PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

Estudio de Caso Clínico en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo comprendido entre 2017 -2018 en la ciudad de Quito – Ecuador

Título: "Infección por Parvovirus B19 como causa de anemia severa en paciente con VIH**"**

Autora: Emily Zulema Toapanta Rea [1]

Tutor: Doctor Ixoon Alberto Castillo [2]

Quito, 2019

[1] Egresada de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, septiembre de 2018

[2] Médico tratante del servicio de Medicina Interna del Hospital de Espacialidades Eugenio Espejo, docente de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

“Primum non nocere”

-Hipócrates

(Primero no hacer daño)

Dedicatoria

A mi hogar, René, Zulema y Alejandra.

El logro es nuestro.

Agradecimientos

A ese Ser supremo, por todas las gracias que me ha concedido; la vida, mi amada familia, amigos, salud, momentos inefables y su protección incondicional.

A mis padres René y Zulema, por su perenne amor, por apoyarme, por alentarme a ser siempre mejor. Por su incondicionalidad, porque en aquellos momentos donde todo se torna oscuro, ustedes son mi refugio y mi luz.

A mi hermana Alejandra, mi mejor amiga, mi confidente, mi cómplice, ese ser humano puro, lleno de amor, a quien admiro y quiero tanto.

A mis abuelitos, Rosita, Rufina, Manuel y Juan José †, quienes de una u otra forma estuvieron a mi lado, cuidándome, animándome y brindándome todo su amor.

A mi familia, aquellas personas que han sido una compañía en cada etapa de mi vida, que me han brindado sostén y oportunos consejos, con quienes he celebrado éxitos y atravesado adversidades, pero manteniendo unidad, en todo momento. De manera especial a mis tías Lucila y Gladys, a quienes considero como madres, por su preocupación e inmenso cariño.

A mis amigos, mis colegas, con quienes he compartido memorables momentos y juntos hemos disfrutamos el camino para llegar a la meta. ¡Lo logramos!

A los docentes de la Facultad, por todas esas enseñanzas que serán empleadas durante mi ejercicio profesional.

Al Hospital de Especialidades "Eugenio Espejo", mi hogar durante el último año de la carrera, donde complemente mi conocimiento y aprendí de profesionales de excelencia, entre ellos mi tutor, Dr. Alberto Castillo, gracias por todo el apoyo para la culminación de este proyecto.

Tabla de Contenido

Dedicatoria 2
Agradecimientos 3
Tabla de Contenido 4
Lista de Tablas 7
Lista de Figuras 7
Lista de Gráficos 7
Resumen 8
Abstract 9
Abreviaturas 10

Capítulo I 11
1. Introducción 11
2. Justificación 14
3. Metodología 17
4. Aspectos Bioéticos 17

Capítulo II: Revisión Bibliográfica 19
1. Anemia 19
    1.1 Definición 19
    1.2 Epidemiología 20
    1.3 Fisiopatología 20
    1.4 Clínica 21
    1.5 Exámenes de Laboratorio 22
        1.5.1 Biometría Hemática 22
        1.5.2 Reticulocitos 23
        1.5.3 Frotis Sanguíneo 24
        1.5.4 Exámenes de hierro 24
        1.5.5 Exámenes para el estudio de Médula Ósea 25
        1.5.6 Exámenes adicionales 25
    1.6 Clasificación de la anemia 26

2. Virus de Inmunodeficiencia Humana 29
2.1 Definición 29
2.2 Epidemiología 29
2.3 Estructura 30
2.4 Ciclo de replicación 30
2.5 Vías de Transmisión 31
2.6 Clínica 32
2.7 Diagnóstico 32
2.8 Tratamiento 33
3. Anemia Y VIH 33
3.1 Epidemiología 33
3.2 Factores de riesgo 34
3.3 Clínica 35
3.4 Etiología 35
4. Anemia por Parvovirus B19 37
4.1 Patogenia 37
4.2 Transmisión 38
4.3 Epidemiología 38
4.4 Clínica 39
4.5 Diagnóstico 40
4.5.1 Pruebas serológicas 41
4.5.2 Detección de ácido nucleico 41
4.5.3 Detección de antígeno 42
4.5.4 Estudio de Médula ósea 42
4.6 Tratamiento 43
4.6.1 Tratamiento antirretroviral 43
4.6.2 Inmunoglobulina 44
4.6.3 Transfusión de hemoderivados 44
4.7 Seguimiento y Pronóstico 44

Capítulo III: Descripción del Caso Clínico 46
1. Datos de Filiación 46
2. Antecedentes 46
2.1 Antecedentes Patológicos Personales 46
2.2 Antecedentes no Patológicos Personales 46
2.3 Antecedentes socio económicos 47
3. Enfermedad actual 47
4. Examen físico 47
5. Exámenes de imagen y laboratorio al ingreso 48
6. Diagnósticos de Ingreso 49
7. Plan de manejo 49
7.1 Plan Diagnostico 49
7.2 Plan Terapéutico 49
7.3 Plan Educacional 49
8. Evolución 50
8.1 Primera hospitalización 50
8.2 Segunda hospitalización 51
8.3 Tercera hospitalización 54
8.4 Cuarta hospitalización 55
8.5 Quinta hospitalización 56

Capítulo IV: Discusión 58

Capítulo V: Conclusiones y Recomendaciones 65

Referencias bibliográficas 68
Anexos 76

Lista de Tablas

Tabla 1: Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar anemia al nivel del mar (g/dL) 19

Lista de Gráficos

Gráfico 1: Frotis de médula ósea teñido con la tinción de Wright-Giemsa 43

Lista de Figuras

Figura 1: Clasificación de anemias arregenerativas o centrales 27

Figura 2: Clasificación de anemias regenerativas o periféricas 28

Figura 3: Niveles de Hemoglobina 76

Figura 4: Niveles de Hematocrito 77

Figura 5: Niveles de Glóbulos Blancos 78

Figura 6: Niveles de Plaquetas 79

Figura 7: Conteo de CD4 80

Figura 8: Niveles de Carga Viral (VIH) 80

Figura 9: Niveles de Carga Viral (VIH) 81

Resumen:

Anemia en paciente con infección por VIH es un tema de relevancia clínica por su impacto en la morbilidad y mortalidad de esta población, entre sus múltiples etiologías, la coinfección por Parvovirus B19, es una entidad que se encuentra descrita y reconocida en el diagnóstico diferencial como una causa tratable de anemia, sin embargo debido a su baja incidencia suele pasar inadvertida o subdiagnosticada, constituyendo un problema en el manejo y evolución del paciente, como en el caso que se expone a continuación.

Se presenta un caso clínico descriptivo cuya información se obtuvo a través entrevistas con el paciente, expedientes médicos, resultados de laboratorio, histológicos, imagen y electrocardiograma. Este caso clínico es realizado con la respectiva autorización del paciente mediante un consentimiento informado y se complementó con una revisión bibliográfica actualizada del tema.

Es el caso de un paciente masculino de 48 años con diagnóstico de VIH de larga data, con suspensión voluntaria del tratamiento antirretroviral hace 14 meses, que acude con cuadro de dos meses de evolución caracterizado por astenia y adinamia, acompañado de disnea de medianos esfuerzos que progresa a mínimos esfuerzos sin llegar a ortopnea, al examen físico se evidencia palidez muco-cutánea y adenopatías móviles, no dolorosas. Ingresa con diagnóstico de anemia severa de evolución inconstante que requirió múltiples transfusiones de concentrados globulares, desarrollando como evento adverso, hemocromatosis secundaria o sobrecarga de hierro. Se realiza una exhaustiva investigación descartando con estudios específicos causas autoinmunes, nutricionales, malignidad, fármacos, sangrado, e infecciosas oportunistas comunes. Finalmente se realiza PCR para Parvovirus B19, resultando positivo y se instaura tratamiento con Inmunoglobulina + Eritropoyetina con una evolución sumamente favorable.

Palabras Clave: *Parvovirus B19, Anemia, VIH, Anemia severa, Infección oportunista.*

Abstract

Anemia in a patient with HIV infection is a subject of clinical relevance due to its impact on morbidity and mortality in this population, among its multiple etiologies, coinfection by Parvovirus B19, is an entity that is described and recognized in the differential diagnosis as a treatable cause of anemia, however, due to its low incidence, it usually goes unnoticed or is underdiagnosed, which is a problem in the management and evolution of the patient, as in the case described below.

We present a descriptive clinical case whose information was obtained through interviews with the patient and through medical files, laboratory results, histology, imaging and electrocardiogram. This clinical case is carried out with the respective authorization of the patient through an informed consent and was complemented by an updated bibliographic review of the subject.

This is the case of a 48-year-old male patient with HIV long-term diagnosis, with voluntary discontinuation of treatment 14 months ago, who has had asthenia and adynamia for two months, accompanied by dyspnea of medium efforts that progresses to minimal efforts, without reaching orthopnea, physical examination reveals muco-cutaneous pallor and mobile, non-painful adenopathies. He was admitted with a diagnosis of severe anemia of inconstant evolution that required multiple transfusions of globular concentrates, developing as an adverse event, secondary hemochromatosis or iron overload. An exhaustive research is carried out discarding with specific studies, malignancy, drugs, bleeding, nutritional, autoimmune causes and common opportunistic infections. Finally, PCR for Parvovirus B19 was carried out with positive results and treatment with immunoglobulin + Erythropoietin was started with a favorable evolution.

Key Words: *Parvovirus B19, Anemia, HIV, Sever anemia, Opportunistic infection.*

Abreviaturas:

AgS HB: Antígeno de Superficie contra el Virus de Hepatitis B

ALT/TGP: Alanino Aminotransferasa / Transaminasa Glutámica Piruvica

Anti VHC: Anticuerpos contra el Virus de Hepatitis C

AST/TGO: Aspartato Aminotransferasa / Transaminasa Glutámica Oxalacetica

BH: Biometría Hemática

CG: Concentrados Globulares

EMO: Elemental y microscópico de orina

FTC/TDF/EFV: Emtricitabina/Tenofovir/Efavirenz

TARVA: Terapia antiretroviral altamente activa

Hb: Hemoglobina

Hto: Hematocrito

HCM: Hemoglobina Corpuscular Media

HEEE: Hospital de Especialidades Eugenio Espejo

IPR: Índice de Producción de Reticulocitos

IV: Intravenoso

LDH: Lactato Deshidrogenasa

PV-B19: Parvovirus B19

T4: Tiroxina

TMP/SMX: Trimetoprim / Sulfametoxasol

TP: Tiempo de Protombina

TTP: Tiempo de Tromboplastina Parcial

VCM: Volumen Corpuscular Medio

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

CAPITULO I

1. Introducción

La anemia es la anomalía hematológica más común relacionada con la infección por VIH, que afecta entre el 60 y el 80 por ciento de los pacientes en estadios tardíos, asociándose con una mayor morbilidad y mortalidad tanto en adultos como niños (Frield & Scaddel 2018). Cabe recalcar que está correlacionada con un incremento de la mortalidad como un factor independiente del recuento de los CD4 y de la carga viral (Naveira & Senés 2010) (Makubi et al., 2015) (Sourav et al., 2011) Entendiéndose la gran importancia su acertado diagnóstico y oportuno tratamiento.

Frield y Scaddel (2018) señalan que la anemia en pacientes con VIH suele ser multifactorial, las causas más habituales son la anemia secundaria a enfermedades crónicas, la supresión medular secundaria a fármacos (como por Ej. zidovudina, trimetoprim-sulfametoxazol, anfotericina), por hemólisis inducida por fármacos (por Ej. Trimetoprim sulfametoxazol, dapsona), infección por HIV per se (Koduri, 2000) o por hipo-producción secundaria a la invasión de la médula por un proceso infeccioso oportunista (Abkowitz et al., 1997) (Sued et al., 2009). Estas se presentan acorde al conteo de CD4, por tanto Danos & Espinoza (2007) indican que a medida que baja el CD4 la anemia de enfermedad crónica y la etiología medicamentosa es menos frecuente y las enfermedades infecciosas oportunistas son más usuales.

Dentro del diagnóstico diferencial, la infección por Parvovirus B19 como Martínez, Montoya y Berlinghier (2018) y Azadmanesh et al. (2015) apuntan, se ubica dentro de las causas identificables y tratables de anemia en esta población. Este es un virus de ADN monocatenario sin envoltura, miembro del género *Erythrovirus* dentro de la familia

Parvoviridae fue descrito por primera vez en 1974, se ha agrupado en tres genotipos distintos: (i) genotipo 1, con subtipos 1a (el virus prototípico) y 1b, (ii) genotipo 2 (A6 y Cepas LaLi) y (iii) genotipo 3, con subtipos 3a (cepas V9) y 3b (cepas D91.1) (Pereira et al., 2014) y presenta tropismo por los precursores eritroides en la médula ósea y se replica solo en las células progenitoras eritroides generando apoptosis de éstos, lo que en pacientes inmunocomprometidos conlleva a aplasia de la serie eritroide presentándose como una anemia grave aguda (crisis aplásica transitoria) o crónica y cuyo índice de reticulocitos se encontrará marcadamente disminuido (Van Elsacker & Kroes 1999) (Chernak et al, 1995) (Zhang et al., 2016)

El virus es transmisible por vía respiratoria, vía vertical, mediante transfusión de sangre y trasplante de médula ósea / órgano (He et al., 2012) (Marano et al., 2014)

Rodríguez et al. (2016) señala que la enfermedad por parvovirus B19 en adultos es poco frecuente y está poco descrita en la literatura, por lo que como menciona Aleru et al. (2018) hasta la fecha, se han realizado pocos estudios a nivel mundial sobre la prevalencia del ADN B19 en individuos infectados por el VIH. La mayoría de los datos sobre la epidemiología del parvovirus B19 se refieren a la seroprevalencia del virus y detección del ADN en pacientes donantes de sangre. (Levican, et al., 2011)

Respecto a la tasa seroprevalencia mundial en pacientes sin VIH es de aproximadamente 5 a 10% en niños de 2 a 5 años, 50% en adolescentes de 15 años, 60% en adultos de 30 años y 80% en > de 80 años (Aleru et al., 2018) (Rodríguez et al., 2016) (Morinet et al. 2013).

Entre los estudios de PV-B19 como causante de anemia en pacientes VIH positivo, Abkowitz et al. (1997) encontraron viremia B19 en 17% de los pacientes con hematocritos de menos del 24% y del 31% de pacientes con hematocritos de menos de 20%. En la serie de 488 pacientes VIH positivo con anemia, incluidos en el Swiss Cohort Study durante el período comprendido

entre enero de 1998 y abril de 2008 se detectó una prevalencia de ADN PV-B19 del 4% (Ferry, 2010). A nivel de América Latina, Azevedo et al. (2012) reportó en Brasil, en una serie de 88 pacientes VIH positivo, una prevalencia del 3,4% en pacientes que presentaron anemia e infección por PV-B19 concomitantemente y una prevalencia del 1,1%, en el caso de anemia severa y crónica. En Ecuador no se cuenta con datos epidemiológicos de PV- B19 en pacientes VIH positivos o casos documentados.

Azadmanesh et al. (2015) y He et al (2012) señalan que las diversas manifestaciones clínicas de la infección por B19 están fuertemente determinadas por el estado hematológico e inmunológico del huésped. En pacientes inmunocompetentes suele presentarse como eritema infeccioso, artralgias, artritis e incluso puede ser asintomático (Ferreira, Sánchez & Muñoz 2011) (Redig & Berliner 2013). En individuos inmunocomprometidos, debido a la inadecuada producción de anticuerpos, PV-B19 puede manifestarse como anemia severa crónica, con un conteo disminuido de reticulocitos (Aleru et al, 2018) (He et al., 2012) (Ferry et al 2010), además se han reportado casos excepcionales, como hepatitis fulminante, glomerulonefritis aguda, miocarditis, encefalitis aguda, y anemia aplásica (Rodríguez et al. 2016).

La viremia B19V ocurre una semana después de la exposición y generalmente dura aproximadamente 5 días, con un pico de virus en los primeros 2 días. Los anticuerpos IgM contra B19V se detectan en la etapa virémica. Aparecen de 10 a 14 días después de la infección y pueden persistir hasta 5 meses, pero en algunos pacientes pueden durar aún más. Los anticuerpos IgG específicos son detectables aproximadamente 15 días después (Marano et al., 2014)

El diagnóstico de la infección por Parvovirus B19 se basa en pruebas serológicas (IgG e IgM) que se puede determinar utilizando un ensayo inmunoenzimático (ELISA), radioinmunoensayo, quimioluminiscencia o inmunofluorescencia y con PCR se han obtenido

muy buenos resultados especialmente en el caso de las infecciones persistentes, en pacientes inmunodeprimidos, líquidos sinoviales, sangre fetal y líquido amniótico en el caso de las infecciones congénitas (Rodas &Guevara 2005) (Marano et al., 2014).

Para el manejo se basa en dos terapias fundamentales: el uso de un esquema antirretroviral y el uso de inmunoglobulina intravenosa (Martínez, Montoya & Berlinghier, 2018). Pereira et al (2014) menciona hallazgos donde el impacto de restablecer la respuesta inmune al iniciar o continuar la TARVA puede explicar la reducción e incluso la eliminación de los cambios hematológicos graves causados por infecciones por B19V, antes de un aumento detectable en el número de CD4.

2. Justificación:

El reporte de este caso es de gran utilidad puesto que contempla una causa poco frecuente pero de gran importancia de anemia severa en paciente con infección por VIH, la coinfección por Parvovirus B19, una entidad que se encuentra descrita y reconocida dentro del diagnóstico diferencial, sin embargo debido a su baja incidencia suele pasar inadvertida o es subdiagnosticada (Sued et al., 2009) **(**Chernak et al., 1995) (Azadmanesh et al., 2015).

Rodríguez, et al. (2016) señala que la enfermedad por parvovirus B19 en adultos es de baja frecuencia y está poco descrita en la literatura; como menciona Aleru, et al. (2018) hasta la fecha, se han realizado pocos estudios a nivel mundial sobre la prevalencia del ADN B19 en individuos infectados por el VIH. La mayoría de los datos sobre la epidemiología del parvovirus B19 se refieren a la seroprevalencia del virus y detección del ADN en pacientes donantes de sangre. (Levican, et al., 2011).

Entre los estudios de PV-B19 como causante de anemia en pacientes VIH positivo en Nigeria, Aleru et al (2018) señaló una baja prevalencia de Parvovirus B19 en niños VIH positivos del 1,3%, estableciendo una relación significativa entre la infección por PV-B19 y la gravedad de la anemia. En la serie de 488 pacientes VIH positivo con anemia, incluidos en el Swiss Cohort Study durante el período comprendido entre enero de 1998 y abril de 2008 se detectó una prevalencia de ADN PV-B19 del 4% (Ferry, 2010). A nivel de América Latina, Azevedo et al. (2012) reportó en Brasil, en una serie de 88 pacientes VIH positivo, una prevalencia del 3,4% en pacientes que presentaron anemia e infección por PV-B19 concomitantemente y una prevalencia del 1,1%, en el caso de anemia severa y crónica. Por su parte Pedranti, et al. (2017), encontró en Argentina una prevalencia del 3.06% en pacientes con infección por PV-B19 y anemia. Por último, en Ecuador no se cuenta con datos epidemiológicos de PV- B19 en pacientes VIH positivos o casos documentados.

