

REPUBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**COMPLICACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS ODONTOLÓGICOS EN NIÑOS ANÉMICOS
VIH/SIDA QUE ASISTIERON AL CAPEI/UCV. Período 2000-2010**

Trabajo Especial para optar por el Ascenso en el Escalafón Universitario a la
Categoría de Asociado

Prof. William Carrasco Colmenares

Caracas, marzo de 2012

I RESUMEN

Con el objetivo de determinar las complicaciones en los tratamientos odontológicos en los niños VIH (+) con diagnóstico hematológico de anemia hemos realizado este estudio. **MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio retrospectivo, analítico y transversal de la relación entre niños VIH (+) con anemia y bajo terapia antirretroviral que asistieron al CAPEI/UCV en el período 2000-2010, y las complicaciones ocurridas en los tratamientos odontológicos. **RESULTADOS:** En relación a las complicaciones en todos los pacientes, se pudo observar que el 20% (28/137) presentó infecciones y sagrado, mientras que el 80% (109/137) no presentó. **CONCLUSIÓN:** El tratamiento odontológico llevado a cabo con las menores complicaciones y seguridad en estos niños y niñas con VIH, sumado a los procesos inflamatorios e infecciones que inciden en la respuesta inmunológica, nos lleva a establecer como imperativo socio moral que la atención en salud bucal forme parte de los equipos interdisciplinarios dedicados al tratamiento de este tipo de paciente.

Palabras clave: Niños, VIH, anemia, tratamientos Odontológicos, complicaciones

II. INTRODUCCIÓN

En 2005, en el mundo había unos 2,3 millones de niños y niñas menores de 15 años que vivían con el VIH. De ellos, unos 700.000 se habían infectado recientemente. En el mismo periodo, más de medio millón de niños y niñas (570.000) murieron de SIDA (1). Un 62% de los jóvenes del mundo infectados con el VIH y un 80% de los niños huérfanos por causa del SIDA viven en países de África Subsahariana (2). Desde el comienzo de la pandemia del VIH/SIDA a principios del decenio de 1980, la proporción de mujeres infectadas con el VIH ha aumentado progresivamente. Hoy en día, las mujeres y las niñas constituyen casi la mitad de las personas con esa infección. Existe la misma probabilidad por sexo de ser infectado por transmisión de madre a hijo o bien por transfusiones sanguíneas. Las mujeres y las niñas constituyen casi la mitad de las personas con la infección por VIH. (3).

El Síndrome de Inmunodeficiencia Humana es una de las enfermedades más devastadoras en el sistema inmune del niño. La literatura establece que la mayoría de las personas que viven infectados con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) tienen manifestaciones bucales en algún momento de su enfermedad. Los factores que predisponen la aparición de estas lesiones, son los niveles bajos de CD4, cargas virales altas, ingesta de medicamentos, acompañados de una higiene bucal pobre (4).

En Venezuela la principal vía de transmisión es la sexual reportado con un 90%, ocupando en los últimos años la transmisión heterosexual el segundo lugar con un 33% y la homosexual el primer lugar con 48%, mientras que la transmisión materno-infantil es del 3%, lo que refleja el aumento por la vía heterosexual y la disminución de la razón hombre/mujer. La transmisión sanguínea y por drogas no ha aumentado (4%).

El aumento de la transmisión materno-infantil ha sido una gran preocupación para los trabajadores de la salud en Venezuela. Se han efectuado estudios centinelas desde hace algunos años en varios estados 4 y en diferentes centros hospitalarios. El último fue en 1996 cuando se tomaron 5.000 muestras, resultando diez VIH (+) con confirmación. Esto se realizó en las consultas y prenatales a nivel nacional (1).

Las personas con infección por VIH o SIDA tienen mayor probabilidad que la población en general de manifestar anemia, que resulta ser el trastorno sanguíneo más frecuente de la población con infección por VIH/SIDA. En comparación con los pacientes que no presentan anemia, los individuos con infección por VIH que contraen anemia tienen mayor probabilidad de morir precozmente. Es importante, por consiguiente, contar con pruebas convincentes con respecto a las intervenciones que se podrán utilizar para tratar esta alteración hematológica (5).

En los niños y las mujeres la causa más común de la anemia es la deficiencia de hierro. Si los depósitos de hierro del organismo están bajos, pero la hemoglobina es todavía normal, el cuadro recibe el nombre de

"deficiencia de hierro sin anemia". La deficiencia de hierro es la carencia nutricional prevalente en todo el mundo. Se estima que afecta a más de 500 millones de personas. (6).

Las enfermedades infecciosas en particular el paludismo, las helmintiasis y otras infecciones como la tuberculosis y la infección por el VIH/SIDA son factores importantes que contribuyen a la alta prevalencia de anemia en muchas poblaciones (7-8).

Las anomalías hematológicas son frecuentes en los niños con VIH, y el trastorno hematológico prevalente asociado con el VIH en los niños (aparte de la linfocitopenia CD4) es la anemia (9-12). Este trastorno se asocia con una progresión más rápida al SIDA y una reducción de las tasas de supervivencia (10; 13). La prevalencia de anemia en el VIH pediátrico varía del 23% al 48% en los países de ingresos altos (14-15; 10) y del 78% al 90% en los países de bajos ingresos (16-18; 12). La anemia asociada con el VIH puede aparecer debido a mecanismos múltiples que incluyen la infección directa de las células precursoras hematopoyéticas (19-20), el paludismo, las infecciones oportunistas, la deficiencia de micronutrientes, la anemia de la enfermedad crónica (AEC) y los efectos directos de fármacos como la zidovudina antirretroviral, así como otros fármacos administrados para la profilaxis y el tratamiento de infecciones oportunistas (21; 14; 22; 17). La anemia de la enfermedad crónica es el tipo más frecuente de anemia y se debe al efecto inhibitorio sobre la eritropoyesis que causan las citocinas inflamatorias liberadas durante las enfermedades crónicas. Estas citocinas

también disminuyen la respuesta a la eritropoyetina, impiden la liberación del hierro de las reservas reticuloendoteliales y acortan el tiempo de supervivencia de los eritrocitos (23).

Por lo antes expuesto y debido a que la inmunosupresión condiciona la aparición de lesiones bucales que pueden ser consideradas indicativas y pronostican el avance de la enfermedad causada por el virus de inmunodeficiencia humana, así como también por el tratamiento con medicamentos antirretrovirales (3-4), nos motivamos a realizar este estudio.

III. EL PROBLEMA

La anemia representa un problema de salud pública generalizado que tiene consecuencias de gran alcance para la salud humana y para el desarrollo social y económico. A pesar de que los cálculos de la prevalencia de la anemia varían mucho y a menudo no hay datos exactos, puede suponerse que en regiones de pocos recursos una proporción considerable de niños de corta edad y de mujeres en edad fértil padecen anemia. La OMS calcula que en el mundo hay aproximadamente un total de 2.000 millones de personas anémicas, y que cerca del 50% de los casos pueden atribuirse a la carencia de hierro. Esta alteración hematológica puede ser definida como una reducción en la concentración de hemoglobina, hematocrito, o el número de los glóbulos rojos por milímetro cúbico. El límite inferior del rango normal es de dos desviaciones estándar por debajo de la media para la edad y el sexo de la población normal (24-26).

La anemia es, junto con la linfopenia, la anomalía hematológica más frecuente en los pacientes con infección por el VIH (27). El grado de anemia y la frecuencia con que se presenta aumentan a medida que progresa la enfermedad (28-29). En los individuos seropositivos asintomáticos la incidencia de anemia está en torno al 15% y habitualmente es leve, con concentraciones de hemoglobina de 5-20 g/l (0,5-2,0 g/dl) por debajo del rango de la normalidad; en los sujetos sintomáticos que no reúnen criterios

de sida, la incidencia es mayor (15-40%), pero la intensidad generalmente es similar a la de los individuos asintomáticos. En la fase de sida presentan anemia la mayoría de los pacientes (70-95%) y ésta es más grave, pudiendo llegar a requerir transfusiones sanguíneas (30-31). Es importante destacar que existe documentada información sobre los efectos más dramáticos en la salud y que a saber son el incremento de riesgo de muerte materna y del niño debido a la anemia severa. Además, las consecuencias negativas de la anemia ferropénica en el desarrollo cognoscitivo y físico de los niños y la productividad laboral de los adultos son motivo de gran preocupación (32).

En la mayoría de los pacientes infectados por VIH, la anemia es un proceso multifactorial, que refleja la asociación y el efecto aditivo de infecciones por micobacterias, hongos, virus (Epstein Bar, Citomegalovirus, parvovirus B19); infiltración de la médula ósea por células malignas (linfoma no Hodgkin, sarcoma de Kaposi); deficiencias nutricionales (vitamina B₁₂, folato); alteraciones en el metabolismo del hierro; fármacos como la dapsona y la primaquina; supresión de la médula ósea, frecuentemente asociada al uso de zidovudina; efecto propio del VIH y hemólisis. En los pacientes con supresión selectiva de la serie roja se debe descartar el compromiso medular secundario; los cultivos obtenidos de médula ósea son muy útiles ya que se positivizan aproximadamente dos semanas antes que los obtenidos de sangre periférica. El estudio cito morfológico de la médula ósea y la tinción directa también contribuye al diagnóstico. El otro agente que puede provocar supresión selectiva de la serie roja es la infección por parvo virus B19, y

Citomegalovirus que en estos pacientes puede tener una evolución crónica y causar crisis de eritroblastopenia. La serología suele ser poco útil, ya que tiene un bajo porcentaje de positividad. Se han descrito normoblastos gigantes en el transcurso de esta infección (3; 33-34). Así mismo, la alta prevalencia de anemia en los pacientes quirúrgicos puede aumentar el riesgo de morbilidad y mortalidad posoperatorias (35).

