vigilancia de los pacientes en un régimen de TAR basado en zidovudina (Chen y et al, 2013, p.5)

En la era pre-HAART, la anemia también estaba relacionada con la demencia asociada al VIH (HAD) . Debido a que la anemia puede ser causada por la inflamación a través de los efectos de la hormona reguladora del hierro hepcidina en el transporte de hierro, las afecciones comórbidas inflamatorias pueden confundir las asociaciones observadas entre la anemia y los resultados relacionados con el VIH. Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos, especialmente la zidovudina (ZDV), causan anemia y macrocitosis debido a los efectos directos sobre el metabolismo del hierro (Barnholtz-Sloan y et al, 2015, p. 1065)

Aunque la desregulación del transporte de hierro también puede ocurrir con el uso de antirretrovirales como el ZDV, un fármaco reconocido en una etapa temprana de la era HAART que causa anemia macrocítica, nuestros análisis se ajustaron para el uso del ZDV. La supresión de la replicación viral mediante el inicio de TARGA puede corregir la anemia asociada con la infección por VIH, y la mayoría de los estudios sugieren que los beneficios de eliminar el virus detectable del plasma y el líquido cefalorraquídeo superan los posibles efectos adversos de la TARGA (Barnholtz-Sloan y et al, 2015, p. 1071)

En un análisis realizado por Bonnet y colaboradores se analizó la incidencia de la anemia en los pacientes que utilizaban ZDV 400 mg(LDA) en relación a los que utilizaban ZDV 600 mg (SDA) (Figura 2)

Figura 2. Incidencia de anemia según el régimen de tratamiento utilizado.



En la semana 24, 50 participantes (35.2%) experimentaron una nueva anemia o aumentaron su grado de anemia 32.9% y 37.5% con el uso de SDA(ZDV 600 mg) y LDA (400 mg ZDV) respectivamente. La probabilidad acumulada en la semana 24 de desarrollar o empeorar una anemia fue similar en ambos tratamientos, 0,39 para la LDA y de 0,34 para la SDA, 11 pacientes desarrollaron anemia de grado 3–4 (22.0%): tres en la LDA (11.1%) y ocho en la SDA (34.8%) (Bonnet et al, 2016.p.209)

Behera et al realizaron un estudio en Odhisa con un total 1738 pacientes, de los cuales 1221 iniciaron régimen con AZT, los 517 restantes se pusieron en régimen con Estavudina, se excluyeron los pacientes que iniciaron tratamiento con AZT que tenían otras comorbilidades que les podían producir anemia.

Entre los 1221 pacientes en régimen basado en AZT, 178 pacientes 14.6% desarrollaron anemia inducida por AZT . En 126 pacientes (70,8%), la anemia inducida por

AZT ocurrió dentro de los 3 meses de tratamiento y 165 pacientes (93,1%) dentro de los 6 meses de tratamiento (Behera et al, 2013.p. 249)

El examen de médula ósea se realizó en 34 pacientes, fue normocelular en 21 pacientes (62%). Los cambios displásicos en la línea eritroide estaban presentes en siete pacientes (20%) y cambios displásicos en la línea mieloide estuvieron presentes en seis pacientes (18%). En la comparación de las características basales es evidente que los pacientes con un recuento bajo de CD4 eran más propensos a desarrollar anemia(Behera et al, 2013.p. 249)

Estos autores comentan que en su estudio, 14.6% de los pacientes desarrollaron anemia inducida por AZT en comparación con otros estudios en los que la incidencia de anemia inducida por AZT fue de 5.42–16.2%

En la mayoría de los pacientes (84%) después de dejar de tomar AZT hubo una recuperación en el nivel de Hb dentro de 1 mes. En 10 pacientes, la recuperación tomó hasta 6 meses y puede deberse al hecho de que el efecto mielotóxico del AZT puede persistir hasta 3 meses.