Se debe destacar que a pesar de la alta seroprevalencia de B19 en pacientes con infección por VIH, la parvoviremia B19, es poco frecuente (Aleru, et al., 2018) (Koduri, P. 2000), considerándose a la parvovirus B19 como una causa rara de anemia aguda o crónica en la población (Ferry, et al., 2010), lo que constituye un problema en el diagnóstico, manejo y evolución del paciente (Carvajal, A., et al., 2011) como en el caso que se presenta a continuación.

En adultos sanos la infección aguda por parvovirus B19 produce una enfermedad que en su mayoría se resuelve de forma espontánea (Rodríguez et al. 2016), también puede presentarse comúnmente como eritema infeccioso, artralgias, artritis (Ferreira, Sánchez & Muñoz 2011) (Redig & Berliner 2013). Sin embargo en cierta población en riesgo, como en inmunodeprimidos se puede mostrar como enfermedad grave, describiéndose en la literatura casos aislados de hepatitis aguda y fulminante, glomerulonefritis aguda, encefalitis aguda,

miocarditis, anemia aplásica y anemia crónica (He et al. 2012), siendo esta última, la presentación clínica del paciente correspondiente al caso.

Por otra parte Frield y Scaddel (2018) y Aleru et al. (2018) afirman que la presencia de anemia se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad tanto en niños como en adultos con infección por VIH, independientemente del conteo de CD4 o carga viral, por lo que se justifica la necesidad de filiar una causa para su adecuado manejo, ya que como Martínez, Montoya y Berlinghier (2018) postulan, conlleva a una mejoría en la calidad de vida en el tiempo, así como reducción de los costos de la enfermedad para el sistema de salud. Por tanto el diagnóstico de infección por B19V es muy importante al ser esta, una causa tratable de anemia en pacientes con infección por VIH. (He et al. 2012), (Azadmanesh et al., 2015).

Dentro del tratamiento de anemia severa, al no poder filiar una etología e instaurar un tratamiento específico, se mantiene con manejo sintomático, requiriendo de la administración periódica de hemoderivados, acarreando consigo efectos adversos, tales como describe Frield y Scaddel (2018): reacciones transfusionales, infección transmisible (hepatitis viral, CMV), desarrollo de aloanticuerpos y cuando se requiere transfusión repetida, sobrecarga de hierro, siendo esta última otra de las condiciones que se presentó en nuestro caso, al desarrollar el paciente hemocromatosis secundaria a la politransfusión de hemoderivados.

Por último, cabe recalcar que esta fue una patología que obligó a elaborar un exhaustivo diagnóstico diferencial, realizando pruebas específicas para cada presunción y su evolución a lo largo de las múltiples hospitalizaciones, que se encuentran debidamente documentadas, por lo que el propósito es analizar objetivamente el caso, al contar con una cantidad suficiente de material y actualizar el abordaje de esta enfermedad, mediante la revisión metódica de la literatura médica más relevante, con el fin de evitar la omisión de dicha patología, que pese a

su baja incidencia, el ser diagnosticada oportunamente otorga un importante beneficio, tanto en la evolución clínica, calidad de vida del paciente, así como el gasto económico.

3. Metodología:

Se presentará un caso clínico descriptivo cuya información se obtiene a través de expedientes médicos (notas de ingreso, evoluciones diarias, epicrisis, seguimiento por consulta externa), resultados de laboratorio, resultados histológicos, estudios de imagen y electrocardiograma, que se encuentran en el sistema intrahospitalario "HOSVITAL", perteneciente al Hospital de Especialidades "Eugenio Espejo", así como resultados en físico con los que cuenta el paciente. Este caso clínico se realiza con la respectiva autorización del paciente mediante un consentimiento informado y con la aprobación de la Dirección del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo para el uso de sus expedientes médicos.

Se complementará con una revisión metódica de la literatura relevante respecto a la entidad patológica en estudio en buscadores de artículos de investigación biomédica como PubMed y Cochrane. Posterior a ello se realizará un análisis de la literatura con el caso clínico presentado para la elaboración de conclusiones.

4. Aspectos Bioéticos:

El reporte del presente caso se realizará bajo el Código de Helsinki y acorde la Guía de Buenas Prácticas Clínicas de la OMS/OPS. Todos los datos recolectados incluyendo información personal serán manejados como confidenciales y anónimos excepto por el nombre del establecimiento donde fue atendido y se llevará a cabo el presente caso.

Se realizará una entrevista con el paciente en donde se explicará mediante el consentimiento informado que la participación es totalmente voluntaria, está en el derecho de negarse a que algún dato confidencial sea usado en el estudio, se enfatizará en la importancia y utilidad del mismo, además se aclarará la inexistencia de beneficios económicos o de otro tipo para el participante.

CAPITULO II: Revisión Bibliográfica

1. ANEMIA

1.1 Definición

La anemia es un trastorno en el cual la masa eritrocitaria (y, por consiguiente, la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre) es insuficiente para satisfacer las necesidades del organismo (Farreras y Rozman 2016). Además, Lozano (2002) identifica a la anemia como un conjunto de síntomas y signos cuyo mecanismo fisiopatológico es preciso definir para comprender su etiología e instaurar un tratamiento adecuado. Las necesidades fisiológicas específicas varían en función de la edad, el sexo, la altitud sobre el nivel del mar a la que vive la persona, el tabaquismo y las diferentes etapas del embarazo (Organización Mundial de la Salud, 2011). Acorde a estos criterios, se establecen determinados rangos de hemoglobina, el indicador más confiable, para el diagnóstico de anemia, que se detalla en la Tabla 1.

Tabla 1

Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar anemia al nivel del mar (g/dL)

Población	**Sin anemia**	**Anemia**		
		Leve	Moderada	Severa
Niños de 6 a 59 meses	10 o superior	10 – 10,9	7 – 9,9	> 7
Niños de 5 a 11 años	11,5 o superior	11- 11,4	8 – 10,9	> 8
Niños de 12 a 14 años	12 o superior	11- 11,9	8 – 10,9	> 8
Mujeres no embarazadas (15 años o mayores)	12 o superior	11- 11,9	8 – 10,9	> 8
Mujeres embarazadas	11 o superior	10 – 10,9	7 – 9,9	> 7
Varones (15 años o mayores)	13 o superior	110 – 12,9	8 – 10,9	> 8

Adaptado de: Organización Mundial de la Salud (2011)

1.2 Epidemiología

La OMS (2015) señala que se ha identificado a la anemia como un problema de salud pública que afecta a los países de ingresos bajos, medios y altos, teniendo importantes consecuencias adversas para la salud, así como el desarrollo social y económico. Se estima que afecta en todo el mundo a 1620 millones de personas, lo que corresponde al 24,8% de la población.

Según el último reporte de la OMS del 2011 a nivel global se encontró la máxima prevalencia en niños en edad preescolar con el 42,6%, en mujeres embarazadas un 38,2%, en mujeres en edad fértil del 29% y en el reporte del 2005 se estimó la mínima prevalencia en varones con el 12,7%.

En América Latina y el Caribe existe una prevalencia en niños en edad preescolar de 15,5%, en mujeres embarazadas un 28,3% y mujeres en edad fértil del 28,7%.

En el Ecuador, ENSANUT (2013) registra que el 25.7% de preescolares sufren de anemia, en mujeres en edad reproductiva se reporta una prevalencia del 15% a escala nacional. Por grupos de edad, se observa una menor prevalencia de anemia en mujeres de 12 a 14 años (4.8%), triplicándose a partir de los 15 años (14.8%) y llegando al 18.9% en el rango de edad de 40 a 49 años.

1.3 Fisiopatología

Cuando existe anemia se producen varios efectos, algunos debidos a la hipoxia en sí y otros a diversos mecanismos compensadores. El principal consiste en la mayor capacidad de la Hb para ceder oxígeno a los tejidos, como consecuencia de la desviación hacia la derecha de la curva de disociación de la Hb (Farreras y Rozman, 2016).

El subsiguiente mecanismo compensador origina una redistribución del flujo sanguíneo de órganos que presentan menores requerimientos de oxígeno, como la piel y el riñón, hacia aquellos que más lo exigen. (Lozano, 2002)

El mecanismo compensador más conveniente sería la elevación de la producción de hematíes, que es debido al incremento de EPO, como respuesta a la hipoxia renal, sin embargo es lento y sólo efectivo si la médula ósea es capaz de responder apropiadamente (Lozano, 2002) (Farreras y Rozman, 2016)

1.4 Clínica

Las expresiones del síndrome anémico fundamentalmente se dan a consecuencia de la hipoxia tisular y junto con ella los mecanismos de adaptación, o a la propia enfermedad responsable de la anemia (Farreras y Rozman, 2016). Por otro lado, dependiendo de velocidad de instauración, estado de salud previo, edad y la adaptación cardiopulmonar, se presenta una gran variedad de sintomatología (Lozano, 2002). Acorde los principales sistemas, la sintomatología encontrada es:

Cardiovasculares y respiratorios: con astenia progresiva y taquicardia, con el fin de incrementar el aporte (Rodak, 2004). Ante anemia intensa pueden hacerse evidentes signos de insuficiencia cardíaca congestiva. En ocasiones se ausculta un soplo sistólico que desaparece al corregir la anemia. También se encuentran palpitaciones o el dolor anginoso (Farreras y Rozman, 2016).

Neurológicos: frecuentemente se presenta cefalea moderada, vértigo, acúfenos, mareos, cambio de humor con irritabilidad, disminución de la libido, falta de concentración en relación a la falta de adecuada oxigenación cerebral. (Lozano, 2002)

Mucocutáneos: palidez, a causa de la vasoconstricción cutánea y disminución de la concentración de Hb, que se traducen en una menor tolerancia al frío (Farreras y Rozman, 2016).

1.5 Exámenes de Laboratorio

Para el abordaje de las anemias existe una gran variedad de estudios, partiendo desde los básicos, hasta aquellos específicos que nos permitirán determinar su etiología y se exponen a continuación.

1.5.1 Biometría Hemática: la sangre tiene dos componentes fundamentales y bien diferenciados: las células y el plasma que, junto al sistema vascular, constituyen el llamado sistema sanguíneo (Vives y Aguilar, 2014). Es un estudio de laboratorio que permite la medición de las cantidades y características de:

- Leucocitos (glóbulos blancos, serie blanca, fórmula blanca).
- Eritrocitos (glóbulos rojos, serie roja, fórmula roja).
- Plaquetas (trombocitos).

Debemos tomar en cuenta que los valores normales de los elementos formes de la sangre pueden sufrir cambios fisiológicos ya sea por la edad, al sexo y a la ubicación geográfica, por lo que tomaremos el nombre de "valores referenciales". (García, et al 2011).

Índices eritrocitarios primarios

- Cuenta de eritrocitos: es la cantidad de eritrocitos en la sangre. Se encuentra expresada como el número de eritrocitos por milímetro cúbico. Componen aproximadamente 45% del volumen sanguíneo (Rodak. 2004)
- Hematocrito (%): es el volumen de los eritrocitos respecto al volumen sanguíneo total, también se lo identifica como la relación existente entre los glóbulos rojos de la sangre y el volumen total de ésta, por lo que se considera como un estimado de la masa de los

glóbulos rojos (García, et al 2011). Se puede expresar en litros/litros o en porcentaje (Rodak, 2004).

- Hemoglobina (g/dL): Es el contenido proteico del glóbulo rojo, encargado de transportar el O2 y el CO2. Se expresa en gramos por cada 100 mL (g/dL) (García, et al 2011).

Índices eritrocitarios secundarios

- Volumen celular (globular) medio (VCM, fL): simboliza la media del volumen de los eritrocitos. Equivale al Hto [%] × 1000/eritrocitos [×109/l]. Diferencia entre anemias normocíticas, microcíticas o macrocíticas (Huerta, 2018).
- Concentración media de hemoglobina globular (corpuscular) (CHCM, g/dl). Es el promedio de la concentración de hemoglobina. Es la Hb [g/l]/Hto [%]. Puede estar normal (normocrómica), disminuido (hipocrómica) o aumentado (hipercrómica). Se expresa en gramos por cada 100 mL de eritrocitos (g/dL). (Huerta, 2018)
- Hemoglobina globular (corpuscular) media (HCM, pg): detalla del contenido medio de Hb de cada hematíe. Es la Hb [g/dl]/eritrocitos [×1012/l]. (García, et al 2011)
- Amplitud de la distribución eritrocitaria: (RDW o ADE, %): se calcula como la DE × 100 (valor promedio) / VCM. Informa del grado de dispersión de la población eritrocitaria, valorando la *anisocitosis* (eritrocitos anormales de diferente tamaño).

1.5.2 Reticulocitos: eritrocitos jóvenes o inmaduros, cuyos valores traducen la actividad de reposición de la médula ósea. Pueden ser expresado en valor relativo o porcentual cuando se efectúa un recuento manual; o en valor absoluto (número de reticulocitos por mm3 de sangre) (Huerta, 2018) (García, et al 2011).

El índice reticulocitario corregido (IRC): ante un Hto bajo, el porcentaje de reticulocitos puede presentar una elevación artificial, por lo que emplea un factor de corrección, donde se considera 0,45 L/L como un estándar y se calcula con la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Reticulocitos (\%)} \times (\text{Hto paciente}/\text{Hto normal})}{\text{Factor de corrección}}$$

Según el recuento corregido de reticulocitos, las anemias se clasifican en regenerativas (IRC >3) o arregenerativas (IRC <2). (Rodak, 2004)

1.5.3 Frotis Sanguíneo

El estudio del frotis de sangre periférica consiste en identificar e informar las alteraciones morfológicas de los elementos formes de la sangre. Normalmente los glóbulos rojos tienen forma y color similares, con una anisocitosis fisiológica, las variaciones morfológicas de los hematíes pueden ser de tamaño, de forma, de coloración, así como modificaciones generales, inclusiones intraeritrocitarias y parásitos. (Terry y Mendoza, 2017)

1.5.4 Exámenes de hierro

*Sideremia: es e*l total de Hierro sérico que se halla ligado a las diferentes proteínas de la sangre y permitirá la diferenciación entre anemia por deficiencia de hierro de aquella en relación a padecimientos crónicos (Tipán, 2010). Valores referenciales de 50 a 150 mcg/dL (Kescherman, 2010).

Transferrina y % de Saturación de transferrina (IST): la transferrina como Díez y Muñoz (s.f.) lo mencionan al ser la principal proteína de transporte del hierro en el plasma, mide el compartimento de transporte del hierro. Sermini, Acevedo y Arredondo (2017) señalan que, la capacidad de unirse del Fe a esta proteína se denomina "capacidad de la transferrina de unir hierro" (TIBC) cuyos valores referenciales oscillan entre 170 a 290

mg/dL. Con estos dos parámetros se puede calcular, además, el porcentaje de saturación de la transferrina:

$$\%\ Saturación\ de\ Transferrina = \frac{\text{Fe sérico (mg/dl)}}{\text{TIBC (mg/dL)}} \times 100$$

Este valor por sí solo es un mejor parámetro para la estimación del estatus de hierro corporal. Su valor oscila entre 20 y 50%.

Ferritina (Ft): es una proteína de almacenamiento, con concentraciones referenciales entre 20 – 300 ng/mL en hombres y 15 – 200 ng/mL en mujeres (Farreras y Rozman, 2016). Además se debe tomar en cuenta que es un reactante de fase aguda. (Kescherman, 2010). Un valor de transferrina >500 ng/mL en ausencia de inflamación sugiere sobrecarga de hierro. (Díez y Muñoz, s.f.)

1.5.5 Exámenes para el estudio de Médula Ósea

Vives y Aguilar (2014) menciona que indagación de la médula ósea es necesaria ante trastornos de origen a determinar que altere el número y/o la proporción normal de las células sanguíneas. Como señala Prieto, et. al (2002) y Lozano 2002 permite analizar directamente la actividad eritroide, grado de maduración de precursores eritrocitarios, diseritropoyesis, tamaño, cantidad de los eritrocitos y de las células anormales.

Existen dos procedimientos para explorar la médula ósea:

1. Punción aspirativa.
2. Biopsia ósea.

1.5.6 Exámenes adicionales

Bilirrubina conjugada o indirecta: la bilirrubina se forma después de la degradación del grupo hemo proveniente de la hemoglobina de eritrocitos senescentes y una vez en sangre es conocida como bilirrubina indirecta a aquella unida a la albúmina (López, 2012). Por tanto

una elevación de esta, como Aixáala, et. al (s.f.) señalan es una consecuencia de la eritropoyesis inefectiva y hemólisis.

LDH: Lactato Deshidrogenasa es una proteína enzimática cuyo incremento refleja varios fenómenos tales como: actividad osteoblástica, hemolisis, daño y necrosis celular (Arando, 2010)

Haptoglobulina: proteína común en la sangre (7-10 gramos). Cuya principal función es el adherirse a la hemoglobina libre para ser eliminado por el macrófago CD 163. (Vives y Aguilar, 2014)

Prueba de Coombs: la prueba de antiglobulina directa (PAD) o prueba de Coombs ha sido utilizada comúnmente para la detección de los autoanticuerpos eritrocitarios. (Sermini, Acevedo y Arredondo, 2017)

Vitamina B12 y Vitamina B9: vitaminas en cuyo déficit se refleja como anemia macrocítica macrocrómica. Se requiere su cuantificación como parte del diagnóstico diferencial

1.6 Clasificación de la anemia

Las anemias pueden ser agrupadas bajo diversos criterios, grado de severidad, etiopatogenia acorde a índices eritrocitarios.