La Organización Mundial de la Salud en el 2003 señaló que los grupos más afectados por la anemia ferropénica en los países industrializados son las embarazadas (18%) y los preescolares (17%), mientras que en los países en desarrollo quienes más sufren este tipo de anemia son las mujeres embarazadas (56%), los escolares (53%) y los preescolares (42%) (35). Esta situación puede verse agravada por la presencia de enfermedades —como la malaria, las infestaciones parasitarias, las enfermedades infecciosas frecuentes (sobre todo las de las vías respiratorias y del tubo digestivo) y otras deficiencias alimentarias que pueden afectar indirectamente a la formación de la hemoglobina en muchos casos debido a las pérdidas de sangre que ocasionan. Los principales factores de riesgo son la edad y la inequidad social (nivel socioeconómico precario, bajo ingreso familiar y hacinamiento). En general, los niños son especialmente susceptibles a la anemia ferropénica, tanto en países menos industrializados como en zonas suburbanas de países industrializados. Por otra parte, la anemia por deficiencia de hierro ha ganado gran relevancia en los últimos años debido al menoscabo del desarrollo cognoscitivo cuando las concentraciones de

hemoglobina son inferiores a 10,4 g/dL. La corrección de la anemia mediante el tratamiento con hierro no conduce a mejores resultados en las pruebas mentales. (36-37).

El problema descrito nos motivó a realizar el estudio sobre las complicaciones que se produjeron en los procedimientos odontológicos que se realizaron en los pacientes pediátricos VIH positivos con diagnóstico de anemia que asistieron al CAPEI/UCV en el período 2000-2010.

IV. OBJETIVOS

1. Objetivo General

Determinar las complicaciones en los tratamientos odontológicos en los niños VIH (+) con diagnóstico hematológico de anemia que asistieron al CAPEI/UCV en el período 2000-2010

2. Objetivos Específicos

- 2.1 Determinar las variables socio demográficas (sexo, edad, y procedencia), en los niños VIH/SIDA que asistieron al CAPEI/UCV en el período 2000-2010 con diagnóstico de anemia.
- 2.2 Establecer el tipo de transmisión del VIH en los pacientes pediátricos con anemia que asistieron al CAPEI/UCV en el período 2000-2010.
- 2.3 Determinar la relación de la anemia con el status VIH en los niños VIH/SIDA (la carga viral y los valores de linfocitos T CD4).
- 2.4 Establecer las complicaciones post operatorias en los niños VIH/SIDA con anemia que asistieron al CAPEI/UCV durante el período 2000-2010 (periodoncia, cirugía y endodoncia)

V. JUSTIFICACIÓN

La infección por VIH es capaz de producir en el organismo de la persona afectada, alteraciones en el normal comportamiento de células, tejidos y órganos que influyen en el adecuado desarrollo de la fisiología, crecimiento y desarrollo de los mismos. La etiopatogenia de estas alteraciones es compleja y depende de diversos factores. Un ejemplo de estas alteraciones lo constituyen las alteraciones hematológicas como la trombocitopenia, y la anemia. Esta última representa la citopenia más frecuente asociada a la infección por VIH, y aumenta en la medida en que progresa la infección. La principal causa de anemia es la alteración en la eritropoyesis en pacientes que tienen niveles de eritropoyetina exageradamente disminuidos, lo cual es atribuible a una falla en la respuesta por parte de la médula ósea a la eritropoyetina endógena, vinculada al aumento de las citoquinas secundaria a la inflamación (3; 34; 38).

En otros países se trata el problema del binomio madre e hijo VIH positivo desde hace algún tiempo, mientras que el primer caso de atención odontológica en un niño infectado con el VIH en la Facultad de Odontología de la UCV, fue en el Post Grado de Odontología Infantil, canalizado por las Doctoras Guerra, Casanova y el Dr. Salazar con éxito en el año 1998. Desde ese momento se ha incrementado la atención Odontológica a niños, niñas y adolescentes, así como también a mujeres embarazadas y hombres, que son

recibidos y atendidos en el CAPEI/UCV, en momentos en que el Servicio dispone de un espacio más amplio y cuenta con la participación de los distintos Post Grados que se dictan en la UCV, y el apoyo de los estudiantes cursantes de las pasantías del último año de la carrera (39-46).

La frecuencia con la cual se presentan las diversas alteraciones hematológicas en estos pacientes es como sigue: anemia 70-95%, y leucopenia (fundamentalmente linfopenia) 65-80%. El 50% de los pacientes en etapa SIDA desarrollarán leucopenia. La trombocitopenia suele hallarse en un rango que oscila entre 25% y 40%. Estas alteraciones pueden ser aisladas, o en asociaciones como ocurre con la anemia más leucopenia que es la asociación que se presenta con más frecuencia. La pancitopenia puede presentarse en los estadios finales del SIDA o bien en etapas más tempranas, como consecuencia de infecciones oportunistas o enfermedades neoplásicas que infiltran la médula ósea, o como efecto adverso de diferentes agentes terapéuticos, entre otras causa (47; 33; 48).

Es importante señalar que todos los niños que acuden al Centro de Atención a Pacientes con Enfermedades Infectocontagiosas “Dra. Elsa La Corte Anselmi” (CAPEI/UCV), están en tratamiento con antirretrovirales dentro del Programa Nacional de Medicamentos para VIH. (3).

Tomando en consideración aspectos señalados por la literatura, como el hecho de que la anemia es la citopenia más frecuente en casi la totalidad de los pacientes infectados con el VIH, y que además se encuentra asociada a la terapia antirretroviral y carga viral, hemos querido estudiar el

comportamiento de la anemia en los pacientes pediátricos que han sido atendidos en el CAPEI/UCV durante el período 2000-2010, y relacionarlo con las complicaciones en los tratamientos odontológicos recibidos en las áreas de cirugía, endodoncia y periodoncia.

VI. MARCO TEÓRICO

1. Antecedentes de la Investigación

En el año 2007 Carrasco, realizó un trabajo de investigación sobre alteraciones hematológicas en niños VIH/SIDA que asistieron al CAPEI/UCV durante el período 1999-2006. Para el estudio fueron seleccionada una población de 94 niños VIH/ SIDA, de los cuales 48 fueron niños y 46 niñas, en un rango de edad entre 6 y 12 años. En dicha investigación se pudo observar que La mayoría de los niños estudiados pertenecían a las categorías C2 y C3. La anemia resultó ser la alteración hematológica predominante en pacientes estudiados, seguida de la leucopenia y trombocitopenia. Por otra parte la palidez y el eritema gingival fueron las manifestaciones bucales que se presentaron con mayor frecuencia, relacionada con la presencia de anemia, y se observó que a vía de transmisión del VIH predominante en los pacientes estudiados fue la vertical (49).

ONUSIDA estimó que hasta 44,3 millones de personas en todo el mundo se ven afectadas por el VIH (ONUSIDA/OMS 2004), y en la mayoría de los casos, se trata de personas que viven en países en vías de desarrollo (50). La anemia es el trastorno hematológico más frecuente en personas con infección por VIH, con una prevalencia que varía de 1,3% a 95%.

Aparentemente, existe una asociación entre la anemia, la infección por VIH y la residencia en países en vías de desarrollo. Este hecho significa que hay una probabilidad de que millones de personas que viven en países en vías de desarrollo presenten infección por VIH y anemia. (51-52)

El Anemia in Human Immunodeficiency Virus (HIV) Working Group (Grupo de trabajo en relación a la anemia relacionada con el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]) definió a la anemia como un nivel de hemoglobina de < 12 g/dl en hombres y de < 11 g/dl en mujeres (53). La anemia actúa de varias maneras en la infección por VIH, con la inclusión de la disminución de la producción de eritrocitos inducida por los efectos directos del VIH, cuestiones nutricionales, enfermedades infiltrativas de la médula ósea y los efectos directos causados por el tratamiento farmacológico. El tratamiento farmacológico puede incluir un tratamiento antirretroviral de gran actividad (HAART), que es una combinación de tres o más fármacos (54-57).

La anemia se asocia con un mal pronóstico de supervivencia (58-62), y también presenta un efecto negativo sobre la calidad de vida (63). El tratamiento de la anemia necesita tratar las causas de este trastorno susceptibles de ser corregidas (64). Las opciones de tratamiento para las personas con VIH incluyen hierro o vitamina B₁₂ (si se observan insuficiencias), eritropoyetina humana recombinante, transfusión sanguínea y andrógenos. El tratamiento de transfusión se debe utilizar sólo para tratar la anemia sintomática debido al riesgo de eventos adversos graves, que

incluyen los efectos inmunomoduladores, la transmisión de enfermedades (enfermedad de Chagas, hepatitis e infección causada por citomegalovirus), sobrecarga de hierro y una reacción a las transfusiones. Suplementos de hierro pueden influir negativamente en el resultado de la infección por VIH-1 (65).

La eritropoyetina (EPO), de naturaleza glucoprotéica, es la reguladora principal de la producción de eritrocitos. También, estimula la síntesis de la hemoglobina (66-67). Los pacientes con infección por VIH pueden tener concentraciones peligrosamente bajas de eritropoyetina. Se postuló que las citocinas pro inflamatorias quizá reduzcan la síntesis de eritropoyetina renal. También, se planteó la hipótesis de que la zidovudina puede disminuir la expresión de receptores de la eritropoyetina y la función de las células hematopoyéticas eritroides (68). Se registraron autoanticuerpos circulantes para la eritropoyetina asociada con la anemia del VIH-1 (69). Por estos motivos, se utilizó la eritropoyetina para tratar la anemia en pacientes con infección por VIH. En 1991, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó la eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) para tratar la anemia en pacientes con SIDA. En 1990, Fischl y colegas (70) informaron el primer ensayo clínico con eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO). Estos investigadores concluyeron que se observó la mejor respuesta en pacientes con niveles de eritropoyetina endógena inferiores a 500 UI por litro al inicio del estudio, pero no en pacientes con niveles superiores a 500 UI por litro (70). En 1992, Henry (71) informó la misma conclusión en un resumen de

cuatro ensayos clínicos, que incluyó el ensayo de Fischl. En 1993, Phair (72) presentó los resultados de un ensayo clínico abierto de 1943 pacientes anémicos con SIDA, que demostraron que aumentó el hematocrito y disminuyeron los requerimientos de transfusión sanguínea (72). En 2001, Rendo (73) informó un ensayo controlado aleatorio con eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) en niños con infección por VIH y anemia, que habían sido tratados con HAART, lo que demuestra que la eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) es eficaz para esta afección y estos pacientes. Sin embargo, aún quedan muchas preguntas importantes con respecto al efecto de la eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) en la supervivencia de pacientes anémicos con infección por VIH.