La incidencia de anemia fue mucho menor (6,18%) en los pacientes que iniciaron un régimen a base de estavudina y luego se sustituyeron con AZT en comparación con los iniciados en el tratamiento con AZT (14,6%) (Behera et al, 2013.p. 249)

Un estudio similar fue realizado por el ART Center Institute of Medical Science, Banaras, de 2005 a 2007, su estudio se realizó en 1257 pacientes, de los cuales 16,2% desarrollaron anemia inducida por AZT (Behera et al, 2013.p. 249)

Se encontró que el desarrollo de anemia inducida por AZT no tiene relación con la edad, el sexo, el peso de la hemoglobina y la estadificación de la OMS. Esta anemia se observó dentro de los 3 a 6 meses de tratamiento y fue reversible al interrumpir el tratamiento con AZT (Behera et al, 2013.p. 249)

CAPITULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusión

En relación al objetivo principal de esta investigación que consistía en analizar los hallazgos sobre las principales causas de anemia en pacientes con VIH a través de la búsqueda bibliográfica reciente se puede concluir que la anemia en el paciente con VIH/SIDA es de etiología multifactorial que incluye infección, inflamación, malignidad, desnutrición y efectos secundarios de la terapia antirretroviral.

Las tres causas mas estudiadas de anemia en el paciente con VIH/ SIDA según la literatura incluida son la anemia secundaria a TAR, la anemia causada por deficiencias nutricionales y la anemia por infecciones oportunistas, no obstante todos los autores sugieren que la mielosupresión por neoplasias infiltrantes, así como los cambios patológicos que produce en virus del VIH propiamente son también causas comunes de anemia.

Se postula la infección directa de las células progenitoras de la médula ósea por el VIH como una de las causas de anemia en estos pacientes, puesto que esto contribuye a un proceso de eritropoyesis ineficaz, sin embargo hacen falta más estudios que apoyen este mecanismo.

El proceso de envejecimiento fisiológico produce una expresión aberrante de citoquinas, esta condición conduce a comorbilidades como la anemia, que se presenta con bajo recuento de reticulocitos, de morfología normocrómica y normocítica, concentración de hierro en suero y nivel de transferrina son bajos y la saturación de transferrina es normal o baja junto con la respuesta a la EPO alterada, mismas características de la anemia en el paciente con VIH, lo que sugiere que una posible causa de anemia es la inflamación crónica.

Los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral que contiene zidovudina presentan mayor porcentaje de anemia por la toxicidad que este fármaco produce sobre la médula ósea.

Por otra parte se observó que un gran porcentaje de pacientes que tienen anemia también cursan con desnutrición, por tanto desarrollan anemia secundaria a deficiencia de hierro, ácido fólico y vitamina B12.

Los factores que están asociados a la anemia en el paciente con el VIH son el sexo femenino, el aumento de edad, alta carga viral del VIH, bajo recuento de células CD4, bajo IMC, residencia en área rural, desempleo, el bajo nivel educativo y el estadio de la enfermedad según estadio de la OMS.

En todos los estudios se observó que el sexo femenino esta más asociado a la anemia, esto debido a la pérdida que sangre que tienen las mujeres por procesos fisiológicos como la menstruación y el parto, por ende las mujeres tienen menor respuesta al tratamiento en comparación a los hombres.

El bajo nivel de CD4 y la alta carga de viral se asocia a enfermedad en estadios avanzados según la clasificación de la OMS , por tanto hay mayor incidencia de complicaciones en el paciente. La anemia severa se asocia a pacientes con VIH en estadios avanzados, sin embargo es más frecuente la incidencia de la anemia leve que la anemia moderada y severa.

El bajo índice de masa corporal se asocia a desnutrición y por tanto a anemia por deficiencia nutricional de B12, hierro y ácido fólico.

Al final se logró concluir que el desempleo, ser residente de zonas rurales y el nivel educativo más bajo se asoció a mayor incidencia de la anemia, las personas de zonas rurales tienen menor acceso a la información, por otra parte las personas desempleadas tienen menos acceso a las áreas de salud, así como menor posibilidad de poder llevar un estilo de vida saludable con las condiciones adecuadas para su enfermedad.

Con respecto al primer objetivo específico cuyo fin era revisar la incidencia de la anemia en los pacientes con el VIH según evidencia científica publicada a nivel mundial en los últimos 5 años , según este análisis, no se puede definir un rango de porcentaje de incidencia de anemia en el paciente con VIH/SIDA porque existe una variación importante, según los elementos analizados en cada artículo.