1.6.1 Severidad: presentados en la Tabla 1

1.6.2 Índices eritrocitarios

Microcítica y/o Hipocrómica < 83 fl y/o < 27 pg

Normocítica 83 – 97 fl

Macrocítico > 97 fl

1.6.3 Etiopatogenia

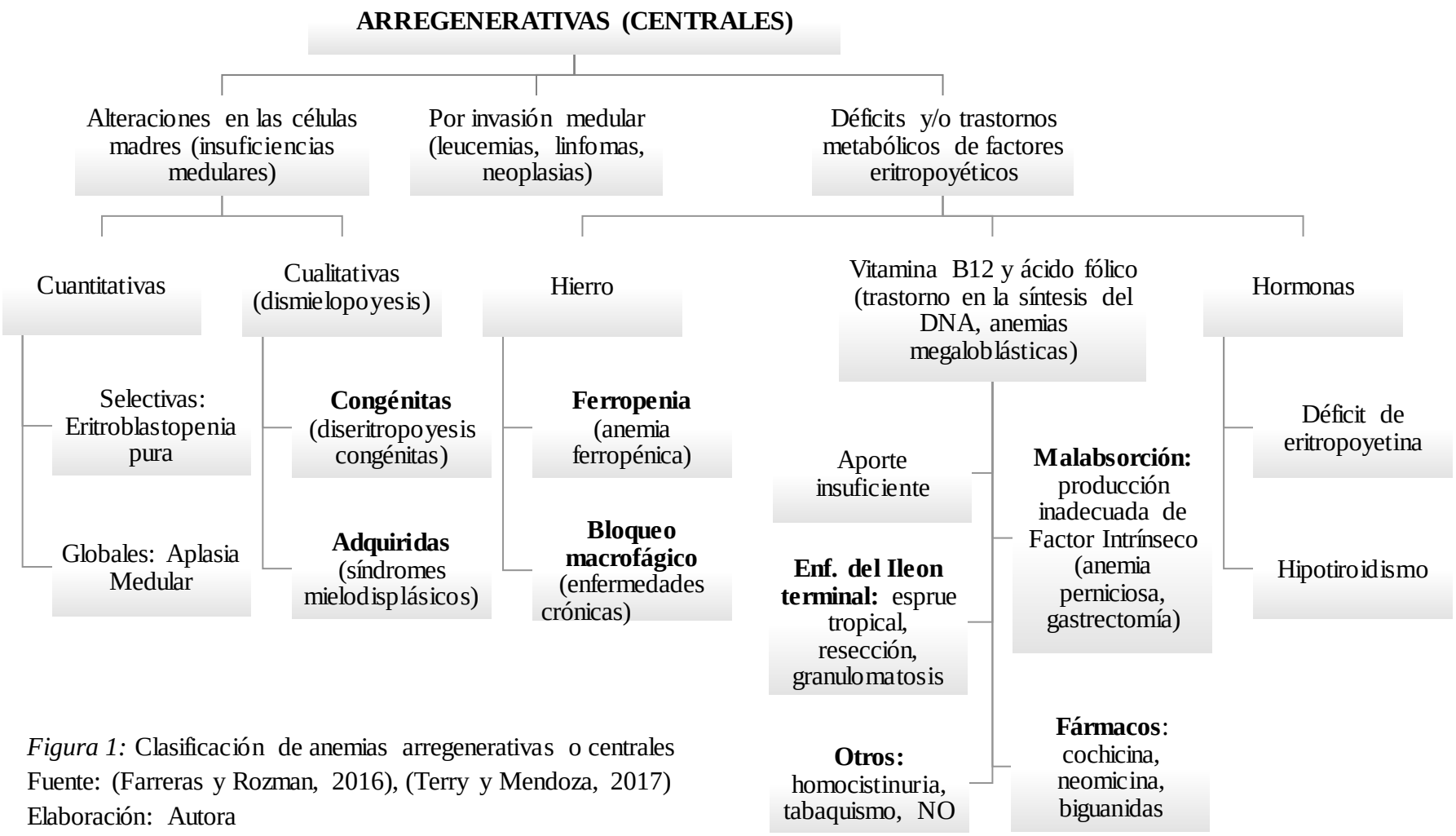


Figura 1: Clasificación de anemias arregenerativas o centrales
Fuente: (Farreras y Rozman, 2016), (Terry y Mendoza, 2017)
Elaboración: Autora

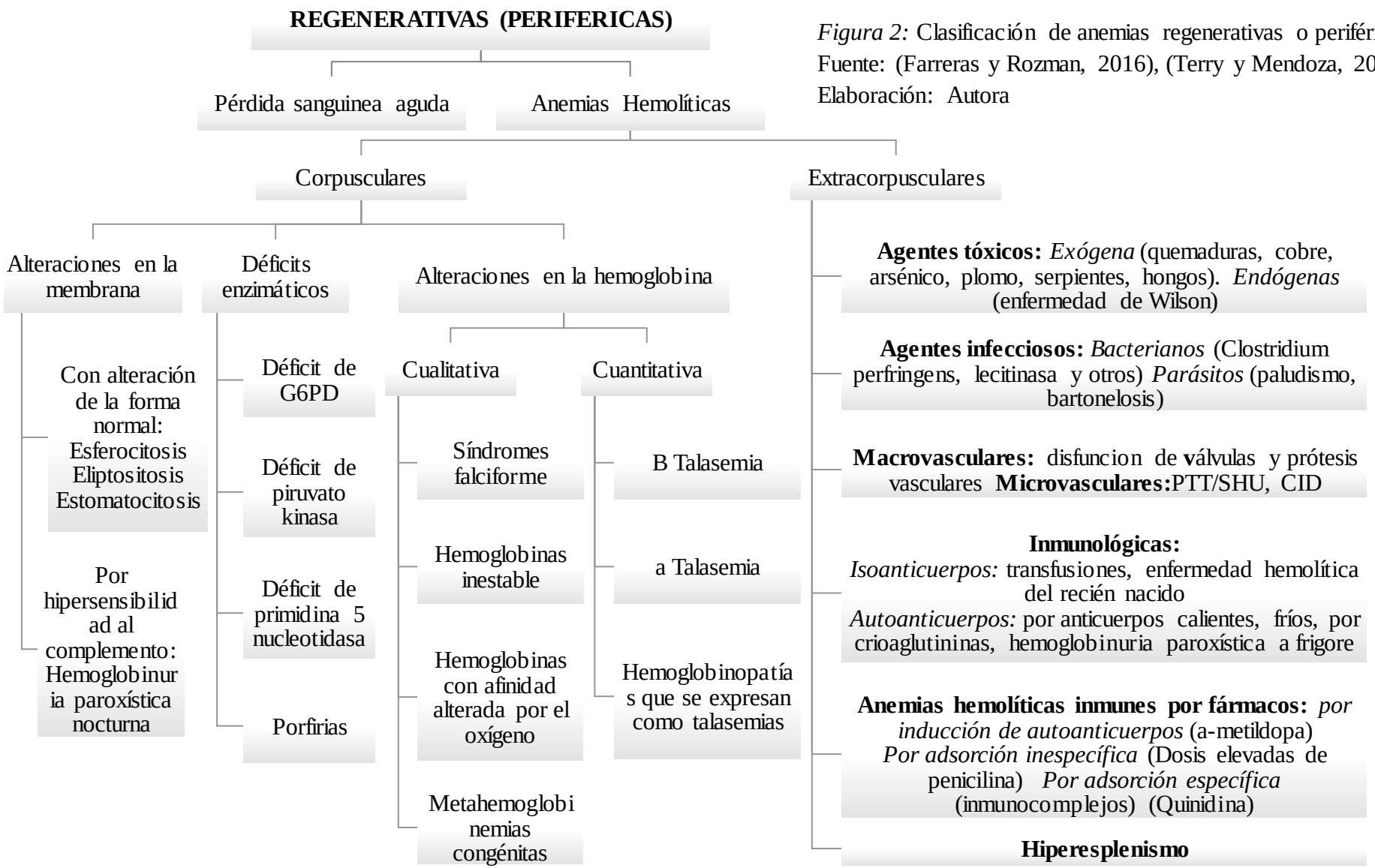


Figura 2: Clasificación de anemias regenerativas o periféricas
Fuente: (Farreras y Rozman, 2016), (Terry y Mendoza, 2017)
Elaboración: Autora

2. VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

En 1981 se presenta un inusual incremento en la incidencia de Sarcoma de Kaposi y neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes hombres que mantenían contacto sexual con hombres, en relación a inmunodeficiencia. Para 1983 se aisló el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) a partir de un paciente con adenopatía linfática y para el año de 1987 se instaura a la Zidovudina como primer agente antirretroviral contra VIH. (Hoffmann y Rockstroh, 2015)

2.1 Definición

Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1 y 2, presentan efectos citopáticos directos o indirectos, dirigidos contra células inmunológicas, cuya etapa final de la infección está representada por el Síndrome de Inmunodeficiencia Humana Adquirida. Forman parte de la familia de los retrovirus humanos *(retroviridae)* y a su vez de la subfamilia de *lentivirus.* (Kasper et.al, 2015).

VIH - 1 presenta una gran variabilidad genética, una de sus más importantes particularidades que condicionan la patogenia de la enfermedad, posee genes estructurales (*gag, pol y env),* genes que codifican las proteínas reguladoras (*tat y rev)* y de genes que codifican las proteínas accesorias (*vpu, vpr, vif y nef).* (Farreras y Rozman 2016)

2.2 Epidemiología

A nivel mundial, de acuerdo ONUSIDA (2019), en el 2017 alrededor de 36,9 millones de personas en el mundo vivían con VIH, de las cuales fallecieron 940 mil personas a causa de enfermedades relacionadas con el virus y en ese mismo año se produjeron aproximadamente 1,8 millones de nuevas infecciones.

En el Ecuador según ONUSIDA (2019), indica que para el cierre del 2017 se reportaron 36.544 de casos VIH. La tasa de incidencia se presentó en 0,3 por cada 1.000 habitantes. A nivel de provincias, Guayas presenta la mayor concentración de casos nuevos, con el 31%, seguido por Pichincha con 23%, Esmeraldas con 7%, El Oro con 5%, Los Ríos y Manabí con 4,9%.

Por último se estima que el Ecuador tiene 17.574 fallecidos por causa de enfermedades relacionadas al SIDA, hasta el 2016, con una tasa de mortalidad de 4.8 por cada 100.000 habitantes.

2.3 Estructura

El virus es una estructura icosaédrica con un diámetro de 100-120nm,

- Capa externa o envoltura: consiste en una bicapa lipídica en donde hallamos glicoproteínas del virus, en su capa más externa gp120 y transmembrana gp41 y es la encargada, su estructura y funcionalidad son vitales para comprender el tropismo así como la evasión inmune. (Farreras y Rozman 2016) (Delgado, 2011)
- Capa icosaédrica: formada por la proteína p24.
- Capa interna o nucloide: está conformada por el ARN viral, nucleoproteína p7, y enzimas como proteasa, transcriptasa inversa, integrasa. (Codina, Martín e Ibarra, s.f.)

2.4 Ciclo de replicación

a) *Unión:* en esta fase se acopla Gp120 con el receptor CD4, presente en células del sistema inmune, predominantemente en subpoblación linfocitos T, posterior a esto se da un cambio configuración donde aparecen los correceptores CXCR4 y CCR5, permitiendo la unión de ambas superficies.

b) *Fusión:* mediada por Gp41, que penetra la membrana plasmática del huésped, aquí el virus pierde su envoltura.

c) *Transcripción inversa:* el ARN genómico es convertido mediante la enzima transcriptasa inversa en ADN Proviral.

d) *Integración:* aquí el ADN proviral se incorpora al ADN de la célula huésped mediante la acción de la integrasa, preferentemente lo hace a intrones de genes activos, el ADN incorporado toma el nombre de Provirus, el cual puede pasar años en latencia.

e) *Transcripción:* el ADN se debe transcribir en ARN mensajero, el cual mediante una polimerasa forma copias de material genético de VIH.

f) *Ensamblaje:* las cadenas de proteínas, por acción de la proteasa, se transforman en pequeñas proteínas multifuncionales, algunas de las cuales se convierten en enzimas.

g) *Gemación:* el virus brota con la envoltura de la membrana, que contiene glucoproteínas del VIH, para que pueda infectar. (Kasper et.al, 2015) (Farreras y Rozman 2016) (Delgado, 2011)

2.5 Vías de Transmisión

- *Sexual:* sin protección con paciente infectado. Coito anal y pene-vagina insertivo o receptivo.
- *Parenteral:* transfusión sanguínea, compartir aguja durante el uso de drogas ilegales, percutáneo (punción por ajuga).
- *Vía vertical (Madre – Hijo):* durante el embarazo, nacimiento o lactancia.
- *Otros:* mordedura, contacto con mucosa lacerada, desecho de fluidos corporales. (Hoffmann y Rockstroh, 2015)

2.6 Clínica

La sintomatología varía acorde a la fase en que se encuentra la enfermedad.

1. *Fase precoz o Primoinfección:* puede pasar asintomático o presentar sintomatología semejante a la mononucleosis, acompañado de rash generalizado, fiebre entre 38°−40°, linfoadenopatías concomitante, también se puede manifestar con artralgias, faringitis, baja de peso, meningitis aséptica, mialgias, mononeuritis y trombocitopenia. (Cortés, 2014)
2. *Fase intermedia o crónica:* suele durar un promedio de 10 años, durante este periodo persiste la proliferación vírica, mayoritariamente asintomático, pero puede presentar adenopatías, trombocitopenia, trastornos neurológicos. (Farreras y Rozman 2016)
3. *Fase final o SIDA:* fase de replicación viral acelerada y de profunda inmunosupresión, reflejada en la presentación de infecciones oportunistas, ciertos tipos de neoplasias o trastornos neurológicos, además de síntomas constitucionales y descenso de los niveles de CD4+. (Codina, Martín e Ibarra, s.f.)

2.7 Diagnóstico

Existen diversas técnicas aplicables, entre ellas encontramos:

a) Métodos indirectos
   - Pruebas de detección de anticuerpos: técnicas inmunoenzimáticas, aglutinación, inmunocromatografía.
   - Pruebas confirmatorias: inmunoelectrotrasferencia o western blot (WB), inmunofluorescencia indirecta (IFI), radioinmunoprecipitación (RIPA) e inmunoensayo lineal (LIA)

b) Métodos directos
   - Cultivo vírico

- Detección de antigenemia (p24)
- Detección molecular de ADN provírico y ARN vírico (Ospina, 2006)

2.8 Tratamiento

El tratamiento antirretrovírico (TARVA) radica en la combinación de al menos tres antirretrovirales (ARV), con el objetivo de eliminar en la medida de los posible el VIH y frenar la progresión de la enfermedad. Se recomienda acoger esquemas terapéuticos con ARV de gran potencia, barrera genética alta frente al desarrollo de farmacorresistencia del VIH, toxicidad baja y costo reducido. Es importante recalcar que la adopción de esquemas superiores puede mejorar la adhesión al tratamiento, las tasas de supresión viral y la calidad de vida de las personas con dicha infección. (OMS, 2017)

3. ANEMIA Y VIH

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se asocia con múltiples anormalidades en la hematopoyesis, afectando tanto a la línea mieloide como a la linfoide, derivadas de las células pluripotenciales. La anemia es el principal problema hematológico que se observa con mayor frecuencia en pacientes con infección por dicho virus. (Jin, et al., 2017) (Deressa, et al., 2018).

3.1 Epidemiología

La prevalencia de anemia, difiere acorde a la población, uso de TARVA, estadío de enfermedad, condición socioeconómica, entre otros y oscila entre el 18.9% y 65.5%. Dentro de algunas estudios como en China, Dai et al. (2016) reportó una prevalencia del 9.8% en pacientes sin TARVA, de las cuales el 7.6% correspondía a leve, 1.9% a moderada y 0.2% anemia severa, mientras que Jin, et al., (2017) reportó en pacientes con

TARVA una prevalencia del 39.2%, de las cuales leve, moderada y severa presentaron un 272%, 10.8% y 1.2% respectivamente. En la Isla de Java se encontró una prevalencia del 38.88% en pacientes con TARVA (Wahyuwibowo, 2018). En Colombia Cordero (2013), encontró que la prevalencia de anemia correspondía al 27,3%. En Perú, Susano y Villanueva (2017) describió en su población una prevalencia del 37%. Se estima que aproximadamente afecta entre el 60 y el 80 por ciento de los pacientes en estadios tardíos (Frield & Scaddel 2018).

Anemia ha sido descrita como una comorbilidad que incremento de mortalidad, en 2.2 veces (Albrecht, 2019). Cabe recalcar que esto es totalmente independiente de la edad, carga viral, conteo de CD4, estado nutricional o enfermedades oportunistas (Deressa, et al., 2018). Como Gyuse, et al. (2010) reportó pacientes en fase de sida con anemia tuvieron una tasa de mortalidad del 11%, por detrás de tuberculosis que arrojó un 24% y de septicemia con un 13%. Estos datos se correlacionan con Kiragga, et al. (2019) que encontró en pacientes estadios 3 y 4 de la CDC una mortalidad en pacientes VIH positivos por tuberculosis de 24.3%, meningitis por Criptococo de 15.7%, Sarcoma de Kaposi 10%, VIH en relación a anemia del 7.1%. Por todo la anteriormente descrito Dai et al. (2016) señala que la anemia puede causar una función psicológica negativa, que se refleja como una disminución en la calidad de vida.

3.2 Factores de riesgo

Existen factores establecidos como, la presencia de glóbulos blancos menores de 5.0 x 109/L (OR 4.09), un conteo de CD4 <200 células/μL (OR 5.44) y una carga viral de > 105 copies/mL (OR = 2.79). Estos últimos como consecuencia de una mielosupresión mediado por citoquinas. (Wahyuwibowo, 2018) (Dai et al. 2016).

También se han descrito otros factores de riesgo relacionados con el desarrollo de anemia en paciente VIH positivo, entre ellos está: género femenino, índice de masa <18.5, co-infección por tuberculosis, candidiasis oral. (Dai et al. 2016). Sin embargo los resultados aún difieren entre estudios.

3.3 Clínica

Dependiendo del grado de severidad y la velocidad de instauración, se puede presentar con síntomas comunes a pacientes sin infección por VIH como fatiga, falta de aliento, aumento del ritmo cardíaco. En la población VIH positiva se ha asociado con diversas consecuencias que comprometen la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes, provocando cuadros clínicos más agresivos como, insuficiencia cardíaca congestiva, mayor riesgo de demencia asociada al VIH, además se ha relacionado con la progresión acelerada de la enfermedad. (Dai et al. 2016) (Deressa, et al., 2018).

3.4 Etiología

Se debe enfatizar en causas comunes o propias del VIH, sin olvidar el resto de diagnósticos diferenciales, mencionados en el capítulo previo. Entre las más prevalentes están:

1. Metabolismo anormal del hierro: se encuentra la anemia por inflamación, que se caracteriza por ser normocítica y normocrómica, con disminución del hierro sérico, de la capacidad del transporte, del índice de saturación de la transferrina y con una ferritina normal o elevada. A este grupo también pertenece la anemia por déficit de hierro relacionado a la pérdida de sangre por vía gastrointestinal (Frield y Scadden, 2018).
2. Malignidad: la infiltración de la médula ósea por células malignas como en el caso de linfomas, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Hodgkin es causante de anemia y otras citopenias (Naveira y Senés, 2010).

3. Supresión de médula ósea: en relación a las diferentes terapéuticas empleadas para dicha enfermedad, que pueden alterar la eritropoyesis. La más representativa es la Zidovudina, que provoca una inhibición dosis-dependiente de la formación de colonias eritroides, suele presentarse con macrocitosis, una a dos semanas posteriores al inicio del tratamiento (Frield y Scadden, 2018).
4. Déficit de nutrientes: hallazgos muy comunes en pacientes con inmunosupresión avanzada, a consecuencia de múltiples factores como anorexia, trastornos gastrointestinales asociados con la medicación, pérdida de masa, y la malabsorción. En estos pacientes se presenta con frecuencia déficit del aporte de vitamina B12 y ácido fólico. (Frield y Scadden, 2018).
5. Hemólisis: se incluye varios mecanismos como hemólisis mediada por anticuerpos, enfermedad inducida por fármacos en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) y anemia hemolítica microangiopática. Se puede presentar con prueba de Coombs positivo, Síndrome hemofagocítico, Síndrome de Coagulación Intravascular Diseminada, Púrpura Trombocitopénica (Naveira y Senés, 2010).
6. Infecciones: el mismo VIH como causante de anemia por mecanismos como descenso en la producción de eritropoyetina o producción del BFU-E. Además se ha demostrado que altera la hematopoyesis través del gp120, gag 24, del *Nef* y por cambios en la secreción de citocinas inhibitorias (Naveira y Senés, 2010). En casos de anemia leve a moderada se puede atribuir a infección por Citomegalovirus o virus de Epstein-Barr, ante anemia el Parvovirus B19 puede ser el origen. Entre otros agentes etiológicos encontramos a las micobacterias y hongos, de los cuales cabe destacar al complejo *Mycobacterium avium* (MAC), *M. tuberculosis* e *Histoplasma capsulatum* como los más comunes. (Frield y Scadden, 2018).