El tratamiento con eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) no parece producir efectos adversos que a veces son el resultado de la transfusión, pero presenta varias desventajas: se asocia con hipertensión, transcurren entre cuatro y ocho semanas antes de que los efectos sean clínicamente significativos y es costoso. Recientemente, la European Commission aprobó la darbepoyetina alfa, que también recibió la aprobación para su uso en otros países, incluso en los Estados Unidos (74). El tratamiento con darbepoyetina alfa requiere la administración sólo una vez a la semana o una vez cada dos semanas. Aparentemente, los efectos adversos son similares para los dos agentes (75-76).

2. Bases Teóricas

2.1 El virus de inmunodeficiencia humana

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un lentivirus (de la familia Retroviridae). Fue descubierto y considerado como el agente de la naciente epidemia de sida por el equipo de Luc Montagnier en Francia en 1983. El virión es esférico, dotado de una envoltura y con una cápside proteica. Su genoma es una cadena de ARN monocatenario que debe copiarse provisionalmente al ADN para poder multiplicarse e integrarse en el genoma de la célula que infecta. Los antígenos proteicos de la envoltura exterior se acoplan de forma específica con proteínas de la membrana de las células infectables, especialmente de los linfocitos T4.

El proceso de conversión de ARN en ADN es una característica principal de los retrovirus y se lleva a cabo mediante acciones enzimáticas de transcriptasa inversa. Con la demostración de la existencia de la transcriptasa inversa, se inició en la década de 1970 la búsqueda de los retrovirus humanos, que permitió el aislamiento en 1980 del virus de la leucemia de células T del adulto, HTLV-I (R. Gallo y cols.)

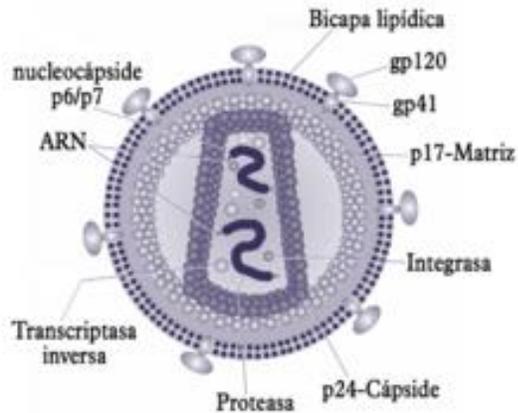
El VIH tiene un diámetro de aproximadamente 100 nanómetros. Su parte exterior es la "cubierta", una membrana que originalmente pertenecía a la célula de donde el virus emergió. En la cubierta se encuentra una proteína del virus, la gp41, o "glicoproteína transmembrana". Conectada a la gp41 está la gp120, la cual puede unirse al receptor CD4 localizado en la

superficie de los linfocitos T para penetrar en ellos. El núcleo tiene la "cápside", compuesta por la proteína p24. En su interior está el ARN, la forma de información genética del VIH.

El VIH comparte con los retrovirus las características esenciales de esa familia. El virión contiene información genética bajo la forma de ácido ribonucleico (ARN), protegido por una envoltura de membrana. Los retrovirus insertan su información genética en las células hospedadora por acción de la transcriptasa inversa.

Un virión del VIH tiene una forma aproximadamente esférica con un diámetro de 80-100 nm. Está constituido por tres capas. La exterior es una bicapa lipídica. Posee 72 prolongaciones formadas por las glicoproteínas gp120 y gp41 que actúan en el momento de la unión del virus a la célula hospedadora. La capa intermedia está constituida por la nucleocápside icosaédrica. La capa interior tiene forma de un cono truncado. Está constituida por el ARN viral y la nucleoproteína. La cadena genética del VIH está constituida por un ARN de cadena simple compuesto por dos filamentos idénticos. El ARN contiene varios genes, cada uno de los cuales codifica las diversas proteínas que el VIH necesita para reproducirse. (77-78).

Figura 1. Estructura del VIH



2.2 Orígenes de la infección por el VIH

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) que fue identificado como tal en 1981, es un síndrome clínico grave, que se expresa en una severa depresión del sistema inmunológico, lo que trae como consecuencia que el organismo humano esté más indefenso ante las enfermedades infecciosas. El SIDA representa la última etapa clínica de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se puede aplicar una definición general de un caso de SIDA, a cualquier persona que sea positiva anticuerpos anti-VIH, y además, tenga un conteo de células T CD4

menor de 200 / células por mm³ ó menos, o bien una o más enfermedades oportunistas (79-80; 49).

Las primeras noticias sobre la infección por el VIH estuvieron relacionadas con la población homosexual, pero con el transcurrir del tiempo comenzaron a infectarse los heterosexuales. Las mujeres por supuesto han sufrido esta infección y como consecuencia, se ha incrementado el número de niños infectados verticalmente (82-83).

Aproximadamente el 90% de las mujeres infectadas por el Virus de Inmunodeficiencia Humana que viven en los países en desarrollo, han contraído tal infección a través de contactos heterosexuales con su pareja estable, lo que supone que el comportamiento sexual del hombre influye determinadamente en este aspecto (84-85).

En relación a los primeros hallazgos y descripciones de infección por el VIH en niños, estas estuvieron basadas casi por completo en aspectos clínicos. A comienzos del año 1982 se observaron en algunas comunidades, lactantes y preescolares con deficiencia inmunológica profunda, falta de crecimiento y desarrollo de infecciones difíciles de controlar, crónicas y oportunistas con frecuencia mortales. Los inmunólogos e infectólogos pediátricos, al comienzo estaban confundidos y desconcertados y asociaron los cuadros clínicos con los observados en los adultos y sólo se limitaron a un diagnóstico clínico de niños con enfermedad avanzada en quienes la disfunción inmunológica estaba caracterizada por hipergammaglobulinemia y una importante disminución de linfocitos T CD4 (86).

2.3 Vías de transmisión del Virus de Inmunodeficiencia Humana.

2.3.1 Transmisión horizontal

2.3.1.1 Vía parenteral:

Es la transmisión que se produce mediante el contacto de la sangre y productos sanguíneos y órganos donados. Ocurre principalmente por la utilización de agujas, jeringas u otros instrumentos contaminados e insuficientemente esterilizados que atraviesan la piel y mediante la transfusión de sangre infectada. Los mecanismos de infección más frecuentes son entre drogadictos con la utilización de agujas contaminadas, transfusiones de sangre o derivados, la recepción de tejidos o trasplantes y el contacto fortuito con sangre o secreciones contaminadas a personas relacionadas con enfermos de SIDA como lo son el personal sanitario o personas íntimamente relacionadas con los afectados (87)

2.3.1.2 Contacto sexual:

Mediante relaciones homo y heterosexual con personas infectadas, debido a una relación sexual sin protección entre hombre y mujer o entre hombres. No existe reporte de casos de transmisión entre mujeres homosexuales (88).

2.3.1.3 Accidentes laborales:

Se produce mediante el contagio accidental del personal de salud, al estar en contacto directo con la sangre, hemoderivados y material o instrumental contaminados por VIH. (Tovar V; Guerra, ME; Carvajal, A. Accidentes laborales y Riesgo a contraer infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana y el virus de la Hepatitis B y C en el consultorio Odontológico (89).

2.3.2 Transmisión Vertical (de madre a hijo (a):

Esta ocurre por vía intrauterina, durante el parto o la lactancia. La madre infectada puede transmitir el virus al feto o al lactante durante el embarazo, parto o durante el período de la lactancia. (90)

2.4 Carga Viral

El virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), causante del síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), se ha difundido a nivel mundial, siendo una enfermedad compleja, tanto en el ámbito biológico como en su repercusión social (91-92). La infección por este virus en la edad pediátrica es un cuadro grave y sintomático, cuya evolución natural determina que una cuarta parte de los pacientes cumplan criterios de SIDA antes del año y no sobrevivan más de 3 años, lo que requiere una intervención terapéutica precoz y un control estricto de la efectividad de la terapia (93-94).

La larga duración del tratamiento aumenta la probabilidad de desarrollar un virus resistente al medicamento y la terapia continuada que empieza a temprana edad conduce a complicaciones a largo plazo en los niños (95).

La carga viral se refiere a la cantidad de virus que circula en sangre y que predice la evolución más o menos rápida del Sida en los individuos infectados por el VIH. El análisis pone de manifiesto las copias por ml y es una fotografía instantánea que nos habla de cuanta libertad está teniendo el VIH para multiplicarse en el organismo, pudiendo deducir, con cierta certeza las consecuencias de la presencia de mayor o menor cantidad de virus encontrados. Esta información es de gran utilidad en el control de la eficacia de los tratamientos, ya que a un tratamiento efectivo le corresponde un descenso de la carga viral, y viceversa (96-97).