Sin embargo se puede deducir que en los países Africanos es donde se documentan mayores cifras de anemia, no obstante hacen falta más estudios en otras regiones del mundo, ya que la mayoría de literatura disponible es de estudios que se realizaron en esta región, puesto que en África es donde se reporta número mas alto de casos de VIH en el mundo.

Con el segundo objetivo específico se buscó establecer la relación de la terapia antirretroviral con la anemia en el paciente con VIH, en relación a esto se puede concluir lo siguiente :

El tratamiento antirretroviral suprime la replicación viral y aumenta el nivel de CD4, esto a su vez aumenta la inmunidad , disminuye el efecto del VIH sobre las células hematopoyéticas, protege de infecciones oportunistas, reduce la anemia por enfermedad crónica y mejora el estado nutricional , por tanto el nivel de hemoglobina aumenta después de iniciar el tratamiento antirretroviral.

Esto lo convierte en un factor favorable, no obstante pese a esto algunos fármacos antirretrovirales funcionan como mielotóxicos, sin embargo se concluye que el tratamiento antirretroviral ofrece mas beneficio en estos pacientes que efectos adversos.

La terapia antirretroviral que contiene con zidovudina está relacionada en el 100% de los estudios analizados con mayor incidencia de anemia, así como bajo ascenso en el nivel de hemoglobina en pacientes que ya tenían anemia previo al inicio del tratamiento, contrario a lo que se observó en pacientes que iniciaron tratamiento sin zidovudina, que tuvieron un aumento significativo de hemoglobina en los primeros tres meses.

Acorde al tercer objetivo específico con el cual se buscó demostrar el impacto de la anemia con el porcentaje de mortalidad en el paciente con VIH de acuerdo a estudios científicos recientes se concluye que la anemia aumenta considerablemente el riesgo de mortalidad y morbilidad en el paciente con VIH.

Se considera como un factor de riesgo independiente de los factores socioeconómicos ampliamente divergentes que caracterizan al VIH para predecir el riesgo de mortalidad, así mismo los pacientes que se recuperan de la anemia, disminuyen el porcentaje de mortalidad y tienen mejor calidad de vida.

Recomendaciones

1. Se recomienda brindar atención médica integral en los pacientes recién diagnosticados con VIH/SIDA que van a iniciar terapia antirretroviral para identificar y tratar patologías concomitantes y obtener una mejor respuesta al tratamiento.
2. Es importante tener en cuenta los factores biológicos y ambientales que aumentan la incidencia de la anemia en el paciente con VIH/SIDA, con el objetivo de identificar la población vulnerable, no obstante se recomienda brindar atención a todos los pacientes por igual con el objetivo de prevenir esta y otras complicaciones sistémicas.
3. Se debe realizar un escrutinio con exámenes de laboratorio que incluya serologías, en pacientes que se presenten a la consulta con anemia refractaria al tratamiento con hierro, desde el primer nivel de atención.
4. Se recomienda educar los pacientes para que mantengan un estilo de vida saludable , con alimentación variada , así mismo que tengan adherencia al tratamiento y que lleven un control adecuado , con el fin de que el personal de salud realice un seguimiento estricto de la enfermedad.
5. Se debe hacer individualización terapéutica con cada paciente para ofrecerle el mejor régimen de tratamiento antirretroviral, no obstante se recomienda evitar el uso de zidovudina.
3. Realizar campañas de información y prevención contra el VIH/SIDA en la población en general, es importante para que todas las personas conozcan esta enfermedad, los métodos de transmisión así como las pruebas diagnósticas disponibles, esto con el objetivo de que se realicen estudios periódicos y se pueda diagnosticar la enfermedad en estadios tempranos, para poder prevenir complicaciones concomitantes, tales como la anemia que tiene peor pronóstico en estadios avanzados, en contraste a esto los médicos no deben olvidar enviar serologías a la población con factores de riesgo.
6. No hay literatura disponible en Costa Rica sobre la anemia como complicación del VIH/SIDA, por tanto se recomienda a los profesionales de salud realizar investigaciones

futuras para ver el porcentaje de incidencia, así como la relación con el tratamiento que se le está administrando a los pacientes, y el manejo brindado.

7. Por otra parte hay escasa información reciente disponible en países fuera del continente Africano, por consiguiente se recomienda realizar investigaciones en otras regiones con el objetivo de poder hacer un análisis comparativo según los factores sociodemográficos.