4. ANEMIA POR PARVOVIRUS B19

La primera descripción del parvovirus humano B19 (PV-B19) en el Reino Unido en 1975, se trata de un virus de ADN pequeño, monocatenario y no envuelto, perteneciente a la familia *Parvoviridae*, género *Erythrovirus*, cuyo tropismo es primariamente hacia progenitores eritroides, por su alta actividad mitótica. (Van Elsacker y Kroes, 1999) (Florea, Ionescu y Melhem, 2007)

4.1 Patogenia

El tropismo es atribuido a la presencia de un globósido, conocido como antígeno del grupo sanguíneo P, encontrado en altas cantidades en células de linaje eritroide y en menor concentración en tejidos correspondientes a corazón, hígado, pulmón, riñón y endotelio. Estudios in vitro demuestran que quienes carecen del antígeno P, no pueden ser infectados por PV-B19. (Brown, 2000) (Pantanowitz y Dezube, 2017)

Parvovirus B19 está estructurado por una cápside que contiene dos proteínas estructurales: VP-1, la menor, que representa el 4% y VP-2: la principal, que representa el 96%. Estas proteínas le permiten la unión a la célula huésped, posterior a ellos integra en el núcleo de la célula huésped donde su genoma se replica. Haciendo uso de dichas proteínas, induce la detención en las fases G1 y G2 del ciclo celular con apoptosis posterior. (Glatt, 2017)

En pacientes inmunocompetentes, se anula de forma transitoria la eritropoyesis, no se ve reflejada en niveles de hemoglobina o hematocrito por el tiempo de vida, de 120 días, durante este tiempo el sistema inmune desarrolla anticuerpos antivirales específicos (anti VP1 y anti VP2), para la limitación de infección por PV-B19, confiriendo inmunidad de por vida. En pacientes con inmunodepresión, se convierte en una infección persistente debido a una respuesta humoral inefectiva, causando una continua destrucción de la serie eritroide, expresada como anemia en diferentes grados o aplasia crónica pura y persistente de glóbulos rojos. (Florea, Ionescu y Melhem, 2007) (Glatt, 2017)

4.2 Transmisión

El virus es transmisible por vía respiratoria, vía vertical, mediante transfusión de sangre y trasplante de médula ósea / órgano. (He et al., 2012) (Marano et al., 2014)

4.3 Epidemiología

Rodríguez et al. (2016) señala que la enfermedad por Parvovirus B19 en adultos es poco frecuente y está poco descrita en la literatura, como menciona Aleru et al. (2018) hasta la fecha, se han realizado pocos estudios epidemiológicos de Parvovirus B19 en individuos infectados por el VIH, que se expresen clínicamente con anemia.

Respecto a la tasa seroprevalencia en pacientes sin VIH mundialmente es de aproximadamente 5 a 10% en niños de 2 a 5 años, 50% en adolescentes de 15 años, 60% en adultos de 30 años y 80% en mayores de 80 años (Aleru et al., 2018) (Rodríguez et al., 2016) (Morinet et al. 2013). En España, Rodríguez et al. (2016) detectó que la presencia de Anticuerpos IgG PV-B19 oscila entre 21.9% a 41,8%, en pacientes adultos sin VIH. En Italia Marano et al. (2014) señala que en estudios publicados entre 1995 y 2014 la prevalencia de PV-B19 en donantes de sangre varía entre 6% a 79.1% para IgG, de 0,72% a 7,53% para IgM, de 0,01% a 15,3% para IgM + IgG, y de 0% a 1,3% para ADN de PV-B19. En Ámsterdam, Kooistra et al (2010) reporta que un total de 411 de 6,5 millones de donaciones dieron positivo para ADN PV-B19. En Latinoamérica, Levican et al. (2011) encontraron una prevalencia de 0.89 % de ADN de PV-B19 en muestras de suero de donantes en Santiago de Chile.

Aguiar, et al. (2001) señala que en el grupo de pacientes infectados por el VIH, la prevalencia ha mostrado una gran variación. Entre estudios epidemiológicos de parvovirus en pacientes VIH, en China, He et al. (2012) se reportó que la prevalencia del ADN genoma del virus B19 en muestras de sangre VIH positivas fue del 4,7%, mientras que en

los pacientes con SIDA clínico fue del 4,2%, también determinó que la prevalencia de coinfección de PV-B19/VIH en muestras de 1995 a 2006 fue del 3,7%. En Irán Azadmanesh et al. (2015) reporta que la prevalencia de la inmunoglobulina B19 en pacientes VIH fue del 11,1% para IgG y del 1% para IgM y del 13,1% para ADN PV-B19.

Entre los estudios de PV-B19 como causante de anemia en pacientes VIH positivo, Abkowitz et al. (1997) encontraron viremia B19 en 17% de los pacientes con hematocritos de menos del 24% y del 31% de pacientes con hematocritos de menos de 20%. En Nigeria, por su parte, Aleru et al (2018) señaló una baja prevalencia de Parvovirus B19 en niños VIH positivos del 1,3%, estableciendo una relación significativa entre la infección por PV-B19 y la gravedad de la anemia. En la serie de 488 pacientes VIH positivo con anemia, incluidos en el Swiss Cohort Study durante el período comprendido entre enero de 1998 y abril de 2008 se detectó una prevalencia de ADN PV-B19 del 4% (Ferry, 2010). A nivel de América Latina, Azevedo et al. (2012) reportó en Brasil, en una serie de 88 pacientes VIH positivo, una prevalencia del 3,4% en pacientes que presentaron anemia e infección por PV-B19 concomitantemente y una prevalencia del 1,1%, en el caso de anemia severa y crónica. Por su parte Pedranti, et al. (2017), encontró en Argentina una prevalencia del 3.06% en pacientes con infección por PV-B19 y anemia. Por último, en Ecuador no se cuenta con datos epidemiológicos de PV- B19 en pacientes VIH positivos o casos documentados.

4.4 Clínica

Azadmanesh et al. (2015) y He et al (2012) señalan que las diversas manifestaciones clínicas de la infección por B19 están fuertemente determinadas por el estado hematológico e inmunológico del huésped.

En pacientes inmunocompetentes suele presentarse como eritema infeccioso, artralgias, artritis, en mujeres embarazadas puede darse hidropesía fetal y muerte fetal intrauterina,

aunque en la mayoría de casos suele cursar de forma asintomática (Ferreira, Sánchez & Muñoz 2011) (Redig & Berliner 2013), en pacientes con alteración en la vida útil del eritrocito como enfermedad por células falciformes, se puede presentar como un cuadro de crisis aplásica (Van Elsacker Niele, 1999).

En pacientes con inmunodeficiencia avanzada se informaron casos y series de casos de anemia normocítica crónica grave, dependiente de transfusión con reticulocitopenia que pueden estar asociados con aplasia pura de glóbulos rojos (APCR), por la incapacidad del huésped para producir anticuerpos neutralizantes o que estos sean eficientes y la persistencia consecuente de la replicación del virus (Aleru et al, 2018) (He et al., 2012) (Ferry et al 2010). A pesar que el linaje eritroide es el más afectado, se ha informado también la asociación de neutropenia y trombocitopenia (Alliot, Barrios, Taib, y Brunel, 2001). Florea, Ionescu y Melhem (2007) menciona que en pacientes VIH con inmunidad no deteriorada se puede manifestar como una enfermedad exantemática o articular, sin afectación hematológica.

Por último se puede presentar excepcionalmente como hepatitis aguda y fulminante, glomerulonefritis aguda, encefalitis aguda, meningitis, miocarditis, poliarteritis nodosa y fallo multiorgánico (Van Elsacker Niele, 1999) (Rodríguez et al. 2016).

4.5 Diagnóstico

Al ser una etiología poco prevalente, suele ser precedida por una exhaustiva investigación de causas más comunes, para ello se emplea inicialmente una biometría hemática, índices eritrocitarios, reticulocitos, perfil de hierro, niveles de folato y cobalamina, también se debe descartar una anemia de origen hemolítico con pruebas como Coombs, haptoglobina, lactato deshidrogenasa, al descartar otras causas, se procede a realizar pruebas específicas para PV-B19. (Glatt, 2017)

4.5.1 Pruebas serológicas

La viremia B19 ocurre una semana después de la exposición y generalmente dura aproximadamente 5 días, con un pico de virus en los primeros 2 días. Los anticuerpos IgM contra B19 se detectan en la etapa virémica. Aparecen de 10 a 14 días después de la infección y pueden persistir hasta 5 meses, pero en algunos pacientes pueden durar aún más. Los anticuerpos IgG específicos son detectables aproximadamente 15 días después (Marano et al., 2014).

Análisis dirigidos a la detección de anticuerpo específico contra B19 que incluye pruebas para los anticuerpos IgM e IgG que reconocen el antígeno de la cápside viral (VP1 y/o VP2) (Jordan, 2018). Esta prueba es preferida en sujetos inmunocompetentes, porque como Ferry et al (2010) señala, en pacientes inmunodeprimidos, especialmente en estadios avanzados, la producción de inmunoglobulinas es ineficiente, dando lugar a resultados falsos negativos.

4.5.2 Detección de ácido nucleico

La amplificación de ácido nucleico (NAAT) mediante el aislamiento de ADN viral con hibridación directa o ensayo de PCR, es la más recomendada en personas con inmunodepresión (Pantanowitz y Dezube, 2017). Las muestras para ser analizadas incluyen suero, plasma, médula ósea, líquido amniótico y tejidos placentarios y fetales. (Jordan, 2018). En estos pacientes es de gran importancia instaurar valores precisos para el cohorte entre muestras positivas y negativas, con el objetivo de evitar falsos positivos, al diferenciar la carga viral en mínima cantidad resultado de una infección previa, conocido como "polvo viral", de una infección activa. (Glatt, 2017)

4.5.3 Detección de antígeno

Para ello puede emplearse técnicas inmunohistoquímicas, que permitirá la identificación de antígenos del parvovirus B19 en una serie de tejidos, principalmente en tejidos fetales y placentarios. (Jordan, 2018)

4.5.4 *Estudio de Médula ósea*

Puede ser realizado por un aspirado o una biopsia por trépano de médula ósea, que proporcionará información sobre la actividad hematopoyética, entre otras características. En la infección por PV-B19 habitualmente se observa una disminución o ausencia de precursores eritroides, con la preservación de otros linajes de médula ósea, resultante en un aumento de la relación mieloide – eritroide (Glatt, 2017). La visualización de pronormoblastos gigantes o "células de la linterna", con vacuolización citoplasmática, cromatina inmadura, con inclusiones eosinofílicas e intranucleares que se muestran como un halo claro, es altamente sugestivo de infección por PV-B19, aunque también pueden verse en individuos VIH positivos sin infección por PV-B19. (Brown, 2000).
También se puede realizar tinción inmunohistoquímica ante una sospecha morfológica, se hace uso de un anticuerpo monoclonal contra VP1 o VP2, para ratificar la presencia de inclusiones de PV-B19 en eritrocitos, sin embargo su uso no es rutinario por la serie de métodos requeridos para su procesamiento. (Glatt, 2017)

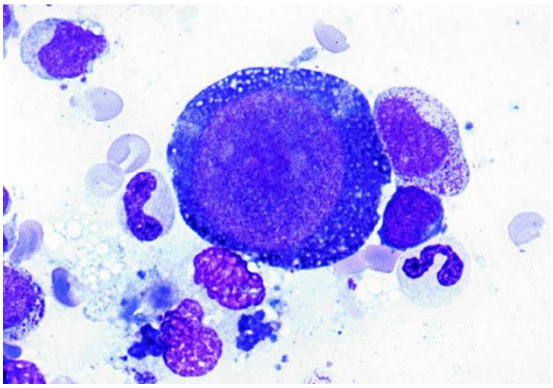


Gráfico 1: *Frotis de médula ósea teñido con la tinción de Wright-Giemsa.* Muestra un pronormoblasto gigante con azul intenso, inclusiones eosinofílicas y citoplasma vacuolado. (Koduri, 2000)

4.6 Tratamiento

La infección por Parvovirus B19 como Azadmanesh et al. (2015) apunta, se ubica dentro de las causas tratables de anemia en pacientes VIH positivo. En esta población se debe individualizar la terapéutica acorde al caso, tomando en cuenta el grado de inmunosupresión, presentación clínica, evolución de la enfermedad, entre otros. Su manejo incluye medidas específicas, así como tratamiento de soporte.

4.6.1 Tratamiento antirretroviral

En base a la fisiopatología de la enfermedad, lo prioritario es la recuperación o elevación de la inmunidad (Glatt, 2017). Para ello se emplea la terapia antirretroviral altamente activa (TARVA) tratamiento instaurado en 1996, que consiste en la administración tres clases de medicamentos antirretrovirales, con el objetivo de promover reconstitución inmunológica en pacientes infectados por VIH, suprimiendo así, la replicación de PV-B19. (Watanabe, et al., 2011). Pedranti, et al. (2017) menciona que en la anemia inducida por B19V en individuos VIH positivo, una apropiada terapia antirretroviral tomada regularmente puede producir una remisión completa de la infección persistente, considerándose como un tratamiento definitivo en estos casos. (Pantanowitz y Dezube, 2017).

4.6.2 Inmunoglobulina

La administración de inmunoglobulina intravenosa es empleado como una forma de inmunidad pasiva contra el PV-B19 (Glatt, 2017). Morelli et al. (2007) señala que este tratamiento es empleado en pacientes con anemia severa crónica o APCR, que no remiten con terapia antirretroviral. No existen dosis bien establecidas, suelen basarse en la respuesta al tratamiento, sin embargo se han realizado múltiples estudios donde se recomienda la administración de 400 mg/kg de peso corporal/día durante 5 -10 días (Brown, 2000) (Mouthon, Guillevin y Tellier, 2005). En caso de APCR o recaídas, que generalmente se da en pacientes con inmunosupresión severa, Jordan (2018) recomienda el régimen de 1 a 2 g/kg de peso corporal/día durante 2 a 5 días, con un mantenimiento a dosis de 400 mg/kg de peso corporal/día cada 4 semanas.

4.6.3 Transfusión de hemoderivados

Frecuentemente empleado ante crisis aplásica, se recomienda la transfusión ante hemoglobina por debajo de 6 g/dL, con el objetivo de mantener los niveles hasta que la respuesta inmunitaria se encargue de la erradicación de la infección y retorne la producción de glóbulos rojos, no es un tratamiento definitivo. (Jordan, 2018)

4.7 Seguimiento y Pronóstico

El monitoreo para la respuesta al tratamiento incluye aspectos clínicos, con resolución de sintomatología y de laboratorio con biometría hemática e índice de producción de reticulocitos. (Glatt, 2017). Mouthon, Guillevin y Tellier (2005) señalan que el tiempo promedio de la elevación de hemoglobina es de 3.9 semanas, con una mejora progresiva dada por la reducción de la viremia y restauración de la eritropoyesis.

El empleo de PCR, como método de seguimiento, no es aconsejado, debido a que su alto costo no representa mayor beneficio, sin embargo puede ser aplicado en pacientes sin

respuesta a terapia, con el fin de determinar si la anemia persistente es atribuida a PV-B19 u otra patología. (Glatt, 2017).

El conteo CD4 permite establecer el grado de inmunodepresión del paciente VIH, se ha demostrado que en niveles de CD4 entre 24 - 42 células / µL, se asocian con aparición de APCR, sugiriendo este parámetro como pronóstico para su aparición, en pacientes VIH con infección por PV-B19 (Glatt, 2017).

El pronóstico es variable acorde al contexto clínico, sin embargo han sido descritos excelentes resultados, con aproximadamente el 90% de casos con recuperación completa en menos de tres meses (Glatt, 2017). Se debe tomar en cuenta que individuos con un inmunodepresión severa, CD4 < 100, suelen presentar recaídas en los primeros 6 meses posterior al tratamiento inicial (Brown, 2000).

CAPITULO III: Descripción del caso

Ingreso 4 Marzo de 2017

1. Datos de Filiación:

Paciente masculino de 48 años de edad, fecha de nacimiento 16 de octubre de 1960, nacido y residente en Guayllabamba perteneciente a la Provincia de Pichincha, etnia mestiza, divorciado, instrucción secundaria completa, ocupación chofer, lateralidad diestra, grupo sanguíneo O Rh positivo, refiere transfusión de hemoconcentrados en 2009 sin reacción alérgica.

2. Antecedentes

2.1 Antecedentes Patológicos Personales:

Clínicos:

- VIH diagnosticado hace 9 años (18/11/2008) en España, se diagnostica SIDA por CD4 (26 células/mm3) (14/05/2009), iniciando tratamiento antirretroviral con Emtricitabina/Tenofovir/Efavirenz (25/08/2009), se identifica resistencia genotípica VIH (10/2009) con mutaciones en PR I15V, M36I, L63P, I93L, RT V100I. Posterior a esto mantiene controles en HEE hasta 09/07/2015 presentando conteo CD4 (218 células/mm3) y carga viral indetectable. Suspende tratamiento hace 14 meses por decisión propia.
- Esofagitis Grado A + Anillo de Schatzki + Gastritis Atrófica

Traumáticos: accidente de tráfico con policontusiones y hemorragia que requirió transfusión de sangre, no quirúrgico en 1999

Quirúrgicos: no refiere

2.2 Antecedentes no Patológicos Personales:

Hábitos: alimenticio 1-2 veces por día; miccional 3 - 4 veces por día; defecatorio 1 vez por día; actividad física: no refiere. Hábitos nocivos: alcohol desde los 19 hasta la actualidad, cada fin de semana hasta llegar a la embriaguez, incluso en los últimos 2 meses con una frecuencia de cada 2 días. No consumo de tabaco, drogas, no tatuajes. Inicio de vida sexual activa a los 16 años, parejas sexuales aproximadamente 6, heterosexual, uso ocasional de métodos anticonceptivos de barrera, no pareja sexual actual.

2.3 Antecedentes socio económicos: actualmente trabaja como conductor de taxi, sus ingresos personales están sobre la canasta básica, la vivienda cuenta con teléfono, agua potable, luz y alcantarillado.

3. Enfermedad actual:

Paciente masculino de 48 años con diagnóstico de VIH en el 2008, manejado con FTC/TDF/EFV, abandona tratamiento desde hace 14 meses. Al momento refiere cuadro clínico de dos meses de evolución caracterizado por ***astenia*** y ***adinamia***, en las últimas dos semanas ***disnea*** grado 3, según MRC. Hace 72 horas presenta episodio único de cefalea de aparición brusca de intensidad moderada tipo opresiva en región frontoparietal derecha y progresa a holocraneana que no cede con analgésicos (no recuerda nombre de medicamento prescrito por farmacéutico), niega alza térmica. Acudió a medico particular que evidencia una ***bicitopenia,*** por lo que acude y es ingresado al área de medicina interna/infectología para compensar volumen circulatorio efectivo, hipoxemia tisular e investigar etiología.

4. Examen físico

Signos Vitales: Tensión Arterial 100/70 mm Hg, Frecuencia Cardiaca: 88 por minuto, Frecuencia Respiratoria: 22 por minuto, Temperatura bucal: 36,5 °C, Saturación de Oxigeno: **89%,** Glicemia capilar: 99 mg/dl

Neurológico: paciente despierto, orientado en tiempo, espacio y persona, Glasgow 15 / 15. Atención, lenguaje, memoria y funciones mentales superiores conservadas, pares craneales sin alteración. No se evidencia signos meníngeos; sin signos de focalidad neurológica.