Existe una correlación entre el aumento de las cargas virales, la disminución de los recuentos de células CD4+, la rapidez de estos descensos y la aceleración del avance de la enfermedad. La carga viral es un indicador de pronóstico de los resultados a largo plazo respecto al avance de la enfermedad y la muerte. Se ha demostrado que, en las personas que tienen cargas virales por encima de 100,000, la probabilidad de desarrollar el SIDA es diez veces mayor que en las que tienen cargas virales menores. En las personas que mantienen sus cargas virales constantes por debajo de 10,000, el riesgo de avance de la enfermedad parece ser menor. Las pruebas de la carga viral pueden informar

rápidamente a los investigadores, médicos y pacientes sobre la eficacia de un medicamento y el momento en que deja de surtir efecto, facilitando enormemente la toma de decisiones sobre el tratamiento. Ya sea en el momento de iniciar, cambiar o agregar un medicamento contra el VIH, se ha demostrado que las cargas virales disminuyen en respuesta a los nuevos ataques contra el virus. La ausencia de un cambio significativo en la carga viral indica que el régimen particular de medicamentos probablemente no está funcionando. Gracias a esta prueba, las personas portadoras del VIH pueden tomar decisiones más rápidas sobre el efecto de sus tratamientos. Las personas cuya enfermedad está en etapa más avanzada es decir, tienen recuentos de células CD4+ inferiores a 50 pueden tardar más en disminuir su carga viral después de iniciar un nuevo régimen. Una carga viral baja, estable y en vías de disminución es algo positivo; un resultado alto o un aumento del nivel requieren atención médica, ya que ambos pueden ser señal de que el tratamiento ha fracasado. Una carga viral inferior a 10,000 copias/ml se considera "baja", mientras que una carga viral superior a 100,000 copias/ml se considera "alta" (98).

Actualmente, las recomendaciones para el inicio del tratamiento antirretroviral, así como la evaluación y el seguimiento de los individuos infectados por VIH, se basan en el examen conjunto de la viremia basal y el recuento de linfocitos CD4. El criterio que mejor define el éxito o el fracaso del tratamiento antirretroviral, y que se ha impuesto en la práctica clínica es la cuantificación de la viremia plasmática. Los cambios en cuanto a la carga

viral en relación al tratamiento antirretroviral predicen su eficacia a largo plazo. Los beneficios clínicos se pueden apreciar en los individuos que experimentan notables reducciones en su carga viral (99-100).

Se espera que los niveles de carga viral disminuyan rápidamente una vez iniciado el tratamiento. Es decir, podría disminuir de 100.000 copias a entre 15.000 a 20.000 en los primeros tres meses. Es lo que se denomina un paciente con carga viral “no detectable”. La mayoría de los pacientes mantiene una replicación activa en lugares “protegidos” tales como los monocitos-macrófagos y el sistema nervioso central (101).

Se considera que un paciente tiene una carga viral no detectable, cuando al realizar el correspondiente examen resulta con 50 a 400 copias del virus. Es “baja” cuando esta es de 500 o menos. Cuando presenta de 501 a 5.000 copias es “media” y una carga viral basal es “alta” cuando supera las 5.000 copias. Conociendo la carga viral, el tratamiento médico puede ser ajustado a lo largo del tiempo. Si cumplidas las 6 semanas se ha logrado disminuir la carga viral en un 90%, es posible que esta llegue por debajo de 50 copias por milímetro de plasma en seis meses (102-103).

En resumen, la carga viral es un marcador de la actividad del VIH-1, determina la etapa de la infección en la que se encuentra el paciente, además, se considera uno de los indicadores del estado del sistema inmunológico y de la progresión de la enfermedad, solo o en conjunción con el conteo de células CD4 (104-105).

2.5 Diagnóstico de la infección por VIH en niños

El diagnóstico de la infección en los niños no presenta mayores diferencias que el que se emplea en los adultos, a excepción de los casos de infección vertical. La detección de los anticuerpos en sangre es extremadamente sensible y específica. Suele realizarse por duplicado y se hace la confirmación del diagnóstico con la prueba de Western Blot (WB), la cual revela la presencia de anticuerpos elaborados por el organismo contra proteínas específicas del VIH. La detección directa de las proteínas virales o de secuencias de sus ácidos nucleicos es menos sensible pero más específica, y si están disponibles, se recomiendan para confirmar el diagnóstico. La prueba de mayor sensibilidad es el aislamiento viral por cultivo a partir de leucocitos mononucleares de sangre periférica del paciente, cultivado con células mononucleares de donador sano. La infección se establece cuando, se detecta la transcriptasa inversa o el antígeno p24 en el sobrenadante. De acuerdo a los CDC, el diagnóstico pediátrico de infección por VIH-1 se establece cuando se detectan anticuerpos anti VIH-1 en mayores de 15 meses de edad, cuando se encuentran virus en sangre o en tejidos (biopsia ganglionar) o cuando presentan una enfermedad indicadora de SIDA. Una vez que se ha establecido en un niño mayor de 15 meses de edad la presencia del virus en su organismo, ya sea mediante métodos directos (detección de anticuerpos anti VIH) y que se establece un conteo de linfocitos CD4 +, si se cuenta con el recurso, se podrá clasificar al paciente en base a la presencia o ausencia de signos y síntomas. (106-107).

Cuadro No. 1. Clasificación inmunológica pediátrica de VIH/SIDA

Categoría inmune	<12 meses		1 a 5 años		6 a 12 años		> 12 años
	No/mm ³	(%)	No/mm ³	(%)	No/mm ³	(%)	No/mm ³
Categoría 1: Sin supresión	≥1.500	(≥25%)	≥1.000	(≥25%)	≥500	(≥25%)	>350
Categoría 2: Supresión moderada	750-1.499	(15 -24%)	500-999	(15-24%)	200-499	(15-24%)	200-350
Categoría 3: Supresión severa	< 750	(<15%)	<500	(<15%)	<200	(<15%)	<200

Fuente: CDC 1994 Revised classification - System for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children less than 13 years of age. Morbidity and Mortality Weekly Report, 1994; 43:1 -11.

**2.6 Sistema de clasificación pediátrica de la Infección por VIH:
categorías clínicas**

Categoría N: No Asintomático

Niño sin síntomas o signos considerados de ser resultado de la Infección por VIH o aquellos que tienen solo una condición de la categoría A.

Categoría A: levemente sintomático

Niño con dos o más de las siguientes condiciones pero ninguna de las condiciones listadas en las categorías B o C:

- Linfadenopatía (> 0.5 cm. en dos o más sitios. Si es bilateral se considera un solo sitio.)
- Hepatomegalia
- Esplenomegalia
- Dermatitis
- Parotiditis
- Infección respiratoria alta recurrente o persistente, sinusitis, u otitis media

Categoría B: Moderadamente Sintomático

Condiciones sintomáticas diferentes a las listadas en la categoría A o C pero que se atribuye a la Infección por VIH. Ejemplos:

- Anemia (< 8 gm/dL), neutropenia (<1,000/mm³), o trombocitopenia (<100,000/mm³) persistente >30 días
- meningitis bacteriana, neumonía, o sepsis (episodio único).
- Candidiasis orofaríngea persistente por más de 2 meses en niños mayores de 6 meses.
- Cardiomiopatía
- Infección por citomegalovirus con presentación antes del mes de edad
- Diarrea, recurrente o crónica

- Hepatitis

Sistema de clasificación pediátrica de la Infección por VIH: categorías clínicas.

- Estomatitis por virus del herpes simple (HSV) recurrente (ej, más de dos episodios en un año)
- Bronquitis por HSV, neumonitis, o esofagitis con presentación antes del mes de edad
- Herpes zoster que involucre al menos dos distintos episodios o más de un dermatoma
- Leiomiosarcoma
- Neumonía intersticial linfoide (LIP) o hiperplasia linfoide pulmonar compleja
- Nefropatía
- Nocardiosis
- Fiebre prolongada >1 mes
- Toxoplasmosis antes del mes de edad
- Varicella diseminada

Categoría C: Severamente Sintomático

- Niños con cualquier condición listada en la definición para vigilancia de caso de 1987 para síndrome de inmunodeficiencia adquirida,

exceptuando la neumonía intersticial linfoide (pertenece a la categoría B).

Cuadro N° 2 Clasificación de las categorías clínicas e inmunológica en niños VIH/SIDA

Categoría inmunológica	N: asintomático	A: síntomas leves	B: síntomas moderados	C: síntomas graves
1.- <i>Sin compromiso</i>	N 1	A 1	B 1	C 1
2.- <i>Compromiso moderado</i>	N 2	A 2	B 2	C 2
3.- <i>Compromiso grave</i>	N 3	A 3	B 3	C 3

Los niños cuya infección no ha sido confirmada se clasifican anteponiendo la letra E.
 Adaptado de CDC. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR 1994; 43(no. RR-12): 1-10.

Cuadro N° 3 Epidemiología de la Infección por VIH en niños a nivel mundial

Las últimas estadísticas de la epidemia mundial de SIDA y VIH fueron publicadas por ONUSIDA/OMS en 2010, y se refieren al final de 2009.