Referencias

- About, Chalamilla, Duggan, Fawzi, Hertzmark, Makubi, Petraro, Sando, Siril, Spiegelman (2016) Determinants of Anemia among Human Immunodeficiency Virus Positive Adults at Care and Treatment Clinics in Dar es Salaam, Tanzania, *Am. J. Trop. Med. Hyg* , 94(2): 384–392.
- Barnholtz-Sloan, Clifford, Collier, Donald R. Franklin, Ellis, Gelman, Heaton, Hulgan, Jia, Kallianpur, Letendre, Marra, McArthur, McCutchan, Morgello, Simpson, Wang, Zhao, (2015) Anemia and Red Blood Cell Indices Predict HIVAssociated Neurocognitive Impairment in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era, *The Journal of Infectious Diseases* (123) :1065-1073
- Bartlet, 2018. parr. 26) rescatado de https://www.uptodate.com/contents/aids-related-cytomegalovirus-gastrointestinal-disease?search=citomegalovirus%20y%20vih&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1%23H1
- Behera, Dash ,Kumar M ,Nayak(2014), High Incidence of Zidovudine Induced Anaemia in HIV Infected Patients in Southern Odisha, *Indian Society of Haematology & Transfusion Medicine*, 31(2):247–250
- Berliner, Reding (2013) *HIV IN HEMATOLOGY :WHAT 'S NEW?* : 377- 381
- Bineyam , Mihiretie , Tsegaye (2015) Intestinal Parasitosis in Relation to CD4+T Cells Levels and Anemia among HAART Initiated and HAART Naive Pediatric HIV
- Boza C, (febrero, 2015) *CI EMed UCR: Origenes del VIH/SIDA*. Vol 6 No IV , pp 48-60
- Brennan, MacPhail, Maskew, Mathew, Sanne, Takuva (2013) Anemia among HIV-Infected Patients Initiating Antiretroviral Therapy in South Africa: Improvement in Hemoglobin regardless of Degree of Immunosuppression and the Initiating ART Regimen, *Journal of Tropical Medicine* (2013): 1-6
- Broadhurst, Flick, Hosseinpour, Lim, Ngongondo, Ongubo, Rosenberg, Speight, Stanley, Tembo,(2018) Anemia in people on second line antiretroviral treatment in Lilongwe, Malawi: a cross-sectional study, *BMC Central infectious disease* (18) 39: 2-8
- Castillo O. Díaz D. Marang M. Reyes R. Ronceros G. Ruiz O (abril, 2003) *Anales de la Facultad de Medicina: ANEMIA CARENCIAL Y SIDA*. Recuperado de http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/anales/v64_n4/anemia.htm

- Chamizo G. Salas J. Cruz M (enero,2004) La situación del VIH/SIDA en Costa Rica. Recuperado de www.bvs.sa.cr/php/situacion/vih.pdf.
- Chen, Liu, Lu, Shen, Wang, Wang, Zhang, Zheng (2013) Prevalence of Anemia among Adults with Newly
- Chirwa, Ndlovu, Takuv (2014), Incidence and predictors of recovery from anaemia within an HIV-infected South African Cohort, 2004-2010, *Pan African Medical Journal* (19) 114: 2-7
- Chong , Dai, Gao, Han, Liang, Ni, Wang , Wang, Xiao , Xu, Yang, Yu, Zeng, Zhao (noviembre, 2016) Anemia in combined antiretroviral treatment-naive HIV-infected patients in China: A retrospective study of prevalence, risk factors, and mortality, *BioScience Trends*, 10(6):445-453.
- D. Kerkhoff,G. Meintjes. J. Opie, M. Vogt, N. Jhilmeet, R. Wood, S. D. Lawn (2016) Anaemia in patients with HIV-associated TB: relative contributions of anaemia of chronic disease and iron deficiency. *INT J TUBERC LUNG DIS* 20(2):193–201
- Dennis Kasper, Anthony Fauci, Stephen Hauser, Dan Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo. (2016) Harrison. Principios de Medicina Interna, (19 Ed) Mexico: Mc Graw Hill.
- Diagnosed HIV/AIDS in China, *PLOS ONE* (9): 1-6
- Dosne.C (abril 2003). Scielo: Cronología del descubrimiento del HIV como causa del sida. Recuperado de http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802003000200016
- Espérance, Kayembe, Mapatano, Masika , Tylleskar, Zalagile (2015) Predictors of Persistent Anaemia in the First Year of Antiretroviral Therapy: A Retrospective Cohort Study from Goma, the Democratic Republic of Congo, *PLOS ONE* (10)10: 1-11
- Feldman, Leonardo; Najle, Roberto; Rivero, Mariana Alejandra; Rodríguez, Edgardo Mario; Estein, Silvia Marcela Anemia inflamatoria: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, vol. 51, núm. 3, 2017, pp. 361-374
- Freedman (2018) AIDS-related lymphomas: Clinical manifestations, diagnosis, and staging of systemic lymphoma. UpToDate, recuperado de https://www.uptodate.com/contents/aids-related-lymphomas-clinical-manifestations-diagnosis-and-staging-of-systemic-lymphoma?sectionName=DIAGNOSIS&topicRef=7083&anchor=H10&source=see_link#H10
- Friel, Scadden (2018) Hematologic manifestations of HIV infection: Anemia, UpToDate, recuperado de https://www.uptodate.com/contents/hematologic-manifestations-of-hiv-infectionanemia?search=anemia%20en%20el%20paciente%20con%20VIH&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