Piel: terroso, con múltiples áreas de leve despigmentación cutánea en cara, tórax anterior.

Cabeza normocefálica, no cicatrices ni lesiones en cuero cabelludo.

Ojos: pupilas isocóricas reactivas a la luz y acomodación escleras anictéricas, conjuntivas pálidas, presencia de pterigium en ojo derecho.

Boca: mucosas orales semihumedas, piezas dentarias en regular estado de conservación, amígdalas hipertróficas, sin presencia de líquido purulento.

Cuello: simétrico, móvil, no se palpan adenopatías, no ingurgitación yugular. Tiroides 0A

Tórax: simétrico, expansibilidad y frémitos conservados

Pulmones: murmullo vesicular bilateral conservado no se auscultan ruidos sobreañadidos.

Corazón: ruidos cardiaco rítmicos, normo fonéticos, no soplos

Abdomen: blando, depresible, no doloroso, presencia de ruidos hidroaéreos normales.

Región inguino -genital: no se palpan adenopatías, genitales externos masculinos sin patología

Extremidades: simétricas, no edemas, pulsos periféricos presentes, tono, fuerza, reflejos y sensibilidad conservados.

5. Exámenes de imagen y laboratorio al ingreso

Biometría Hemática: Leucocitos (1730 K/uL), Neutrófilos (100 /µl), Linfocitos (440 /µl), CD4: 110 células/mm3, Hemoglobina (5.5 g/dL), Hematocrito (16,7%), VCM (103 fL) HCM (34.2 pg), Plaquetas (489.000 K/uL) Química Sanguínea: BUN: (36.6 mg/dL), Creatinina (0.86 mg/dL), ALT (29 U/L), AST (20.3 U/L), Bilirrubina Total (0.22 mg/dL)

Bilirrubina Directa (0.7 mg/dL), Glucosa (96 mg/dl), Sodio (139 mEq/L), Potasio (4,33 mEq/L), Cloro (108 mEq/L). TP (13 s), TTP (32 s)

EMO No infeccioso

Radiografía Estándar de Tórax: no se observan infiltrados, consolidados, ni derrame pleural.

Electrocardiograma: ritmo sinusal, trazado normal

6. Diagnósticos de Ingreso

Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana con resistencia genotípica

Bicitopenia en paciente inmunocomprometido

Anemia severa macrocítica hipercrómica + Leucopenia

Anemia por alcohol y déficit nutricional

Descartar foco infeccioso

Descartar tuberculosis

7. Plan de manejo

7.1 Plan Diagnóstico: Biometría Hemática + Reticulocitos, Tiempos De Coagulación, Urea, Creatinina, Glucosa, Frotis De Sangre Periférica, CD4, Carga Viral, Ácido Fólico, Vitamina B12, TSH, T4 Libre, Proteínas Totales, Albumina, Globulina. Epstein Baar Virus, LDH. Hemocultivo, Gram Y Cultivo De Esputo, BAAR En Esputo (3), BAAR En Orina (5).

Tomografía Simple de encéfalo, Ecografía de abdomen superior.

7.2 Plan Terapéutico: Hidratación, Transfusión de dos concentrados globulares inmediatamente, Trimetoprim sulfametoxazol 160/800 mg VO ½ tableta, Manejo Sintomático, Dieta para neutropenico.

7.3 Plan Educacional: comunicar al paciente de forma clara y concisa sobre su estado actual y enfermedades que padece.

8. Evolución

8.1 Primera hospitalización (03/03/2017) - (08/03/2017)

(03/03/2017) Paciente acude a la emergencia del HEEE con los antecedentes antes descritos y con un examen de laboratorio externo que evidencia bicitopenia por lo que es ingresado a observación clínica, solicitándose exámenes de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea, tiempos de coagulación, transaminasas, bilirrubinas, electrolitos), imagen (radiografía simple de tórax), electrocardiograma y se realiza interconsulta al servicio de medicina interna.

(04/03/2017) Paciente ingresa al servicio de medicina interna donde se pide exámenes complementarios de laboratorio y **ecografía abdominal**, donde se reporta un estudio sin hallazgos relevantes.

Debido a bajos niveles de hemoglobina se decide la transfusión de 2 concentrados globulares (CG), los exámenes de control reflejan un aumento de hemoglobina (6.4 g/dL) y leucopenia persistente (3690 K/uL) VCM (100,1). Se inicia medicación profiláctica con Trimetoprim/Sulfametoxazol (160/800mg) 1 tableta diaria vía oral. La medicación fue iniciada al valorar riesgo – beneficio de acuerdo al médico tratante y se continuó por ausencia de macrocitosis.

(05/03/2017) Se añade al estudio la investigación de **Citomegalovirus** y **Epstein Barr Virus** con resultados negativos en PCR para ambos, conjuntamente se solicita un **perfil de hierro** con un reporte de Fe 50.5 ug/dL (33 – 193 ug/dL), fijación de Fe 220.04 ug/dL (250 – 425 ug/dL) saturación de transferrina 22.95% (< 15% Deficiencia de Fe; >50% Aumento de saturación), transferrina 176 mg/dL (200 -360 mg/dL) y , PCR (47,6 mg/dl).

(06/03/2017) El paciente es valorado por el servicio de **Hematología** quien inicia con la administración de Filgrastim, un factor sintético, estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), que incrementa la producción de neutrófilos, a dosis de 300 mcg, subcutáneo

diario. Además se añaden **exámenes de serología** (AgS Hb, Anti VHCm, VDRL) con reportes negativos, presencia leucocitos normales, neutropenia leve (2750 /µl), incremento de hemoglobina (8.2 g/dL) y hematocrito (23,9%), VCM (96,4) **frotis sanguíneo** con morfología celular general normal. Fracción inmadura de reticulocitos, contenido de hemoglobina de reticulocitos normal, **disminución de Índice de Producción Reticulocitos (0,6)**. **Perfil lipídico, proteico, hepático, tiroideo** dentro de parámetros normales, **Vitamina B12 334 pg/mL (30 – 2000 pg/mL) y Ácido Fólico >20 ng/mL (3,1 – 20,5 ng/dL)**. El **urocultivo** sin desarrollo de microorganismos y **Gram de esputo**, con desarrollo de escasos cocos Gram positivos.

(07/03/2017) El servicio de Hematología decide suspender Filgastrim por normalización de valores de leucocitos y decide el seguimiento por consulta externa. Se realiza una **Endoscopia Digestiva Alta** que reporta hernia hiatal, esofagitis grado A y pangastritis crónica activa moderada no atrófica, sin presencia de sangrado activo.

(08/03/2017) Se recibe resultado de **cultivo de esputo**, con desarrollo de microbiota habitual de tracto respiratorio superior y **Zhiel Neelsen** negativo. El paciente se encuentra hemodinamicamente estable, con una respuesta favorable al tratamiento, por lo que se decide el alta médica, reiniciando el tratamiento antirretroviral con FTC/TDF/EFV 1 tableta vía oral una vez al día antes de dormir, TMP/SMX 160/800mg 1 tableta diaria vía oral y Omeprazol 40 mg 1 tableta diaria vía oral.

(09/03/2017) Se recibe reporte de **hemocultivo**, sin desarrollo.

(27/04/2017) Reporte de exámenes: **CD4** 65 cel/ mm^3, **Carga Viral** 130 copias/ml

8.2 Segunda hospitalización (02/05/2017) - (10/05/2017)

(02/05/2017) Paciente acude a la emergencia del HEEE con un cuadro progresivo de ***astenia y disnea grado 1 según MRC***, niega alteración del estado de conciencia, angina, cefalea, parestesias, acude a medico particular en donde realizan exámenes y evidencian

anemia severa motivo por el cual acude a la casa de salud y se decide el ingreso a observación clínica, al examen físico se evidencia dos adenopatías submandibulares derechas y una adenopatía inguinal izquierda, móviles, con bases adheridas a planos profundos, no dolorosas. Se realizan exámenes de laboratorio corroborando anemia severa normocítica **Hemoglobina (3.6 g/dL), Hematocrito (10,6%) VCM (96,4fl).**

(03/05/2017) Paciente ingresa al piso de medicina interna, para continuar estudio de anemia severa normocítica, puesto que en hospitalización previa se transfundió CG antes de la toma de muestra para exámenes complementarios. Ante la sospecha de sangrado digestivo se obtienen signos clínicos negativos (**tacto rectal guante limpio, prueba guayaco negativo, no signos de hipertensión portal**) y **EDA** sin alteraciones que sugieran sangrado. Se solicitan nuevos **exámenes complementarios.** Tiempos de coagulación, química sanguínea, perfil proteico, tiroideo, LDH, Bilirrubinas dentro de parámetros normales. Es valorado por Hematología quien indica Eritropoyetina 2000 UI subcutáneo Lunes -Miércoles - Viernes.

Servicio de oftalmología donde reporta un **fondo de ojo** con papila de bordes definidos, excavación de 0.1cm, vasos de emergencia central, retina aplicada, no se encuentran lesiones en mácula ni en retina periférica, agudeza visual ojo derecho 20/40 -2 y ojo izquierdo 20/40, con seguimiento por consulta externa.

Debido a antecedentes sociales y de alcoholismo se gestiona evaluación de Psiquiatría quien evidencia poca conciencia de enfermedad inmunodepresiva (VIH), no exacerbación psicopatológica y refiere que no desea iniciar tratamiento psicofarmacológico, por lo que indican psicoeducación, psicoprofilaxis del sueño y seguimiento por su servicio.

(04/05/2017) Se recibe resultado de exámenes, anemia severa normocítica, con un **IPR** 0,04 (anemia arregenerativa), valores de Vitamina B12 y B9 normales, **Coombs Directo**

positivo, por lo que ante sospecha de proceso autoinmune con anemia secundaria a VIH, se decide inicio con corticoide, Dexametasona 8mg intravenoso cada 8 horas por 3 dosis luego cada 12 horas.

(05/05/2017) Biometría de control con **Hemoglobina (3 g/dL), Hematocrito (9%),** en **frotis sanguíneo** se reporta morfología celular anisopoiquilocitosis, ovalocitos + leucocitos de aspecto maduro plaquetas 18-20 / campo, ocasionalmente gigantes

(08/05/2017) Biometría de control con **Hemoglobina (2,6 g/dL), Hematocrito (8%),** por lo que se decide transfusión de 2 CG, previo a esto se toma muestra para perfil de Fe. El día de hoy se cambia corticoide terapia a vía oral con Prednisona 40mg cada día.

(09/05/2017) Servicio de Hematología reevalúa con resultado de **sangre oculta en heces** negativo, **Hemoglobina (5 g/dL), Hematocrito (14,5%)**, se indica la transfusión de 2 CG, eritropoyetina, Hierro oral y se da seguimiento por consulta externa.

(10/05/2017) Paciente hemodinamicamente estable, con adecuada evolución, se decide el alta médica con FTC/TDF/EFV 1 tableta vía oral una vez al día, TMP/SMX 160/800mg 1 tableta diaria vía oral, Omeprazol 40 mg 1 tableta diaria vía oral por 5 días Prednisona 40mg cada día, Eritropoyetina 2000 UI subcutáneo trisemanal, Hierro Oral 100 mg vía oral diario y control por consulta externa con exámenes de control.

(24/05/2017) Cita con Medicina Interna, **Hemoglobina (6,6 g/dL), Hematocrito (19,4%)**

(21/06/2017) Cita con Hematología, **Hemoglobina (4,4 g/dL), Hematocrito (13,5%)** **Coombs directo**: Negativo**, Transferrina 291.45 mcg/dL** (300-360 mcg/dL)**, Ferritina 1088 µg/L** (29 - 248 µg/L). Se decide la transfusión de 2 CG.

(11/07/2017) Paciente acude a *emergencia* presentando astenia, adinamia, mialgias, artralgias, alza térmica no cuantificada, sensación de dificultad respiratorio, nausea que no llega al vómito. Se realiza exámenes, **Hematocrito (10%),** química sanguínea, electrolitos, tiempos de coagulación, función renal dentro de parámetros normales, EMO no infeccioso,

radiografía de tórax sin consolidados con engrosamiento parahiliar. Se indica la transfusión de 2 CG, con un control de **Hemoglobina (4,7 g/dL), Hematocrito (13,8%)** por lo que se transfunde 2 CG adicionales. Posterior a esto paciente con notoria mejoría clínica y con **Hemoglobina (6,6 g/dL), Hematocrito (19,4%)** se decide el alta y seguimiento por consulta externa.

(26/07/2017) Cita con Medicina Interna, se reporta **Carga Viral** 19 copias/ml y se disminuye dosis de medicación**:** Prednisona 20 mg diario vía oral, TMP/SMX 80/400 mg diario vía oral.

8.3 Tercera hospitalización (18/08/2017) - (22/08/2017)

(18/08/2017) Cita con Medicina Interna presentando astenia, disnea, taquicardia y palidez mucocutánea, se decide ingreso al piso para compensación hemodinámica y estudio de anemia severa. Se realizan exámenes de laboratorio donde presenta **Hemoglobina (4 g/dL), Hematocrito (11,8%), IPR 0,01** (Anemia arregenerativa), Fracción inmadura de reticulocitos, contenido de hemoglobina de reticulocitos normales, tiempos de coagulación, transaminasas, perfil renal, proteico, bilirrubinas y electrolitos dentro de parámetros normales, **Coombs Directo** negativo**.** Se indica la transfusión de 3 CG.

(19/08/2017) Biometría de control con **Hemoglobina (7,3 g/dL), Hematocrito (21,4%)**

(20/08/2017) Servicio de Hematología valora con resultados de Capacidad total de fijación de Fe 267.49 ug/dL (33 – 193 ug/dL), Transferrina 214.00 mg/dL (200 -360 mg/dL), Saturación de Transferrina 99.18% (< 15% Deficiencia de Fe; >50% Aumento de saturación), Ferritina 1692.00 (< 1000 a 1500 ng/ml en politranfusión) y frotis sanguíneo con reporte de anisocitosis + neutrófilos con 2-3 lobulaciones nucleares, plaquetas 22-25/ campo ocasionales gigantes, por lo que prescribe Eritropoyetina 4000 UI subcutáneo trisemanal.

(21/08/2017) PCR para CMV negativo, reporte de perfil proteico y tiroideo dentro de parámetros aceptables.

(22/08/2017) Paciente hemodinamicamente estable, con respuesta favorable, se decide el **alta médica** con FTC/TDF/EFV 1 tableta vía oral una vez al día, TMP/SMX 160/800mg 1 tableta diaria vía oral, Omeprazol 40 mg 1 tableta diaria vía oral, Prednisona 40mg cada día, Eritropoyetina 4000 UI subcutáneo trisemanal, Hierro Oral 100 mg vía oral diario y seguimiento por consulta externa.

(08/09/2017) Cita con Hematología, donde se evidencia **Ferritina** mayor a 1.6 gramos, con diagnóstico de ***Hemocromatosis adquirida o secundaria***, debido a múltiples transfusiones, se decide iniciar con quelante de Fe, Deferasirox 500 mg vía oral diario y la suspensión de hierro oral**.**

8.4 Cuarta hospitalización (27/09/2017) - (29/09/2017)

(27/09/2017) Paciente ingresa por consulta externa con cuadro de palidez, taquicardia, astenia, disnea, se solicita Biometría Hemática con **Hemoglobina (4 g/dL), Hematocrito (11,7%)** y un **medulograma** que reporta una médula ósea hipocelular, y exámenes complementarios (tiempos de coagulación, transaminasas, perfil renal, proteico, bilirrubinas y electrolitos) dentro de parámetros normales. Se indica la transfusión de 3 CG.

(28/09/2017) Biometría de control con **Hemoglobina (6,8 g/dL), Hematocrito (19,2%)**

(29/09/2017) Paciente hemodinamicamente estable, se da el alta médica con mismas indicaciones que en previa hospitalización.

(24/10/2017) Cita con Medicina Interna, presentando Coombs Directo Positivo, Ferritina 400 ng/mL y como parte del panel de infecciones oportunistas se realiza **PCR para**

parvovirus resultando POSITIVO (7.0 x 10^5 copias/ml). Concomitantemente se envía **PCR para CMV e Histoplasma**, se reporta negativo para ambos microorganismos. Se iniciará tratamiento para Parvovirus con INMUNOGLOBULINA.

8.5 Quinta hospitalización (26/10/2017) - (31/10/2017)

(26/10/2017) Paciente ingresa para administración de dosis de carga de Inmunoglobulina a dosis de 400 mg/kg/día por 5 días, peso 71kg por lo que se administró 28.400 mg intravenoso cada día en conjunto con Eritropoyetina 2000 IU subcutáneo trisemanal. Se realiza **Hemoglobina (5,4 g/dL), Hematocrito (16,1%),** perfil proteico, lipídico, electrolitos y función renal en parámetros normales

(31/10/2017) Una vez finalizado el esquema de Inmunoglobulinas por 5 días se decide el **alta médica** indicando 3 dosis ambulatorias debido a un alto porcentaje de recaída por el grado de inmunosupresión. Se prescribe Defarasirox 500 mg vía oral diario**,** FTC/TDF/EFV 1 tableta vía oral una vez al día, TMP/SMX 160/800mg 1 tableta diaria vía oral, Eritropoyetina 2000 UI subcutáneo trisemanal, concomitantemente se da la suspensión paulatina de corticoide.

(06/11/2017) Se administra el segundo ciclo de inmunoglobulina, en exámenes de control **Hemoglobina (6,6 g/dL), Hematocrito (21,9%).**

(13/11/2017) Se administra el tercer ciclo de inmunoglobulina, en exámenes de control **Hemoglobina (9,6 g/dL), Hematocrito (31,8%).**

(20/11/2017) Se administra el cuarto ciclo de inmunoglobulina.

(20/12/2017) Se da el alta por parte de Hematología con suspensión quelante de hierro, presenta exámenes de control con **Hemoglobina (15,18 g/dL), Hematocrito (49,3%),**

Reticulocitos corregidos 0,3 **FRI** 0.02**, CD4** 66 cel/ mm³, **Carga Viral** 0 copias/ml**, Ferritina** 844 µg/L

(16/01/2018) Cita con Medicina Interna en donde se suspende corticoide y eritropoyetina

(16/04/2018) Paciente acude a cita con exámenes de control con **biometría, perfil proteico, transaminasas y bilirrubinas** dentro de parámetros normales, **CD4** 49 cel/ mm³, **Carga Viral** <19 copias.

(06/09/2018) Seguimiento de paciente, donde se evidencia una mejoría total, **Hemoglobina (16,2 g/dL), Hematocrito (47,2%), CD4** 91 cel/ mm³, **Carga Viral** 39 copias.

CAPITULO IV: Discusión

La anemia en pacientes con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, es la alteración hematológica más frecuente, cuya repercusión se expone como un marcador independiente de mayor morbimortalidad en dichos individuos. Van den Berg, Murphy, Pretorius y Louw (2014) estiman que entre el 63 al 95% de pacientes VIH positivos desarrollarán anemia de cualquier grado durante el curso de su enfermedad, convirtiéndola de este modo, en una de las patologías más frecuentemente asociadas al VIH.