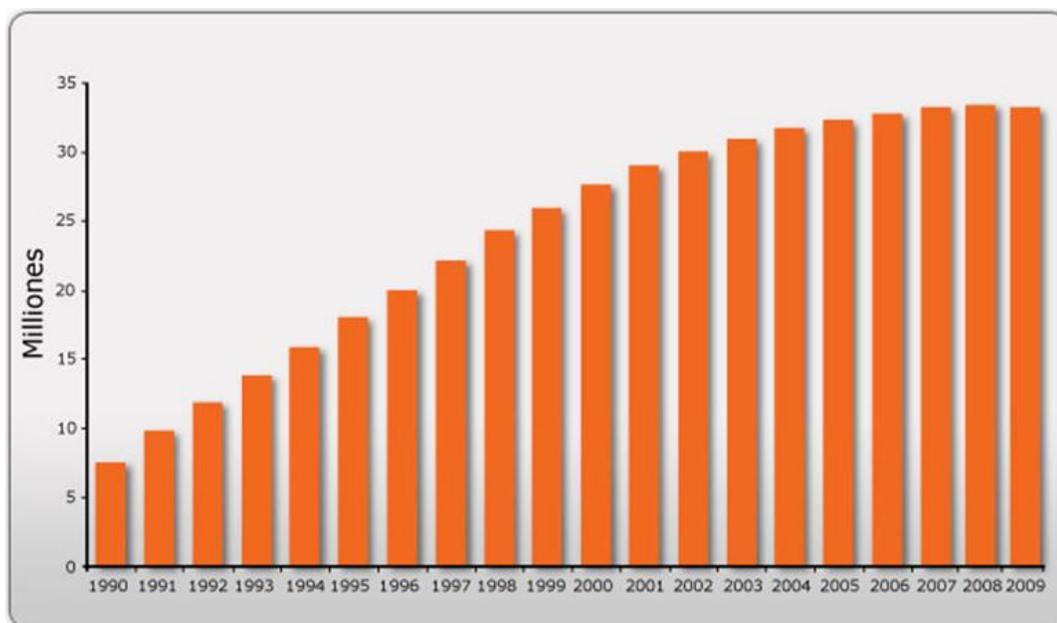
	Cálculo estimativo	Rango
Personas que viven con VIH/SIDA en 2009	33,3 millones	31,4-35,3 millones
Adultos que viven con VIH/SIDA en 2009	30,8 millones	29,2-32,6 millones
Mujeres que viven con VIH/SIDA en 2009	15,9 millones	14,8-17,2 millones
Niños que viven con VIH/SIDA en 2009	2,5 millones	1,6-3,4 millones
Personas recientemente infectadas con VIH en 2009	2,6 millones	2,3-2,8 millones
Muertes por SIDA en 2009	1,8 millones	1,6-2,1 millones

Tomado de (109). Las estadísticas del VIH y Sida en el mundo <http://www.avert.org/estadisticas-sida.htm>. Revisado el 25-11-11

Más de 25 millones de personas murieron de SIDA desde 1981.

África tiene 14,8 millones de huérfanos a causa del SIDA. A fines de 2008, las mujeres representaban el 50% de todos los adultos que viven con VIH en todo el mundo. En países en vías de desarrollo y en transición, 14,6 millones de personas tienen necesidad inmediata de medicamentos para el SIDA para salvar sus vidas; de éstos, sólo 36% los están recibiendo.

Gráfico N° 1. Tendencias mundiales de infección por VIH



Tomado de 109. <http://www.avert.org/estadisticas-sida.htm>. Revisado el 25-11-11

El número de personas que viven con VIH se ha incrementado de aproximadamente 8 millones en 1990 a casi 33 millones en la actualidad y sigue en aumento. Alrededor de un 67% de personas que viven con VIH se encuentran en África subsahariana.

Cuadro N° 4. Estadísticas regionales de VIH y SIDA, fin de 2009

Región	Adultos y niños que viven con VIH/SIDA	Adultos y niños recientemente infectados	Frecuencia en Adultos*	Muertes de adultos y niños
África subsahariana	22,5 millones	1,8 millones	5,0%	1,3 millones
África del Norte y Oriente Medio	460 000	75 000	0,2%	24 000
Asia meridional y sudoriental	4,1 millones	270 000	0,3%	260 000
Asia oriental	770 000	82 000	<0.1%	36 000
Oceanía	57 000	4500	0,3%	1400
Central y América del Sur	1,4 millones	92 000	0,5%	58 000
Caribe	240 000	17 000	1,0%	12 000
Europa oriental y Asia central	1,4 millones	130 000	0,8%	76 000
Europa occidental y central	820 000	31 000	0,2%	8500
América del Norte	1,5 millones	70 000	0,5%	26 000
Total mundial	33,3 millones	2,6 millones	0,8%	2,0 millones

* Proporción de adultos entre 15-49 años que vivían con VIH/SIDA

Tomado de 109. Las estadísticas del VIH y Sida en el mundo <http://www.avert.org/estadisticas-sida.htm>. Revisado el 25-11-11

En 2009 alrededor de 2,6 millones de adultos y niños se infectaron con VIH. Para fines de ese año, aproximadamente 33,3 millones de personas en todo el mundo vivían con VIH/SIDA. El ese año también ocurrieron alrededor 1,8 millones de muertes a causa del SIDA a pesar de las mejoras en el acceso al tratamiento antirretroviral.

Notas:

Los adultos se definen como hombres y mujeres de más de 15 años, a menos que se especifique lo contrario.

Niños huérfanos por el SIDA se definen a las personas de menos de 18 años que están vivos y que han perdido a uno o ambos padres por el SIDA.

Todas las estadísticas de esta página deben ser interpretadas con cautela debido a que son cálculos estimativos. (109)

VII. VIH/SIDA EN VENEZUELA

En Venezuela las estadísticas de personas que viven con el VIH están muy por debajo de la realidad, esta subestimación se la debemos a una gran cantidad de personas que están expuestas al virus y no se realizan el test serológico, y a aquellas cuyos resultados positivos no son reportados, hecho que ocurre, principalmente, por el poco conocimiento que hay sobre el virus y la enfermedad, lo que genera un miedo desproporcional, tanto al individuo que lo padece como a su entorno social, quienes no desean sufrir las consecuencia del rechazo de su comunidad, de su trabajo, de un posible contagio. Sin embargo, si se desea tener un aproximado de personas viviendo con el virus en Venezuela, se debe calcular, que por cada persona seropositiva consciente de su situación y reportada en el Departamento de Inmunología, hay 3 que no lo saben, y una que si pero no ha sido reportada, según dichas estadísticas actualmente hay más de 350.000 personas infectadas (110). El Dr. Rafael Villalobos, Jefe de la Cátedra de Medicina Tropical de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia (LUZ), y médico de la consulta VIH-Sida del Hospital Universitario de Maracaibo. Señala que cálculos recientes (2008) indican que en Venezuela hay por lo menos 17 mil infectados por el virus de inmunodeficiencia humana. Señala así mismo que *en 2008, se diagnosticaban en su consulta hospitalaria 15*

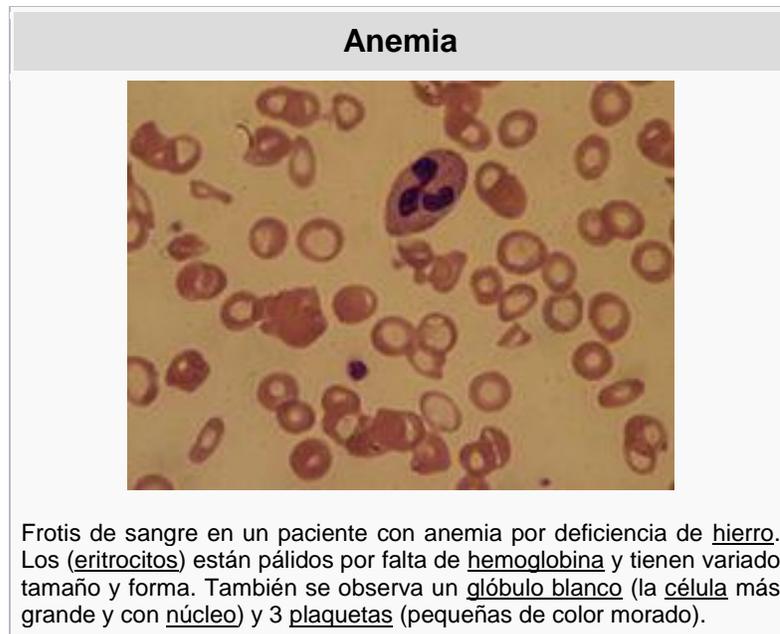
casos al mes; y que en el 2009 aumentó el número entre 24 y 25 casos.
(111).

Dado el pequeño número de niños VIH positivos en Venezuela, las posibilidades estadísticas de que un niño VIH negativo entre en contacto con un niño VIH positivo son muy pequeñas (112).

VIII. ANEMIA

El término anemia define a la alteración hematológica que resulta de la reducción del número de glóbulos rojos por milímetro cúbico, y por lo tanto, una disminución de la concentración de hemoglobina. La anemia se presenta cuando la hemoglobina está por debajo de la cifra normal para la edad y el sexo (24).

Figura 2. Anemia: Frotis de sangre



Tomado de <http://es.wikipedia.org/wiki/Anemia> 25-02-2012

El niño nace con un valor alto de hemoglobina, en general superior a 15 g/dl, y esta desciende lentamente durante los primeros meses de vida, pudiendo llegar a los 9 g/dl a los 3 meses, para empezar después a aumentar progresivamente, de tal manera que después del año de edad la cifra normal es de 12 g/dl o más.

Después de la adolescencia, el valor normal para los varones supera los 13 g/dl, y el de las mujeres es alrededor de 1 g/dl más bajo.

La hemoglobina entonces varía con la edad, varía con el sexo después de la adolescencia, y se modifica también con la altura sobre el nivel del mar del lugar de residencia, siendo más baja en las personas que viven en las costas y más alta conforme aumenta la altitud del lugar de residencia. Todos estos factores deben considerarse para poder interpretar correctamente el resultado del examen de hemoglobina.

La frecuencia de los diferentes factores que ocasionan anemia varía con la edad, pero en general, la causa más común en todas las edades, pero especialmente en los niños de 1 a 2 años, es la anemia por deficiencia de hierro, o anemia ferropénica.

Los niños necesitan recibir una cantidad adecuada de hierro en la dieta, especialmente durante las épocas de mayor crecimiento, como son los primeros dos años de vida y la adolescencia.

La recomendación de la Academia Americana de Pediatría para evitar la anemia ferropénica en los lactantes es muy clara: todo niño debe recibir hierro extra en la dieta a partir de los cuatro meses de edad si está tomando

fórmula, a partir de los seis meses si está con lactancia materna, o a partir del mes de edad si es prematuro (113).

La razón para asumir que las anemias observadas en un grupo de desórdenes clínicos crónicos están relacionadas, es que ellas tienen ciertos rasgos comunes, como la existencia de una hipoferremia, que se expresa en niveles de hierro sérico y saturación de la transferrina disminuidos, en presencia de reservas tisulares o reticuloendoteliales de hierro aumentadas, reflejadas por niveles normales o elevados de ferritina sérica, acompañados de una velocidad de producción de eritrocitos reducida. La concentración de transferrina y los conteos de reticulocitos son normales o algo reducidos, mientras que los niveles de receptores solubles de la transferrina están ligeramente aumentados (114-115).