Fuente: Williams' Hematology, 7th ed, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, et al. (Eds), McGraw-Hill, New York 2006, p. 12.

Gedefal, Sahlemariam, Yemane, Yilma, (Agosto,2013) Anemia and Risk Factors in HAART Naïve and HAART Experienced HIV Positive Persons in South West Ethiopia: A Comparative Study *PLOS ONE* (8) 1-5.

Gómez V, Moreno C, Roa C, (2018) *Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología* (33) 2: 150-160.
Howard A. Liebman and Anil Tulpule. (2013) Hematology basic principles and practice. Canadá.

Hunter-Mellado, Mayor, Rodríguez, Ruiz-Candelaria, Santos(2014) Anemia in a cohort of HIV infected Hispanics: prevalence, associated factors and impact on one-year mortality, *BMC Research Notes* 7(439): 1-8

IDS-related cytomegalovirus gastrointestinal disease
Infecciones por *Mycobacterium avium* complex(Mac) en pacientes infectados por VIH, 2018.
<https://www.uptodate.com/contents/mycobacterium-avium-complex-mac-infections-in-hiv-infected->

Miranda O, Nápoles M,(julio- diciembre 2009) Revista Cubana de medicina familiar: Historia y teorías de la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana.

Mootsikapun P, Srikulbutr S. Histoplasmosis and penicilliosis: comparison of clinical features, laboratory findings and outcome. *Int J Infect Dis* 2006; 10:66.

Naveira E, Seven A(noviembre,2015) LA ANEMIA EN PACIENTES PORTADORES DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH+) : ResearchGate.

Ohkusu K, Bermúdez LE, Nash KA, et al. Virulencia diferencial de cepas de *Mycobacterium avium* aisladas de pacientes infectados por VIH con enfermedad diseminada del complejo M. avium. *J Infect Dis* 2004; 190: 1347.

OMS (2018) VIH/SIDA recuperado de <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>

ONUSIDA.(2017) recuperado de <http://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/costarica>

Patients in a Model ART Center in Addis Ababa, Ethiopia. *PLOS ONE* (10)2:1-14
Revista Nefrología. Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nefrología (2014) Documento de consenso sobre el manejo de la patología renal en pacientes con infección por VIH.
Recuperado de <http://www.revistanefrologia.com>.

Tobón-Pereira JC, Toro-Montoya(marzo,2008) Estudio del paciente con infección por VIH: Medicina & Laboratorio.

Van den Berga K,, Edward L. Murphy, Lelanie Pretorius, Vernon J. Louw (diciembre,2015)The impact of HIV-associated anaemia on the incidence of red blood cell transfusion: Implications for blood services in HIV-endemic countries : HHS Public Access anemia in 2013: HIV IN HEMATOLOGY:WHAT'S NEW.

Wu E, (febrero,2015) Scielo: Infección por virus de inmunodeficiencia humana en niños y adolescentes. Más de 25 años en Chile. Recuperado de http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-10182015000100004&script=sci_arttext