La incidencia de afecciones hematológicas ha disminuido desde la introducción del TARVA (Pereira, et al., 2014), entendiendo así, que el grado de inmunosupresión juega un rol determinante, tanto en la aparición como en la etiología de la anemia; en el caso presentado, se expone a un paciente con infección por VIH de larga data, con una suspensión voluntaria del tratamiento antirretroviral por 14 meses, acompañado de un grave compromiso del estado inmunitario, con un conteo CD4 de 65 cel/ mm^3. Acude con anemia severa, que debido a su estado de inmunodepresión, se incrementan las etiologías probables. Una vez descartados microorganismos más prevalentes como Mycobacterias, CMV, Histoplasma, entre otros, se filió como causante al Parvovirus B19. Ferry (2010) menciona que la viremia y expresión clínica de la infección por PV-B19 se da en pacientes con profunda inmunodepresión y conteo CD4 bajo, como se presentó en nuestro caso.

La infección por PV-B19 presenta un amplio espectro clínico, que difiere acorde al grado de inmunosupresión, encontrándose así, desde pacientes asintomáticos hasta el desarrollo de aplasia pura de células rojas. Pedranti, et al. (2017) señala que en un individuo inmunocompetente o con bajo grado de inmunosupresión se presenta mayoritariamente eritema y afecciones articulares, mientras que ante estados de alta inmunosupresión es más habitual encontrar manifestaciones de tipo hematológicas, esto se relaciona con nuestro

paciente, que debutó con anemia severa crónica. La anemia por PV-B19 se distingue por ser normocítica con reticulocitopenia; el paciente del caso inicialmente registra anemia arregenerativa, macrocítica, en ausencia de déficit de Vitamina B9 y B12, que en controles posteriores, sin tratamiento adicional se transforma y mantiene hasta su resolución como normocítica, normocrómica. El cuadro inicial de anemia se acompañó de neutropenia, lo cual es un hallazgo normal, como Glatt (2017) indica, pese a que la línea eritroide es la más afectada, tanto neutropenia como trombocitopenia son frecuentemente reportados.

La anemia en paciente VIH positivo suele ser de causa multifactorial, para el diagnóstico en nuestro caso, se realizó una serie de exámenes que permitieron descartar patologías más frecuentes. El paciente presentaba antecedentes de alcoholismo y gastritis, por lo que se cuantificó niveles de cobalamina, ácido fólico y perfil de hierro, resultando normales. En búsqueda de anemia por pérdida se realiza EDA, donde no se reporta sangrado activo, además de una prueba de sangre oculta en heces negativa. Inicialmente se atribuyó al mismo VIH como causante de anemia, sin embargo con pruebas posteriores como Coombs directo negativo, bilirrubinas y LDH con valores dentro del rango establecido se descartó anemia hemolítica como causante.

Conjuntamente se descarta la presencia de agentes oportunistas de alta prevalencia, como *Mycobacterium tuberulosis*, *Histoplasma capsulatum*, Epstein Barr virus y CMV. El diagnóstico de PV-B19, en pacientes inmunodeprimidos se realiza preferentemente mediante amplificación de ácido nucleico por PCR (Florea, Ionescu y Melhem, 2007), para este estudio es de gran importancia establecer los valores cohorte, con el fin de evitar falsos positivos, diferenciando la carga viral residual de una infección previa, de una infección activa. En pacientes inmunodeprimidos, las manifestaciones clínicas se asocian a cargas virales generalmente superiores a 10^4 copias del genoma/ml (He, et al. 2012). Nuestro paciente emitió un resultado positivo en PCR para PV-B19, con un valor de 7.0 x

10^5 copias/ml. La serología suele presentar falsos negativos por la ineficiente producción de anticuerpos en individuos inmunocomprometidos y se ha reportado estudios donde afirman que ante la ausencia de anticuerpos IgG contra PV-B19, como en el caso de pacientes VIH positivos, poseen mayor riesgo de desarrollar infección por B19, con viremia persistente y anemia crónica. Por otra parte, se realizó el respectivo estudio de médula ósea, reportando en el medulograma, una médula ósea hipocelular sin otros hallazgos relevantes. Brown (2000) describe, que la característica morfológica en el estudio de médula de infección por PV-B19 es la disminución o ausencia de precursores eritroides y la presencia de pronormoblastos gigantes con vacuolización citoplasmática e inclusiones eosinofílicas, sin embargo, Brown y Young (1996) señalan, que los pronormoblastos gigantes están comúnmente (pero no siempre) presentes, y son virtualmente (pero no absolutamente) patognomónicos de la infección por PV-B19, en nuestro caso no fueron identificados. Por lo que Raju, et al. (2014) sugiere, que la confirmación del diagnóstico, en el contexto de un paciente VIH positivo con múltiples transfusiones, se debe realizar mediante PCR. Nuestro diagnóstico definitivo fue establecido por la positividad en el PCR y la respuesta favorable al tratamiento, pese a no encontrar la morfología característica en el estudio medular,

Para el manejo de PV-B19, se han descrito tres líneas principales en el tratamiento. La más importante corresponde a la introducción de TARVA, que como Glatt (2017) menciona, fomenta la reconstitución inmune, para la subsiguiente producción de anticuerpos eficientes que contrarresten a PV-B19. En nuestro paciente se reinició el esquema de Emtricitabina/Tenofovir/Efavirenz (200/300/600 mg) 1 tableta vía oral una vez al día. En múltiples estudios se ha presentado la remisión completa de la enfermedad, solo con el uso de TARVA. (Watanabe, et al., 2011). Sin embargo en nuestro caso la anemia severa persistió pese al esquema instaurado. Dentro de la segunda línea se encuentra la

administración de Inmunoglubina, como una forma de inmunidad pasiva, que se emplea solo en casos donde el TARVA no logró la remisión de la enfermedad, no se ha establecido un esquema óptimo, sin embargo la dosificación recomendada por la mayoría de estudios es de 400 mg/kg de peso corporal/día durante 5 -10 días. Dicho esquema fue empleado en nuestro paciente, su peso fue de 71kg por lo que se administró 28.400 mg intravenoso cada día por 5 días, en conjunto con Eritropoyetina 2000 IU subcutáneo trisemanal. Mouthon, Guillevin y Tellier, (2005) mencionan que en pacientes con inmunosupresión grave, se han reportado recaídas, por lo que Jordan (2018) recomienda ante estos pacientes o en casos de APCR el régimen de 1 a 2 g/kg de peso corporal/día durante 2 a 5 días, con un mantenimiento a dosis de 400 mg/kg de peso corporal/día cada 4 semanas. En este contexto nuestro paciente era susceptible de reincidencia, por lo que se decidió añadir 400 mg/kg de peso, semanal, por tres dosis. La recuperación de la anemia fue muy notoria, al iniciar el tratamiento con inmunoglobulina, la Hb se encontraba en 5.4 mg/dL, el Hto en 16.1%, a los dos meses, en los exámenes de control la Hb se incrementó a 15.18 mg/dL y el Hto a 49.3%; al cabo de un año obtuvo un valor de Hb 16.2 mg/dL y Hto de 47.2%, lo que se traduce en una remisión total de la enfermedad. Debido a la restauración de la eritropoyesis acorde a lo esperado no hubo la necesidad de realizar PCR de control, que como Glatt (2017), señala, puede ser aplicado en pacientes sin respuesta a la terapia. Por último la transfusión hemoderivados, es otra de las líneas de tratamiento, cuya función idealmente es el mantenimiento de los niveles de hemoglobina, hasta que la respuesta inmune sea capaz de erradicar el microorganismo y retomar la eritropoyesis (Jordan, 2018). Sin embargo en nuestro paciente, al no filiar oportunamente la etiología, fue manejado sintomáticamente con la administración de múltiples concentrados globulares.

Las transfusiones acarrean efectos adversos tales como Frield y Scaddel (2018) describe, reacciones transfusionales, infección transmisible (hepatitis viral, CMV), desarrollo de aloanticuerpos, en pacientes con infección por PV-B19 facilita la persistencia viral, independientemente del fallo inmunitario y cuando se requiere transfusión a repetición, puede producir sobrecarga de hierro. En nuestro caso el paciente desarrolló hemocromatosis secundaria o adquirida. Sánchez, Santamaría y Ruiz (2001) lo describen como un depósito lesivo de un exceso de hierro, que afecta progresivamente a varios órganos, causado principalmente por transfusiones para anemias que no son causadas por deficiencia de hierro. Schrier, Bacon y Kwiatkowski (2019) alegan que la transfusión de 15 a 20 unidades en ausencia de déficit de hierro puede causar una sobrecarga de hierro clínicamente significativa, basados en la aproximación que cada unidad contiene alrededor de 250 mg de Fe. Esta es una condición que se presenta en nuestro caso, ya que se transfundió un total de 18 paquetes globulares en un periodo de 7 meses. Para el diagnóstico se cuantifica niveles de IST y Ferritina, además se pueden emplear estudios de imagen para determinar depósito de hierro en distintos órganos. El tratamiento se da una vez que ha superado el umbral de Ferritina de 1000 a 1500 ng/ml. Los controles iniciales en el paciente arrojaron niveles de ferritina tolerables, sin embargo ante la elevación a 1692 ng/ml, se da el diagnóstico y se inicia el tratamiento con el quelante de hierro, Deferasirox 500 mg vía oral diario, un medicamento que presenta un buen perfil de seguridad, efectividad y fácil administración, en contraste con la Deferoxamina que a pesar de presentar una efectividad similar, su administración es por vía parenteral, dificultando su uso. (Schrier, Bacon y Kwiatkowski, 2019).

Es menester filiar una causa, para poder proporcionar un tratamiento adecuado, en nuestro caso, al atribuir como causante al mismo VIH, se inició corticoterapia en un esquema con Dexametasona intravenosa, que continuó como Prednisona vía oral. Setubal, et al. (2003)

manifiesta, que la administración de corticoide incrementa la inmunodeficiencia a largo plazo, fomentando la persistencia del virus, retardando o evitando la recuperación.
Por otro lado, el uso de eritropoyetina, pese a que no forma parte de las líneas de tratamiento, fue empleado en este caso con el fin de estimular la producción de eritrocitos, como manejo de anemia crónica, administrándose 2000 unidades tres veces por semana, sin embargo, Schrier y Camaschella (2018) señalan que el valor recomendado es de 100 a 150 unidades/kg trisemanal hasta 300 unidades/kg, de no elevarse la concentración de hemoglobina. Brown (2000) atribuye a la eritropoyetina como posible sustrato para la replicación viral, sin embargo este enunciado no ha sido reforzado aún con más evidencia.

El diagnóstico precoz e inmediato tratamiento de anemia en paciente VIH positivo, a más de optimizar la calidad de vida, mejora el curso de la enfermedad y reduce considerablemente la utilización de recursos sanitarios. (Van den Berg, Murphy, Pretorius y Louw, 2014). Se estima que eliminar la anemia podría traer un aumento de entre 5 y 17% en la productividad de los adultos (OMS, 2014). El paciente durante el transcurso de la enfermedad a más de las limitaciones en su vida cotidiana debido a la sintomatología; las múltiples hospitalizaciones lo forzaron al absentismo laboral; tomando en cuenta que sus ganancias como conductor de taxi, son proporcionales al tiempo que labora, se tradujo en una menor productividad económica, quedando al cuidado de familiares y restando de esta manera su autonomía, todo esto lo encaminó a un deterioro en la esfera psicosocial. Actualmente el paciente ha recuperado su calidad de vida.

Otro tópico a enfatizar es el la mala adherencia al tratamiento antirretroviral, que incluye: suspensión prematura o abandono de tratamiento, cumplimiento incompleto de las indicaciones, inasistencia a consultas y la ausencia de modificación de hábitos y estilos de vida recomendados. Venereo, et al. (2015) menciona cifras de abandono entre 37 y 83% según el medicamento y características de la población. Esto conlleva a una repercusión

negativa en la evolución de la enfermedad, como en nuestro caso, donde se desarrolló una enfermedad oportunista, desencadenada por la omisión voluntaria del tratamiento por parte del paciente. A nivel general, dicho problema repercute en la calidad de vida, incluyendo funciones sociales, laborales y personales. Además representa un aumento de gasto sanitario por incremento de intervenciones, hospitalizaciones así como uso de servicios, tanto de emergencia como de cuidados intensivos, en caso de progresión de la enfermedad, crisis o recaídas, atención médica desaprovechada y producción de medicamentos no utilizados (Venereo, et al. 2015). El personal sanitario debe tomar medidas necesarias para disminuir estas complicaciones.

Para finalizar, otro tema que mantiene estrecha relación, es la transmisión del microorganismo a través de donantes de sangre. PV-B19 es un patógeno que puede propagarse por este medio y como menciona Levican et al. (2011), por sus características biológicas, es un agente que persiste en productos sanguíneos en altas concentraciones, a pesar de tratamientos con detergentes, pH extremos, inactivación por frio o calor. En Italia Marano et al. (2014) señala que en estudios publicados entre 1995 y 2014 la prevalencia de ADN de PV-B19 en donantes de sangre fue del 0% a 1,3%. Al no contar con tamizaje para dicho patógeno, constituye un riesgo latente en pacientes susceptibles, como inmunodeprimidos, para la contagio de PV-B19 por esta vía.

CAPITULO V: Conclusiones y Recomendaciones

- Anemia, es la afección hematológicas más frecuente en paciente VIH positivo, que ha sido ampliamente descrita como un factor de riesgo independiente que eleva la morbi-mortalidad en estos pacientes, por lo que merece un meticuloso abordaje diagnóstico y terapéutico.
- El origen de la anemia es multifactorial, variando acorde al grado de inmunosupresión del individuo; ante un avanzado compromiso inmunitario, las infecciones oportunistas, como PV-B19 y malignidad están mayoritariamente relacionadas.
- En individuos con VIH, la viremia con manifestación clínica por PV-B19 es poco común y la prevalencia serológica contra PV-B19, es baja en comparación con la población general.
- Parvovirus B19 es un patógeno de expresión clínica muy diversa, como artritis, hepatitis aguda y fulminante, glomerulonefritis, encefalitis aguda, miocarditis; ante estados de inmunodepresión se manifiesta principalmente con alteraciones hematológicas, como pancitopenia, aplasia pura de células rojas, anemia severa como en nuestro caso, entre otras, por lo que no debe ser pasado por alto en el diagnóstico diferencial de las patologías antes descritas.
- Ante una anemia severa normocítica, normocrómica, con recuento bajo de reticulocitos, aguda o crónica, se debe pensar en infección por PV-B19.
- No existe un patrón de oro para el diagnóstico de PV-B19, este puede ser dado por métodos serológicos, empleados preferentemente en pacientes inmunocompetentes o amplificación de ADN, cuyo uso es recomendado en individuos inmunodeprimidos o ante la duda con otros métodos diagnósticos. En el estudio de

médula ósea se encuentra característicamente, la presencia de pronormoblastos con infiltraciones eosinofílicas, sin embargo su ausencia no descarta el diagnóstico.

- En nuestro caso, pese a no encontrar la morfología característica en el estudio medular, el diagnóstico definitivo fue establecido por la positividad en el PCR y la favorable respuesta al tratamiento. Cabe recalcar que no es recomendado sistematizar el diagnóstico por respuesta a la administración de inmunoglobulina por su elevado costo.
- El tratamiento para PV-B19, se basa principalmente en la reconstitución inmune con TARVA, en casos persistentes o ante clínica agresiva, se recomienda el manejo con Inmunoglobulina.
- Al ser una causa tratable de anemia, el omitir su diagnóstico conlleva una serie de eventos adversos. En nuestro caso, el resultado de la aplicación de tratamientos inexactos y sintomáticos, como la múltiple transfusión de concentrados globulares, fue el desarrollo de sobrecarga de hierro, a más un deterioro en la calidad de vida por las numerosas hospitalizaciones. Se recomienda el uso de hemoderivados, como tratamiento de soporte, no definitivo y un control constante con mediciones de Ferritina e IST en caso de requerir transfusiones periódicas.
- El tamizaje de enfermedades infecciosas en donantes de sangre, no incluye a PV-B19, representando una vía de contagio y poniendo en riesgo a pacientes vulnerables, como VIH positivos.
- Infección por Parvovirus B19 es una entidad poco descrita en nuestro medio, podría ser una importante diana para el desarrollo de nuevos estudios epidemiológicos.
- Es recomendable destacar la importancia del trabajo multidisciplinario en paciente VIH positivo, en este caso, áreas de infectología, hematología y psiquiatría, así

como una red de apoyo adecuada, que le permita al individuo retomar su calidad de vida y mantener un entorno psicosocial favorable.

- Para contrarrestar el abandono al tratamiento en paciente VIH positivo, el personal sanitario principalmente debe establecer una buena relación médico paciente, donde el profesional brinde información entendible, detallada, realista, y en un marco de confianza, se de la toma de decisiones en conjunto con el paciente, desarrollando de esta manera, un compromiso y fomentando la responsabilidad individual del mismo con su salud. Además, por lo descrito anteriormente es aconsejable que el seguimiento lo realice el mismo profesional.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Abkowitz, J., Brown, K., Wood, R., Kovach, N., Green, S., Young, N. (1997) Clinical Relevance of Parvovirus B19 as a Cause of Anemia in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *The Journal of Infections Diseases*. 269 – 273.

Aguiar, Fábio S., Lopes, Daniella P., Bazin, Anna Ricordi, Setúbal, Sérgio, Cohen, Bernard J., & Nascimento, Jussara P.. (2001). Human parvovirus B19 infection in HIV-positive patients. *Revista de la Sociedad Brasileira de Medicina Tropical*. 34(3), 239-242. https://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822001000300002

Aixalá, M., Basack, N., Deana, A., Depaula, S., Donato, H. Eberle, E., Erramuspe, B., Estrada, G., Torres, A. Fink, N., García, E., Lazarowski, A., Musso, A., Nucifora, E., Pennesi, S., Varela, V. (s.f). Anemias. *Sociedad Argentina de Hematología*.

Albrecht, S., Franzeck, FC., Mapesi, H., Hatz, C., Kalinjuma, AV., Glass, TR., Mnzava, D., Letang, E., Paris, DH., Battegay, M. y Weisser, M. (2019). Age-related comorbidities and mortality in people living with HIV in rural Tanzania: data from a prospective cohort study. *AIDS*. DOI: 10.1097/QAD.0000000000002171

Aleru, B., Olusola, B., Faneye, A., Odaibo, G., Olaleye, D. (2018) Prevalence and Genotypes of Parvovirus B19 Among HIV Positive Children in Ibadan, Oyo State, Nigeria. *Archives of* Basic *and* Applied Medicine. 113 – 117

Alliot, C., Barrios, M., Taib, J., & Brunel, M. (2001). Parvovirus B19 Infection in an HIV-Infected Patient with Febrile Pancytopenia and Acute Hepatitis. *European Journal of Clinical Microbiology and Infections Diseases*, 20(1), 0043–0045. doi:10.1007/s100960000418

Azadmanesh, K., Mohraz, M., Kazemimanesh, M., Aghakhani, A., Foroughi, M., Banifazl, M., Eslamifar, A., Ramezani, A. (2015). Frequency and genotype of human parvovirus B19 among Iranian patients infected with HIV. *Journal of Medical Virology*, 87(7), 1124–1129. doi:10.1002/jmv.24169

Brown, K. E., & Young, N. S. (1996). Parvoviruses and Bone Marrow Failure. Stem Cells, 14(2), 151–163.doi:10.1002/stem.140151

Brown, K. E. (2000). Haematological consequences of parvovirus B19 infection. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 13(2), 245–259. doi:10.1053/beha.1999.0071

Burgaleta, E. y Alegre, A. (2014). *Manual del Médico Residente en Hematología y Hemoterapia*. Madrid, España: Editores Médicos. S.A.