En las denominadas APC no se incluyen las anemias causadas por infiltración medular, masiva, hemólisis, insuficiencia renal, enfermedad hepática o endocrinopatía, aún cuando estas enfermedades son crónicas. Los desórdenes clínicos comúnmente asociados con la anemia de los procesos crónicos son los siguientes: (116-117).

- Infecciones crónicas:

- Pulmonares: abscesos, neumopatías inflamatorias crónicas, tuberculosis, emfiseemas.
- Endocarditis bacteriana subaguda.
- Enfermedad inflamatoria pélvica.

- Osteomielitis.
- Infección crónica del tracto urinario.
- Infecciones micóticas crónicas.
- Meningoencefalitis complicadas.
- Infecciones virales, entre ellas el VIH.

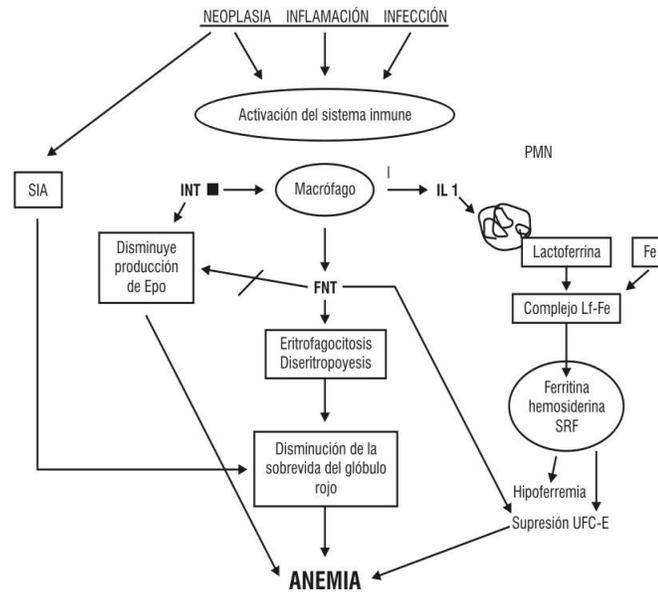
1. Fisiopatología de la anemia de los procesos crónicos

La fisiopatología de la APC implica una interacción intensa entre el tumor o proceso crónico y el sistema inmune; esta interacción conduce a la activación del macrófago y al incremento en la expresión de varias citocinas.⁹ Elevadas concentraciones de estas se han reportado en trastornos asociados con dicha entidad, y se consideran como factores potencialmente envueltos en la fisiopatología de la APC (118-119).

El incremento de citocinas inflamatorias como el interferón gamma (INF), la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (FNT), tienen un impacto negativo en la diferenciación de los precursores eritroides, en la producción de eritropoyetina (Epo) y contribuyen al defecto en la utilización del hierro.

El INF estimula a los macrófagos a producir IL-1 y FNT, y entre los 3 son los responsables de la producción de la anemia por varias vías (Figura 3)

Figura 3. Fisiopatología de la Anemia.



SIA: sustancia inductora de la anemia; INF: interferón gamma; FNT: factor de necrosis tumoral; IL-1: interleucina 1; PMN: polimorfonuclear; UFC-E: unidades formadoras de colonias eritroides.

- Acortamiento de la supervivencia del glóbulo rojo.
- Disminución de la producción de Epo.
- Respuesta ineficaz de la médula ósea a la anemia y a la Epo.
- Daño en la movilización y la utilización del hierro del sistema reticuloendotelial.

En este último mecanismo desempeña un papel importante la producción de lactoferrina por los gránulos específicos de los neutrófilos, al ser estimulado este por la IL-1. La lactoferrina (Lf), tiene una mayor afinidad

por el hierro que la transferrina y se une con este, transportándolo al interior del macrófago para su almacenamiento, lo que contribuye a la hipofeemia.

En el caso específico de los procesos neoplásicos, algunos investigadores han planteado la existencia de una sustancia inductora de la anemia como responsable de la disminución de la vida media de los eritrocitos (120).

En el VIH, la causa de la anemia es multifactorial, en ella se involucran las infecciones, enfermedades malignas asociadas, déficit de vitaminas y minerales, sangramientos, hemólisis y frecuentemente está relacionada con la utilización de drogas como la zidovudina. En un estudio reciente se planteó que debe también incluirse el parvovirus B19 y el virus de Epstein-Barr para el diagnóstico diferencial de la anemia crónica en pacientes con VIH (121-123).

2. Etiología de la Anemia

Muchas condiciones médicas causan anemia. Las causas más comunes de anemia son las siguientes:

2.1 Anemia por hemorragia activa:

La pérdida de sangre por el sangrado menstrual abundante, o heridas puede causar anemia. Úlceras gastrointestinales o tipos de cáncer como el de colon que lentamente puede gotear la sangre y puede también causar anemia.

Anemia por deficiencia de hierro:

La médula ósea necesita hierro para producir glóbulos rojos. El hierro juega un papel importante en la estructura correcta de la molécula de hemoglobina. Si la ingesta de hierro es limitada o insuficiente debido a la ingesta dietética pobre, podría presentarse un cuadro de anemia como resultado. Esta alteración es conocida como anemia por deficiencia de hierro. La anemia ferropénica también puede ocurrir cuando hay úlceras de estómago o de otras fuentes de sangrado lento, crónicas (cáncer de colon, cáncer uterino, pólipos intestinales, hemorroides, entre otras) En este tipo de escenarios, debido a la pérdida permanente, crónica de sangre lento, el hierro también se pierde del cuerpo (como una parte de la sangre) a una tasa superior a la normal y puede resultar en anemia por deficiencia de hierro.

2.3 Anemia de las enfermedades crónicas:

Cualquier condición médica a largo plazo puede conducir a anemia. El mecanismo exacto de este proceso es desconocido, pero cualquier condición médica de larga data y en curso, como una infección crónica o un cáncer puede causar este tipo de anemia.

2.4 Anemia relacionada con la enfermedad renal:

Los riñones liberan la hormona eritropoyetina que ayuda a la médula ósea produzca glóbulos rojos. En las personas con enfermedad renal crónica, la producción de esta hormona está disminuida, y esto a su vez disminuye la producción de glóbulos rojos, produciendo anemia.

2.5 Anemia relacionada con la mala nutrición:

Las vitaminas y los minerales son necesarios para producir glóbulos rojos. Además de hierro, la vitamina B₁₂ y ácido fólico son necesarios para la correcta producción de hemoglobina. La deficiencia en cualquiera de estos elementos puede causar anemia debido a una inadecuada producción de hematíes. La ingesta dietética pobre es una causa importante de bajos niveles de de vitamina B₁₂. Los vegetarianos estrictos que no toman suficientes vitaminas se encuentran en riesgo de desarrollar deficiencia de vitamina B₁₂.

2.6 Anemia perniciosa:

También puede haber alteraciones en la actividad estomacal o a nivel intestinal que conduce a una mala absorción de vitamina B₁₂.

2.7 Anemia falciforme:

En algunas personas, el problema puede estar relacionado con la producción de moléculas de hemoglobina anormal. En estas condiciones el

problema de la hemoglobina es cualitativo o funcional. Las moléculas de la hemoglobina anormal pueden causar problemas en la integridad de la estructura de los glóbulos rojos y pueden llegar a ser en forma de medialuna (células falciformes).

2.8 Talasemia:

muchos tipos de talasemia, cuya gravedad varía desde leve (talasemia menor) a grave (talasemia mayor). Son hereditarias, pero pueden causar anomalías cuantitativas en la hemoglobina. La talasemia es más común en personas de África, el Mediterráneo y el Sudeste de Asia ascendencias.

2.9 Alcoholismo:

La mala nutrición y las deficiencias de vitaminas y minerales están asociadas con el alcoholismo. El alcohol en sí también puede ser tóxico para la médula ósea y puede reducir la producción de glóbulos rojos. La combinación de estos factores puede conducir a la anemia en los alcohólicos.

2.10 Anemia relacionada con alteraciones en la médula ósea:

Algunos tipos de cáncer de la sangre como la leucemia o los linfomas pueden alterar la producción de glóbulos rojos y provocar anemia. Otros

procesos pueden estar relacionados con un cáncer de otro órgano de difusión de la médula ósea.

2.11 Anemia aplásica:

De vez en cuando algunas infecciones virales pueden afectar severamente la médula ósea y disminuyen significativamente la producción de todas las células sanguíneas. Esto puede ocurrir también con el tratamiento con quimioterapia.

Otras causas menos comunes de la anemia son los problemas de tiroides, cáncer, enfermedades del hígado, enfermedades autoinmunes (lupus), hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), la intoxicación por plomo, el SIDA, malaria, hepatitis viral, mononucleosis, infecciones parasitarias (anquilostoma), trastornos de sangrado, y exposición a insecticidas. Es de destacar que hay muchas otras causas potenciales de anemia que no están incluidos en esta lista ya que estos son sólo algunos de los más comunes e importantes (123).

2.12 Anemia relacionada con los medicamentos:

Muchos medicamentos comunes en ocasiones pueden causar anemia como efecto secundario de algunos individuos. Los mecanismos por los que los medicamentos pueden causar anemia son numerosos (hemólisis, la toxicidad de la médula ósea) y son específicos de la medicación. Los medicamentos que más frecuentemente causan la anemia

son los medicamentos empleados en quimioterapia. Otros medicamentos comunes que pueden causar anemia incluyen algunas convulsiones, medicamentos de transplante, medicamentos para el VIH, algunos medicamentos para la malaria, algunos antibióticos (penicilina, cloranfenicol), medicamentos antimicóticos y antihistamínicos.

Los medicamentos utilizados para el tratamiento contra el VIH o sus complicaciones, son también causantes comúnmente de anemia. Entre ellos se encuentran la Zidovudina (AZT), Ganciclovir, (produciendo supresión de la médula ósea y pancitopenia), Anfotericina B, la cual puede provocar anemia debido a la supresión de la producción de eritropoyetina. También puede producirse anemia en pacientes VIH por deficiencia de eritropoyetina, hierro, folato, vitamina B 12. También son causantes las infecciones por *Mycobacterium tuberculosis*, *Histoplasma capsulatum*, Parvo virus B 19 y *Mycobacterium avium complex*. (33; 124).

3. Ferropenia y anemia

Debido a que en la literatura se señala que una de las principales causas de la anemia en niños es la deficiencia de hierro, hemos querido realizar algunas consideraciones en cuanto a este mineral de suma importancia para el ser humano y sus funciones vitales.

La deficiencia hierro en el organismo es la alteración alimentaria más frecuente en el mundo y conduce a la anemia por deficiencia de hierro. Esta

afección tiene tres estadios: 1) la depleción de hierro, que está caracterizada carencia por la disminución de las reservas de hierro del organismo; 2) la deficiencia de hierro con disminución de la eritropoyesis, que se observa cuando hay depleción de las reservas de hierro y simultáneamente una insuficiente absorción alimentaria, de manera que no se logra contrarrestar las pérdidas corporales normales y se ve afectada la síntesis de hemoglobina; y 3) la anemia ferropénica (por deficiencia de hierro), que es el caso más grave y se caracteriza por la reducción de la síntesis de hemoglobina.

Según algunos cálculos, la deficiencia de hierro y la anemia ferropénica afectan a más de 3 500 millones de seres humanos. A pesar de las divergencias de criterios que impiden precisar la verdadera magnitud del problema en el mundo, se ha reconocido que en países de menor desarrollo, uno de cada dos niños menores de cinco años y una de cada dos mujeres embarazadas presentan anemia por deficiencia de hierro. Por cada caso de anemia por deficiencia de hierro existen dos casos de deficiencia de hierro sin anemia (125-126).

La ferropenia es la causa más frecuente de anemia de etiología relacionada con un micronutriente en todo el mundo y afecta a cerca del 50% de las mujeres y los niños en los países en desarrollo y a cerca del 25% de los hombres (25). Existe una superposición geográfica significativa de las áreas del mundo donde se distribuyen la anemia ferropénica y el VIH pediátrico. Estas áreas incluyen África subsahariana y el Sudeste Asiático,

donde la administración de suplementos con hierro se realiza de forma habitual a los niños y a las embarazadas con anemia. Debido a esta alta prevalencia de anemia ferropénica, es probable que muchos niños infectados por el VIH también presenten ferropenia. Se ha descrito la contribución de la ferropenia a la anemia del VIH en los niños, pero la misma no se comprende completamente. En más del 50% de los niños con anemia infectados por el VIH se han encontrado ferropenia, depleción del hierro y eritropoyesis ferropénica. Este hallazgo se correlaciona positivamente con la gravedad de la enfermedad clínica y la supresión inmunológica. Generalmente el estado del hierro se determina al medir la concentración de hemoglobina y los índices de eritrocitos; por el examen microscópico de la morfología de los eritrocitos, la determinación de la ferritina en plasma, la transferrina y la capacidad total de transporte del hierro (CTTH); y directamente mediante los niveles del hierro. Distinguir la AEC de la anemia ferropénica como causa subyacente de anemia en el VIH puede ser difícil porque muchos de los marcadores directos y substitutos del estado del hierro se comportan de manera similar que los reactivos de la fase aguda y se pueden elevar en las enfermedades inflamatorias crónicas, incluso en presencia de ferropenia. Se han encontrado niveles elevados de ferritina y transferrina en los niños infectados por el VIH con ferropenia que presentan inmunosupresión y carga viral profunda y un estadio clínico avanzado de la enfermedad (11; 17). Por lo tanto, es lógico considerar la administración de ciclos suplementarios o terapéuticos con hierro en los niños infectados por el VIH. Actualmente no

hay guías para la prevención y el tratamiento de la anemia en las personas infectadas por el VIH, incluidos los niños (53).

Hay consideraciones hipotéticas razonables y experimentos in vitro que indican que el hierro excesivo puede tener efectos nocivos en las personas que viven con el VIH. Estos efectos incluyen el progreso acelerado al SIDA con un aumento de la carga viral y una reducción de los recuentos de CD4, un deterioro de las respuestas inmunitarias innatas y específicas, un aumento del estrés oxidativo y una reducción de las tasas de supervivencia (129-130). Estas pruebas se basan en gran parte en varios estudios observacionales en adultos infectados por el VIH de poblaciones con poca o ninguna ferropenia prevalente. El análisis de supervivencia no se ajustó para el estadio clínico inicial de la enfermedad, el grado de inmunosupresión y la carga viral de los sujetos individuales en cualquiera de estos informes y estudios. Por el contrario, otros estudios informan que la administración de suplementos con hierro a dosis baja no aumentó la carga de VIH-1. (131-135)

4. Metabolismo del hierro

El perfil férrico característico de la anemia de los procesos crónicos es una concentración de hierro sérico reducida, unido a una disminución moderada de la concentración de transferrina, y por lo tanto, de la capacidad total de fijación de hierro por la transferrina, que resultan en una saturación

de esta proteína subnormal, pero mayor que la que se observa en pacientes con anemia por deficiencia de hierro (135-136).

En pacientes con infecciones, la hipoferrremia se desarrolla tempranamente en el curso de la enfermedad, frecuentemente dentro de las primeras 24 horas, y se observa aún en enfermedades febriles agudas (137-138). La disminución en los niveles de transferrina ocurre más lentamente que la disminución de los niveles de hierro sérico, probablemente debido a la mayor vida media de la transferrina (8 a 10 días) (139) que la del hierro (90 minutos), y producto de sus funciones metabólicas diferentes.

Si la infección es de corta duración, el hierro sérico retorna a la normalidad y la anemia no se desarrolla; por su parte, en enfermedades prolongadas, el hierro sérico permanece bajo tanto como dure la actividad de la enfermedad. Cuando el desorden desaparece, la anemia es corregida antes que el nivel de hierro sérico retorne a la normalidad. El grado de hipoferrremia está relacionado con la severidad de la enfermedad de base (140).

Las mediciones de ferritina son probablemente el mejor indicador bioquímico del estado del hierro en el sistema reticuloendotelial, y resulta una investigación muy útil en la valoración de las reservas medulares del hierro en pacientes con concentraciones bajas del mineral en suero (136; 140).

En estado basal, la concentración de ferritina sérica está directamente relacionada con los depósitos de hierro. La disminución de la ferritina evidencia una disminución de las reservas y esto no ocurre en otras

condiciones (20). Sin embargo, tanto el hierro sérico como la ferritina son considerados reactantes de fase aguda y durante la inflamación, la fiebre, la infección y los procesos neoplásicos suelen variar, condiciones en las cuales se encuentran valores más elevados de ferritina que en estado normal. En tales situaciones, la determinación de ferritina puede ser normal, aun cuando los depósitos estén agotados, lo que puede enmascarar la existencia de una verdadera deficiencia de hierro (135; 141-142).

5. Rasgos clínicos y de laboratorio de la Anemia

Como consecuencia de la asociación con otras enfermedades, las manifestaciones clínicas de la anemia varían ampliamente y, por lo general, los signos y síntomas de la enfermedad de base enmascaran aquellos propios de la anemia. Solo en ocasiones la reducción de los niveles de hemoglobina provee la primera evidencia de la existencia de la condición primaria. Típicamente la anemia se desarrolla durante los 2 primeros meses de enfermedad y después no progresa, y en general, se describe como normocítica normocrómica, aunque muchos pacientes presentan eritrocitos hipocrómicos (CHCM < 310 g/L) y entre el 20 y el 50% tienen hematíes microcíticos (VCM < 80 fL).⁸ Habitualmente el hematocrito se mantiene entre 025 y 040, aunque se han observado valores menores entre el 20 y 30% de los pacientes (136; 143).

Existe una correlación directa entre el grado de anemia y la severidad de la enfermedad de base, por ejemplo, las infecciones acompañadas por una fiebre pronunciada, escalofríos y supuración están asociados con una anemia más severa que aquellas con manifestaciones sistémicas menores, mientras que en heridas infectadas el grado de anemia está relacionado con el número de microorganismos presentes. Asimismo, se ha observado correlación entre la severidad de la anemia y la actividad de la artritis reumatoide. En pacientes con enfermedades malignas la anemia es más severa cuando las metástasis están diseminadas que cuando la enfermedad está localizada, sin embargo, el desarrollo de la anemia no requiere una invasión neoplásica de la médula ósea. Generalmente los reticulocitos son normales o reducidos en número, sin embargo, en raras ocasiones pueden estar también ligeramente aumentados. Los cambios en el recuento de leucocitos y plaquetas no son consistentes, y dependen exclusivamente de la enfermedad de base (144-147).

5.1 Hemograma Completo: VCM, CHCM, HCM y hematocrito

5.1.1 El Volumen Corpuscular Medio (VCM):

El tamaño de los glóbulos rojos no es uniforme: el VCM es un índice sanguíneo que permite medir el tamaño promedio de los glóbulos rojos. Un resultado normal indica un índice de 80 a 95 μm^3 . El **VCM** es un parámetro usado en el estudio de la sangre (Biometría Hemática). Es la media del volumen individual de los eritrocitos (glóbulos rojos). $VCM = (Hct / RBC) * 10,$

donde Hct es el hematocrito, en porcentaje y RBC es el conteo de eritrocitos, expresado en millones de células por microlitro. El volumen corpuscular medio es calculado de la siguiente manera:

$VCM = (Hct / RBC) * 10$, donde Hct es el hematocrito, en porcentaje y RBC es el conteo de eritrocitos, expresado en millones de células por microlitro.