Carvajal, M., Sola, I., Peña, G. y Comunián, G. (2011). Treatment for anemia in people with AIDS (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

Chernak, E., Dubin, G., Naides, S., Hodinka, R., MacGregor, R.y Friedman, H. (1995). Infection due to parvovirus B19 in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clinical Infectious Diseases*. (1) 170 -173

Christian Hoffmann y Jürgen K. Rockstroh (2015). *HIV 2015/16*. Recuperado de: https://www.hivbook.com/wp-content/uploads/2016/04/hiv-2015-16-complete-1.pdf

Codina C., Martín M. e Ibarra O. (s.f.) La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Farmacia Hospitalaria*. (1)1493-1516

Cordero, L. (2013). Prevalencia de anemia carencial en pacientes adultos con infección por VIH en dos instituciones de salud de Cartagena entre 2012 y 2013. (Tesis inédita de posgrado). *Universidad de Cartagena*, Cartagena - Colombia.

Cortés, E. (2014) HIV: Acute infection, screening and management. Revista Médica Clínica Las Condes. 25 (3): 419-424.

Dai, G., Xiao, J., Gao, G., Chong, X., Wang, F., Liang, H., Ni, L., Yang, D., Yu, F., Xu, L., Wang, D., Han, J., Zeng, H. y Zhao, H. (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.

Delgado R. (2011). Características Virológicas del VIH. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 29 (1): 58 – 65.

Deressa, T., Damtie, D., Workineh, M., Genetu, M. y Melku, M. (2018). Anemia and thrombocytopenia in the cohort of HIV-infected adults in northwest Ethiopia: a facility-based cross-sectional study. *Electronic Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 29(1):36-47.

Diéz, M y Muñoz, M (s.f.). Parámetros hematimétricos y bioquímicos para valorar el status férrico. DeficitdeFe.com

Farreras, V. y Rozman, C. (2016). Medicina Interna. Barcelona, España: Elsevier.

Ferry, T., Hirschel, B., Dang, T., Meylan, P., Delhumeau, C., Rauch, A., Calmy, A. (2010). Infrequent Replication of Parvovirus B19 and Erythrovirus Genotypes 2 and 3 among HIV-Infected Patients with Chronic Anemia. *Clinical Infectious Diseases*, 50(1), 115–118. doi:10.1086/649004

Florea, A., Ionescu, D. y Melhem, M. Parvovirus B19 Infection in the Immunocompromised Host. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131:799–804

Freire M., Ramirez, P., Belmont M., Mendieta K., Silva N., Romero K., Sáenz P., Piñeiros L., Gómez R. (2011). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Ministerio de Salud Pública*. Obtenido de https://www.salud.gob.ec/encuesta-nacional-de-salud-y-nutricion-ensanut/

Friel, T., Scadden, D. (2018). Manifestaciones Hematológicas de VIH: Anemia. *UpToDate*. Recuperado el 6 de marzo de 2019 de https://www.uptodate.com/contents/search?search=Manifestaciones%20Hematol%26%23243;gicas%20de%20VIH:%20Anemia.&sp=0&searchType=PLAIN_TEXT&source=USER_INPUT&searchControl=TOP_PULLDOWN&searchOffset=1&autoComplete=false&language=&max=0&index=&autoCompleteTerm=

García, F., Herdia, A., Neri, D., Rivera J. y Dávila R. (2011). Utilidad de la biometría hemática en la práctica clínica. Eritrocitos. *Revista de Sanidad Militar México*. 65(6) 294-300

Glatt, N (2017). The Prevalence of Parvovirus B19 Infection in a Cohort of HIV Infected Patients With Severe Anaemia. (Tesis inédita de grado para título de Médico). *University of Witwatersrand*. Johannesburg

Gyuse, A., Bassey, I., Udonwa, N., Okokon, I. y Ephraim, E. (2010). HIV/AIDS related mortality among adult medical patients in a tertiary health institution in South–South, Nigeria. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 3(2): 141-144.

He, M., Zhu, J., Yin, H., Ke, L., Gao, L., Pan, Z., Yang, X. & Li, W. (2012). Human immunodeficiency virus/human parvovirus B19 co-infection in blood donors and AIDS patients in Sichuan, China. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*, 10(4), 502-14.

Huerta, C. (2018) Hematología práctica: interpretación del hemograma y de las pruebas de coagulación. *Asociación Española de Pediatría en Atención primaria* (3) 507-526.

Jin, Y., Li, Q., Meng, X., Xu, Q., Yuan, J., Li, Z., Guo H. y Liu, Z. (2017). Prevalence of anaemia among HIV patients in rural Chinaduring the HAART era. *International Journal of STD & AIDS2017,* 28(1) 63–68.

Jordan, J (2018). Treatment and prevention of parvovirus B19 infection. Hirsch, M y Edwards, M (Ed.) *UpToDate*. Recuperado el 6 de marzo de 2019 de https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-parvovirus-b19-

infection?search=parvovirus%20b19&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2

Jordan, J. (2018). Clinical manifestations and diagnosis of parvovirus B19 infection. *UpToDate*. Recuperado el 6 de marzo de 2019 de https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-parvovirus-b19-infection?search=Clinical%20manifestations%20and%20diagnosis%20of%20parvovirus%20B19%20infection.&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

Kasper, D., Fauci, A., Hauser, S., Longo, D., Jameson, L., Loscalzo, J. (2015). Harrison Principios de Medicina Interna. Nueva York. Estados Unidos: *McGrawHill*

Kescherman, F (2010). Carencia de hierro y tratamiento. Archivos de Medicina Interna. 22(2) S13- S15

Kiragga, A., Mubiru F., Kambugu, A., Kamya M. y Castelnuovo, B. (2019) A decade of antiretroviral therapy in Uganda: what are the emerging causes ofdeath? *BMC Infectious Diseases*. 19:77

Koduri, P. R. (2000). Parvovirus B19-Related Anemia in HIV-Infected Patients. *AIDS Patient Care and STDs*, 14(1), 7–11. doi:10.1089/108729100318082

Kooistra, K., Mesman, H. J., de Waal, M., Koppelman, M. H. G. M., & Zaaijer, H. L. (2010). Epidemiology of high-level parvovirus B19 viraemia among Dutch blood donors, 2003-2009. *Vox Sanguinis*, 100(3), 261–266. doi:10.1111/j.1423-0410.2010.01423.x

Lévican, J., Torres, M., Gaggero, N., Corvalán, R., & Gaggero, A. (2011). Detección de ADN de parvovirus B19 en donantes de sangre de tres hospitales en Santiago, Chile. *Revista médica de Chile*, 139(2), 143-149.

Lirola, E. (2003). Anemias. Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria. 29(11):577-90

Lozano, J. (2002). Síndrome Anémico. Ámbito Farmaceútico. 21 (3) 88-94

Makubi, A., Okuma, J., Spiegelman, D., Hawkins, C., Darling, A., Jackson, E., Mugusi, F., Chalamilla, G., Fawzi, W. (2015). Burden and Determinants of Severe Anemia among HIV-Infected Adults: Results from a Large Urban HIV Program in Tanzania, East Africa. *Journal* of the *International Association* of Providers of *AIDS Care*. 148 – 155.

Marano, G., Vaglio, S., Pupella, S., Facco, G., Calizzani, G., Candura, F., Liumbruno, G. M., & Grazzini, G. (2015). Human Parvovirus B19 and blood product

safety: a tale of twenty years of improvements. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*, 13(2), 184-96.

Martinez, L., Montoya, M., Berlinghieri, A. (2018). Aplasia pura de células rojas secundaria a infección por parvovirus B19 en paciente VIH positivo. *Acta Médica Colombiana*, 42 – 44.

Morelli, P., Bestetti, G., Longhi, E., Parravicini, C., Corbellino, M., & Meroni, L. (2007). Persistent parvovirus B19-induced anemia in an HIV-infected patient under HAART. Case report and review of literature. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 26(11), 833–837.doi:10.1007/s10096-007-0360-y

Morinet, F., Aladjidi, N., & Pillet, S. (2013). Parvovirus B19. *EMC - Pediatría*, 48(2), 1–7. doi:10.1016/s1245-1789(13)64508-4

Mouthon, L., Guillevin, L., & Tellier, Z. (2005). Intravenous immunoglobulins in autoimmune- or parvovirus B19-mediated pure red-cell aplasia. *Autoimmunity Reviews*, 4(5), 264–269.doi:10.1016/j.autrev.2004.10.004

Naveira, E., Senés, M. (2010). Anemia en pacientes portadores del virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH+). *Anemia Revista*, 5 -11.

Organización de las Naciones Unidas por el SIDA (2019). *Country factsheets Ecuador 2017 HIV and AIDS Estimates*. Recuperado de: http://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/ecuador

Organización Mundial de la Salud (2011). Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. Obtenido de http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglob in_es.pdf, consultado el 16 de enero de 2018.

Organización Mundial de la Salud (2017). Transición hacia los nuevos antirretrovirales en los programas contra el VIH. Recuperado de: https://www.who.int/hiv/pub/toolkits/transition-to-new-arv/es/

Ospina, S. (2006) Diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Asociación Colombiana de Infectología. 10(4): 273-278

Pedranti,M., Rodriguez, G., Bracciaforte, R., Romano, N., Lujan, P., Ricchi, B., Mautino, J. y Adamo, M. (2017). Journal of Medical Microbiology. 66:1715–1721, doi 10.1099/jmm.0.000629.

Pereira RF, Garcia R de C, de Azevedo KM, Setubal S, de Siqueira MA, de Oliveira SA. 2014. Clinical features and laboratory findings of human parvovirus B19 in human immunodeficiency virus-infected patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz,* 109:168–173.

Prieta, R., Alonso, J., Cánovas, A., Madrazo, S., Ugalde, Y. y Aguirre, C. (2002) Iron-Deficiency Anemia (II). *Gacela Médica de Bilbao*. 2(99) 41-43. Obtenido de http://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-medica-bilbao-316-pdf-S0304485802743941

Redig, A., Berliner, N. (2013). Pathogenesis and clinical implications of HIV-related anemia in 2013. *American Society* of *Hematology Education Program*. 377

Rodak, B. (2004). Hematología: Fundamentos y aplicaciones clínicas. Argentina, Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana

Rodríguez Bandera, A. I., Mayor Arenal, M., Vorlicka, K., Ruiz Bravo-Burguilllos, E., Montero Vega, D., & Vidaurrázaga Díaz-Arcaya, C. (2015). Estudio retrospectivo de 49 casos de infección aguda por parvovirus B19 en adultos. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 106(1), 44–50. doi:10.1016/j.ad.2014.06.004

Rosell, A., Juan, M., Rafecas, F. (s.f.). Anemias. Recuperado de Medynet.com

Sanchez, J., Santamaría, D. y Ruiz M. (2001). Hemochromatosis, An occupational hypothesis. *Med Segur Trab*; 56 (219): 165-185

Schrier, S., Bacon, B. y Kwiatkowski J. (2019). Approach to the patient with suspected iron overload. Mentzer, W y Mahoney, D (Ed.). *UpToDate*. Recuperado el 11 de marzo de 2019 de https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-suspected-iron-overload?search=hemocromatosis%20secundaria&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1478874597

Schrier, S y Camaschella, C. (2018). Anemia of chronic disease/inflammation. Mentzer, W (Ed.). *UpToDate*. Recuperado el 26 de marzo de 2019 de https://www.uptodate.com/contents/anemia-of-chronic-disease-inflammation?search=dosis%20eritropoyetina&topicRef=8383&source=see_link#H19

Sermini, C., Acevedo M. y Arredondo M. (2017) Biomarkers of metabolism and iron nutrition. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. 3 (34) 690-8.doi: 10.17843/rpmesp.2017.344.3182

Setúbal, S., Pereira, M., Sant'Anna, M., Artimos de Oliveira, S., Bazin, A. y Pereira, J. (2003). Clinical presentation of parvovirus B19 infection in HIV-infected patients with and without AIDS. *Revista de la Sociedad Brasileira de Medicina Tropical*, 36(2), 299-302. https://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822003000200014

Sharada Raju, R., Nalini Vinayak, K., Madhusudan Bapat, V., Preeti Balkisanji, A., & Shaila Chandrakant, P. (2013). Acute human parvovirus b19 infection: cytologic

diagnosis. Indian journal of hematology & blood transfusion. *Journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion*, 30(Suppl 1), 133-4.

Sourav, S., Akshat, V., Sunil, S., Shanmuganandan, K., Gupta,R., Kapila, B., Praharaj, A., Satish, K. (2011) Correlation of CD4+ T cell Count with Total Lymphocyte Count, Haemoglobin and Erythrocyte Sedimentation Rate Levels in Human Immunodeficiency Virus Type-1 Disease. *Medical Journal of Armed Forces India*. 15 -20

Sued, O., Bulos, M., Comas, M., Leguizamón, M., Gamulin, A., Fischer, M. L., . . . Pedro., C. (2009). Anemia grave en un paciente con infección. *Actualizaciones en SIDA*, 64-69.

Sunano, A y Villanueva, L. (2017). Prevalencia de anemia en pacientes con VIH/SIDA del Hospital Carlos Lanfranco La Hoz, en el periodo 2013 -2016. (Tesis inédita de maestría). *Universidad Nacional José Faustino Sánchez Carrión*. Huacho – Perú.

Terry, N. y Mendoza C. (2017) Importance of peripheral blood smears study in the elderly. *Medisur*. 15(3) 362-382.

Tipán, J. (2010). Importancia de Sideremia en 100 Niños Cuencanos de 0 - 10 años asilados en el departamento de Pediatría del Hospital Regional Vicente Corral Moscoso y su relación con la desnutrición. (Tesis Inédita Previo Título De Químico Farmaceútica). *Universidad Católica De Cuenca*. Cuenca, Ecuador.

Van den Berg, K., Murphy, E., Pretorius, L., and Louw V. (2014). The impact of HIV-associated anaemia on the incidence of red blood cell transfusion: Implications for blood services in HIV-endemic countries. *Transfus Apher Sci*. 51(3): 10–18. doi:10.1016/j.transci.2014.10.012.

Van Elsacker-Niele, A. (1999). Human parvovirus B19: relevance in internal medicine. *The Netherlands Journal of Medicine*, 54(6), 221–230. doi:10.1016/s0300-2977(99)00011-x

Venereo, O., Lastre Hernández, D., Viñas Martínez, D., González, A. (2015). Caracterización de pacientes con abandono de la terapia antirretroviral y consecuencias económicas. Boyeros. 2013. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 14(5), 587-598. Recuperado en 07 de abril de 2019, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2015000500006&lng=es&tlng=es.

Vives, J. y Aguilar, J. (2014). Manual de técnicas de laboratorio en hematología. Barcelona, España: *Elsevier Masson*

Wahyuwibowo, J., Harumsari, S., Zulaikha, S., Suwondo A., Sofro, M. y Hadisaputro, S. (2018). Age and CD4 count are dominant factors in the prediction of anaemia in Javanese HIV patients. 27(3):649-654.

Zhang,L., Cai, C., Pan, F., Hong, L., Luo, X., Hu,S., Xu, J., Chen,Z. (2016). Epidemiologic study of human parvovirus B19 infection in East China. *Journal of Medical Virology*. (7) 1113 – 1119

ANEXOS

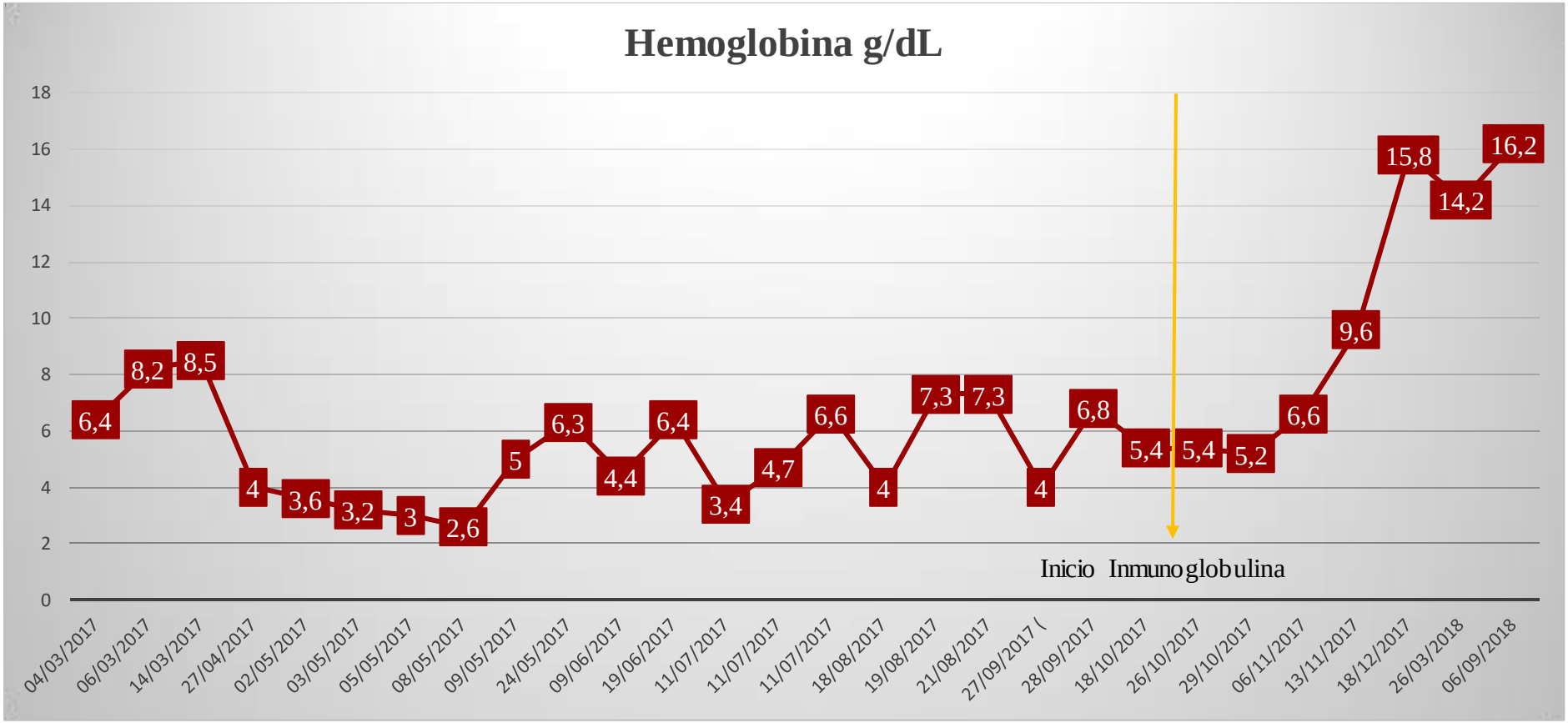


Figura 3: Niveles de Hemoglobina, posterior al inicio del tratamiento con inmunoglobulina los niveles se elevan a valores referenciales
Elaboración: Autora

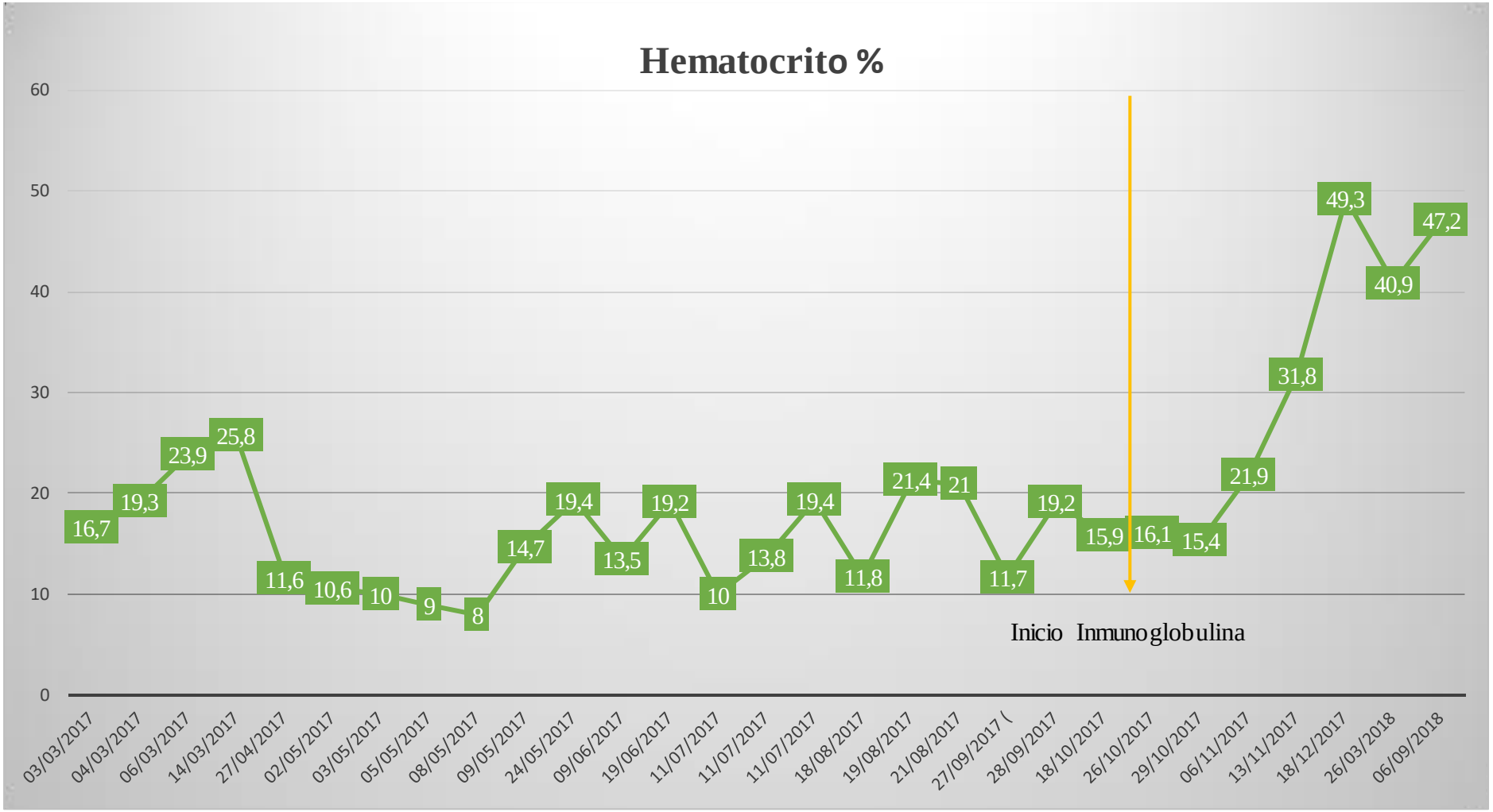


Figura 4: Niveles de Hematocrito, posterior al inicio del tratamiento con inmunoglobulina los niveles se elevan a valores referenciales
Elaboración: Autora

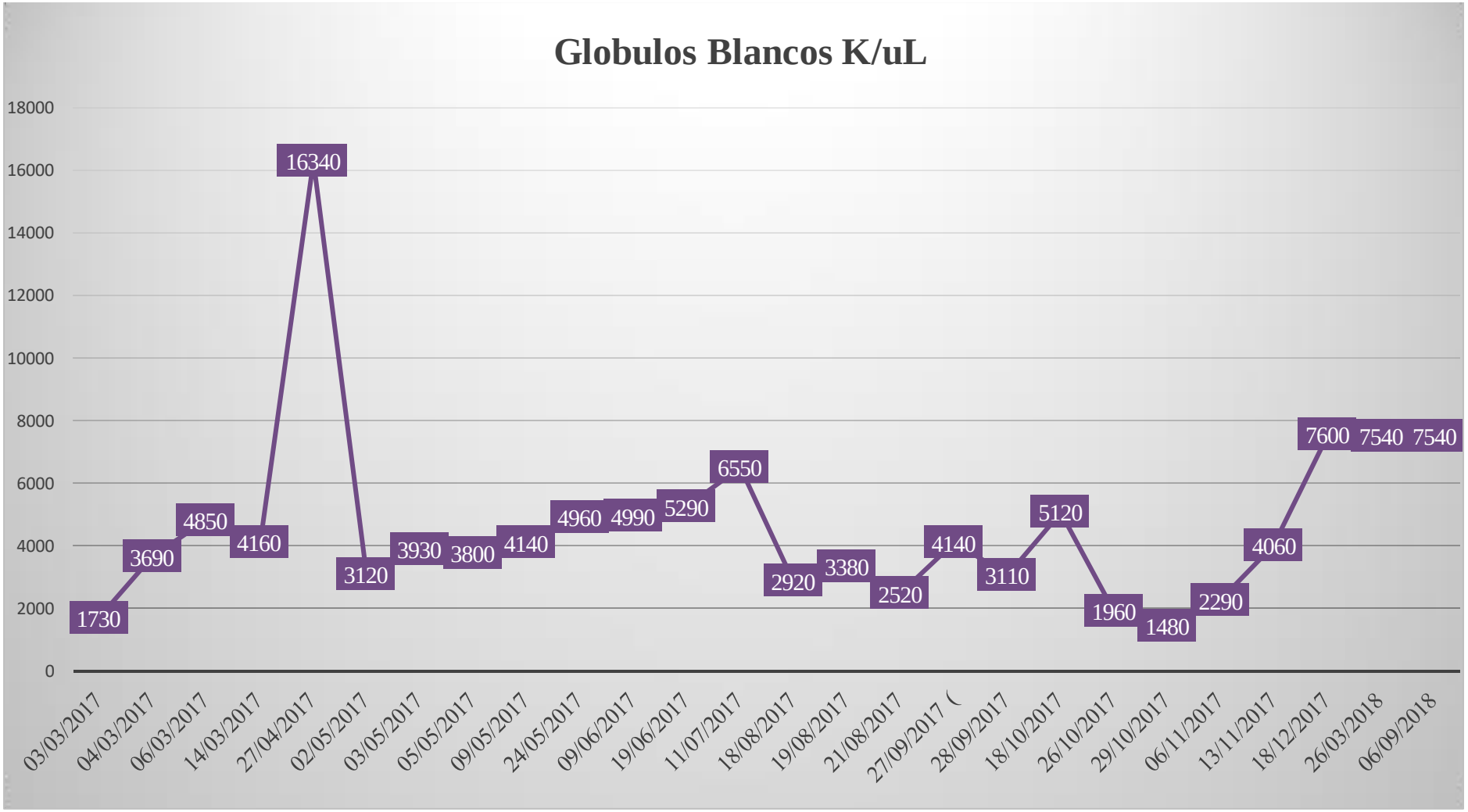


Figura 5: Niveles de Glóbulos Blancos.
Elaboración: Autora

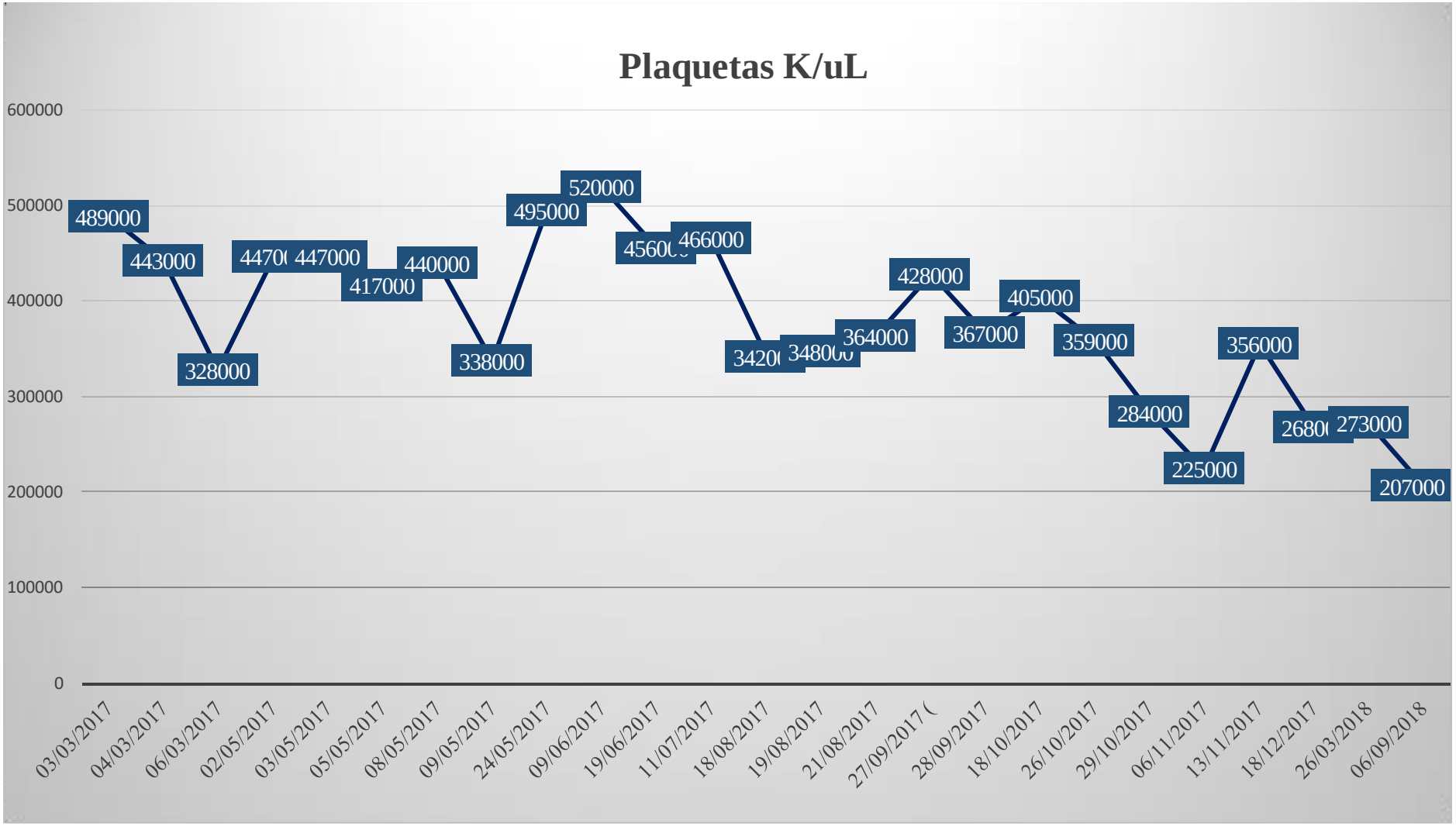


Figura 6: Niveles de Plaquetas, durante el curso de la enfermedad no desarrollo trombocitopenia.
Elaboración: Autora

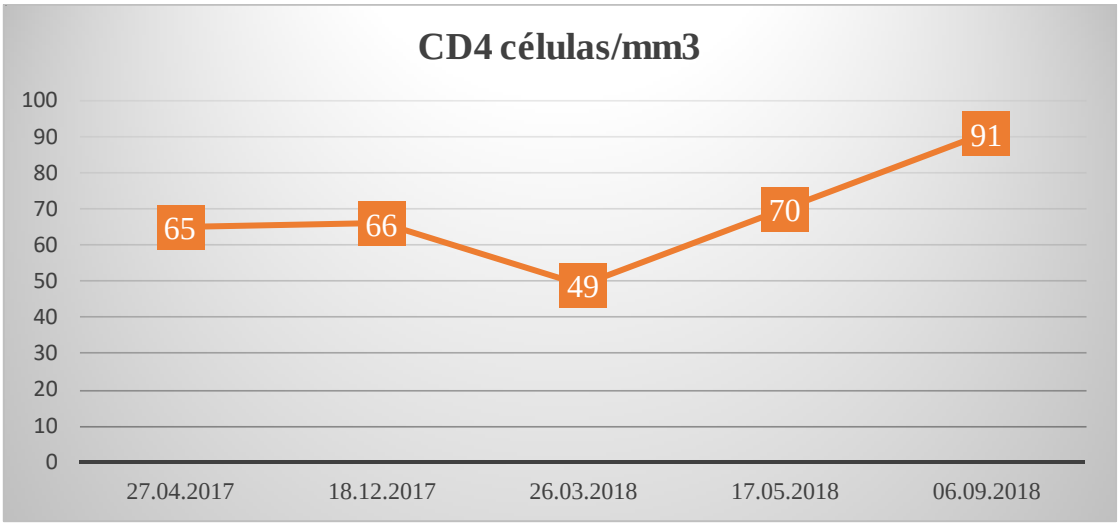


Figura 7: Conteo de CD4
Elaboración: Autora

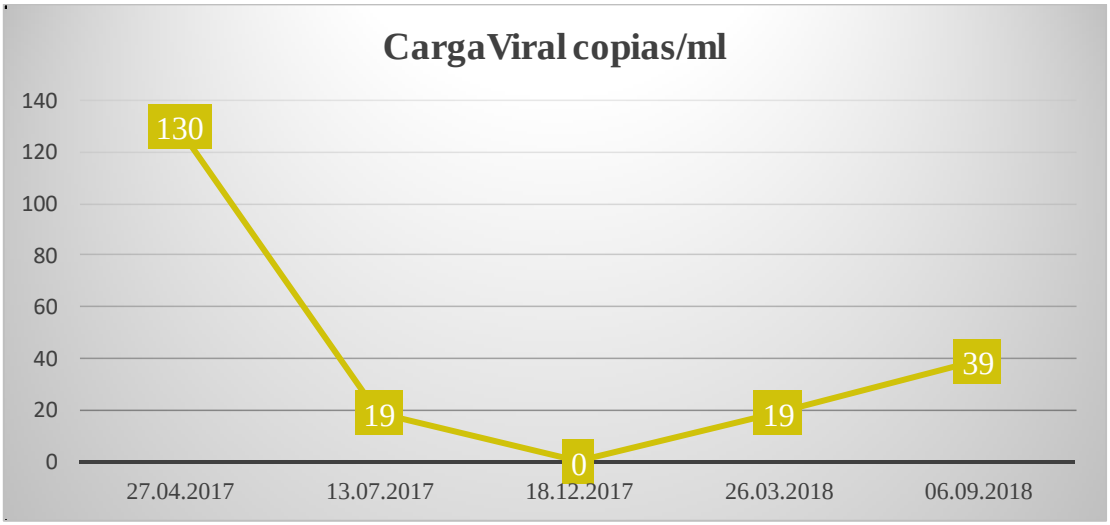


Figura 8: Niveles de Carga Viral (VIH).
Elaboración: Autora

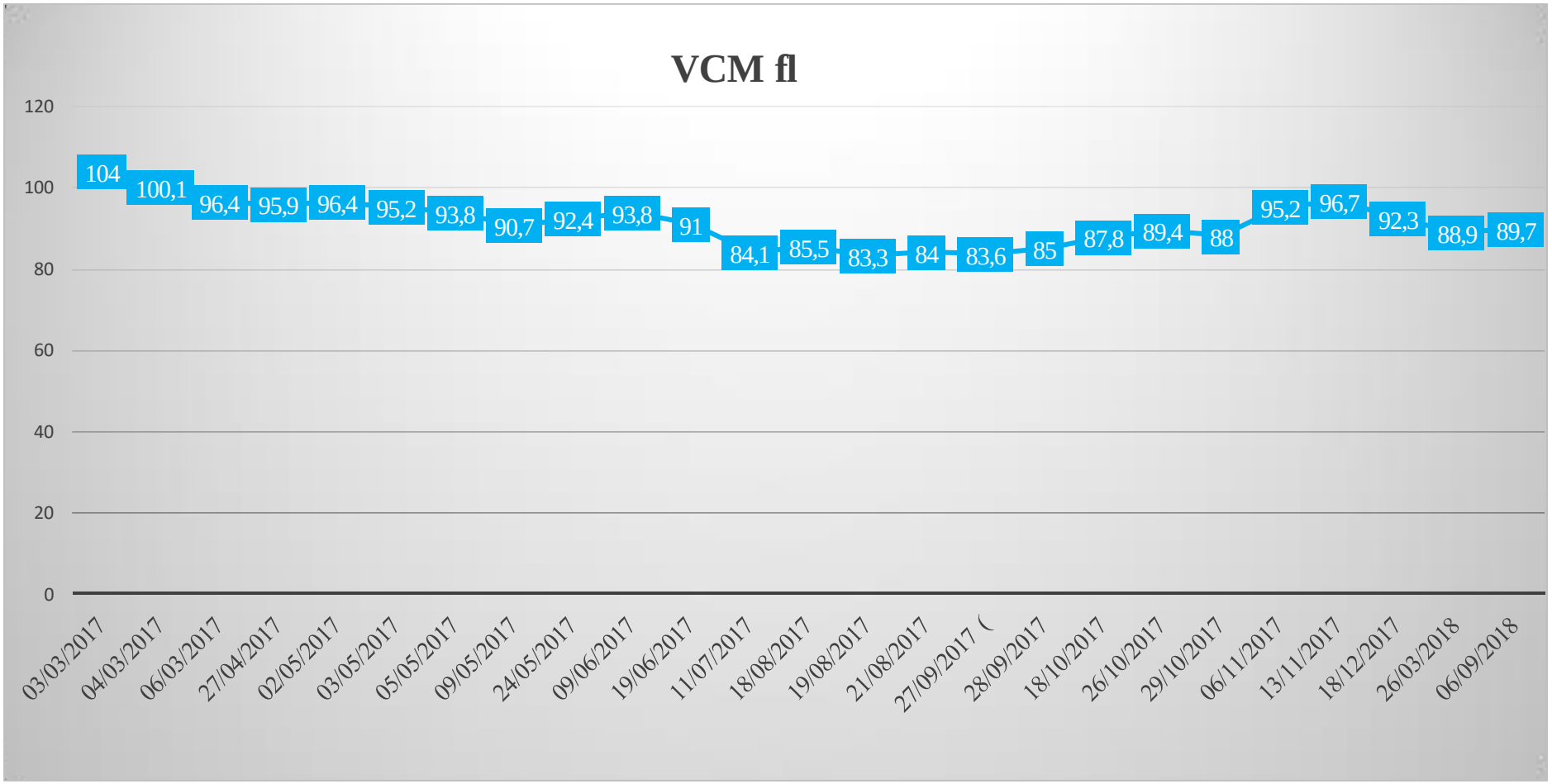


Figura 9: Niveles de VCM.
Elaboración: Autora