Un índice menor de 80 μ^3 advierte de una microcitosis la cual consiste en una disminución del tamaño de los glóbulos rojos. La microcitosis se observa en casos de anemias crónicas provocadas por una insuficiencia de hierro. Un índice mayor de 95 μ^3 advierte una macrocitosis la cual consiste en un aumento del volumen de los glóbulos rojos. La macrocitosis se observa en casos de insuficiencia de vitamina B₁₂ y de ácido fólico y también en casos de alcoholismo crónico (148-150).

5.1.2 La Hemoglobina Corpuscular Media (índice CHCM)

El índice CHCM (Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media) indica la cantidad de hemoglobina contenida en 100 ml de glóbulos rojos. El valor normal del índice CHCM varía entre 28 y 32g/100 ml.

5.1.3 El índice HCM

El Contenido Corpuscular Medio de Hemoglobina (HCM) indica la cantidad promedio de hemoglobina contenida en 1 glóbulo rojo. El valor normal del índice HCM varía entre 30 y 35 picogramos/ glóbulo rojo.

5.1.4 Hematocrito

El hematocrito es un porcentaje que expresa la proporción entre las células sanguíneas (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas) y el plasma. Es la medición del volumen que ocupan los glóbulos rojos en relación con el volumen total de la sangre.

Valor promedio del hematocrito

En el hombre: entre 40% y 52%

En la mujer: entre 36% y 47%

(151-152).

5.2 LA ERITROPOYESIS

Es importante señalar, información referente a la Eritropoyesis, toda vez que es este proceso el responsable de la producción de eritrocitos.

La **eritropoyesis** es el proceso que se corresponde a la generación de los eritrocitos o hematíes. Este proceso en los seres humanos ocurre en diferentes lugares dependiendo de la edad de la persona.

Durante las primeras semanas de la vida intrauterina la eritropoyesis se da en el saco vitelino. Posteriormente, en el segundo trimestre de gestación la eritropoyesis se traslada al hígado y en la vida extrauterina, este proceso ocurre en la médula ósea, principalmente de los huesos largos. Hacia los 20 años los huesos largos se llenan de grasa y la eritropoyesis se llevará a cabo

en huesos membranosos como las vértebras, el esternón, las costillas y los ilíacos.

El proceso se inicia con una célula madre que genera una célula diferenciada para producir eritrocitos que mediante diferentes mecanismos enzimáticos llega a la formación de reticulocitos, los cuales tres días después se transforman en hematíes maduros. La vida media de un eritrocito es de 120 días (153).

5.3 Clasificación de la Anemia

5.3.1 Según su origen

- **Hiporregenerativas (arregenerativas, centrales).**

Cuando la cifra de reticulocitos corregida es $< 2\%$. Son las anemias que tienen su origen en la médula ósea, es decir, la médula es incapaz de producir un número adecuado de hematíes para cubrir las necesidades de oxígeno tisular.

- **Hiperregenerativas (periféricas).**

La cifra de reticulocitos es $> 2\%$. En estos casos la médula trata de compensar la pérdida hemática, aumentando o acelerando la producción de hematíes. Aparece, por ejemplo cuando se producen grandes pérdidas hemáticas por hemorragia o hemólisis.

5.4 Según la Morfología de los Hematíes

- Microcíticas. Con VCM < 80 fL, suelen presentar una síntesis anormal de Hb.
- Macroscíticas. Cuando el VCM > 98fL. Se deben a déficit de la vitamina B₁₂ y/o de ácido fólico.
- Normocíticas. Suceden cuando ocurre un fallo primario de la médula ósea (anemias hiporregenerativas) o bien un fallo secundario.

<u>Anemia macrocítica</u> (VCM > 100)	<u>Anemia normocítica</u> (80 < VCM < 100)	<u>Anemia microcítica</u> (VCM < 80)
--	---	---

5.5 Anemias Hemolíticas

Congénitas: La más frecuente es la esferocitosis hereditaria, que es una anemia crónica de herencia autosómica dominante con una morfología eritrocítica esférica, en la cual hay una hemólisis extravascular.

Adquiridas: Son anemias hemolíticas de mecanismo autoinmune, presencia de anticuerpos sobre la membrana del eritrocito que son los responsables de su destrucción prematura (155).

La forma normal de células rojas de la sangre es importante para su función. La anemia hemolítica es un tipo de anemia en la que los glóbulos rojos son disfuncionales por efecto de la hemólisis. Esto podría suceder debido a una variedad de razones. Algunas formas de anemia hemolítica

pueden ser hereditarias, con la destrucción constante y rápida reproducción de las células rojas de la sangre (como en la esferocitosis hereditaria, eliptocitosis hereditaria, y la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o deficiencia G6GD). Este tipo de destrucción, también puede suceder en los glóbulos rojos normales en ciertas condiciones como valvulopatías, y por ciertos medicamentos que alteran la estructura de los glóbulos rojos (155).

5.6 Anemias mediadas por trastornos en la producción de glóbulos rojos

- Endocrinopatías
- Proceso inflamatorio crónico
- Fallo renal crónico
- Anemia aplásica

5.7 Eritropoyesis inefectiva:

- Defecto en la síntesis de ácidos nucleicos: deficiencia de ácido fólico y cobalamina (anemia con macrocitosis: los reticulocitos no se dividen y de ahí el aumento de tamaño de los eritrocitos).
- Defecto en la síntesis del grupo hemo: anemia microcítica por déficit de hierro y anemia sideroblástica
- Defecto en la síntesis de las globinas: talasemia beta y anemia drepanocítica

5.8 Anemias por pérdida de sangre

- Pérdidas agudas (repentinas).
- Pérdidas crónicas (hemofiliias, lesiones gastrointestinales, trastornos de la menstruación, etc.).
- Anemias hemolíticas Talasemia alfa.
- Anemia drepanocítica o de células falciformes.
- Esferocitosis hereditaria.
- Anemia por déficit de la enzima G6PD.
- Anemia por hemoglobinopatías.
- Anemia por infecciones (paludismo).
- Anemia por agresiones mecánicas (anemia microangiopática, coagulación intravascular diseminada, púrpuras trombocitopénicas, etc.).
- Anemias autoinmunes (anemia perniciosa, anemia paroxística nocturna, anemia inmuno hemolítica) (153).

6. Síntomas de la Anemia

La anemia produce en el organismo una serie de trastornos de tipo general que no coinciden con una enfermedad concreta y que se podrían resumir de la siguiente manera:

Síntomas generales:

Cansancio. Disminución del deseo sexual. Manifestaciones cardio - circulatorias. Palpitaciones. Fatiga tras el esfuerzo. Tensión baja. Inflamación en los tobillos. Manifestaciones neurológicas. Dolor de cabeza. Mareo, vértigo. Somnolencia, confusión, irritabilidad. Ruidos en los oídos.

Manifestaciones en la piel. Palidez Fragilidad en las uñas. Caída del cabello. En casos graves y / o agudos. Piel fría y húmeda. Disminución del volumen de orina. Dolor en el pecho. Otros síntomas y signos específicos según el tipo de anemia y / o factor causal.

La mayoría de los síntomas de la anemia se presentan como consecuencia de la disminución de oxígeno en las células o "hipoxia". Dado que los glóbulos rojos, a través de la hemoglobina, transportan oxígeno, la disminución en la producción o cantidad de estas células produce "hipoxia". Muchos de los síntomas no se presentan si la anemia es leve, debido a que generalmente el cuerpo puede compensar los cambios graduales en la hemoglobina.

A continuación, se enumeran los síntomas más comunes de la anemia. Sin embargo, cada niño puede experimentarlos en forma diferente. Los síntomas pueden incluir, entre otros, los siguientes:

- Palidez anormal o pérdida de color en la piel
- Aceleración de la frecuencia cardíaca (taquicardia)
- Dificultad respiratoria (disnea)
- Falta de energía, o cansancio injustificado (fatiga)
- Mareos o vértigo, especialmente cuando se está de pie

- Dolores de cabeza
- Irritabilidad
- Ciclos menstruales irregulares
- Ausencia o retraso de la menstruación (amenorrea)
- Ulceraciones en la lengua
- Ictericia o color amarillento de la piel, los ojos y la boca
- Esplenomegalia y hepatomegalia)
- Retraso o retardo del crecimiento y el desarrollo
- Cicatrización lenta de heridas y tejidos

7. DIAGNÓSTICO DE ANEMIA EN NIÑOS

El frotis de sangre es muy útil en el diagnóstico de anemia, ya que mediante su estudio se puede establecer si la anemia es hipocrómica, microcítica, normocítica, macrocítica o muestra especificidad morfológica. También se pueden detectar anomalías morfológicas sugestivas de trastornos de la membrana celular de (por ejemplo, esferocitos, estomatocitosis o eliptocitosis) o hemoglobinopatías (por ejemplo, enfermedad de células falciformes, (talasemia).

El volumen corpuscular medio (VCM) confirma los hallazgos de la tinción con referencia con el tamaño de glóbulos rojos, por ejemplo, microcítica (70 fl), macrocítica (0.85 fl) o normocítica (72-79 fl).

Los niños con cardiopatía congénita cianótica, insuficiencia respiratoria, derivaciones arteriovenosas pulmonares o hemoglobinopatías que alteran la afinidad por el oxígeno pueden ser funcionalmente anémicos.

El VCM y el recuento de reticulocitos son útiles en el diagnóstico diferencial de la anemia. Un recuento de reticulocitos elevado sugiere la pérdida crónica de sangre o hemólisis, un recuento normal o deprimido sugiere deterioro de los glóbulos rojos, y un preciso reflejo de la eritropoyesis. En los pacientes con hemorragia o hemólisis, el índice de reticulocitos debe ser ajustado para obtener el índice el cual debe ser al menos del 3%, mientras que en los pacientes con anemia debido a la disminución en la producción de glóbulos rojos, el índice de reticulocitos es menos del 3% y con frecuencia menos de 1,5%.

En casos más rebeldes de la anemia, el examen de la médula ósea puede estar indicado (24).

Se puede sospechar que el niño padece anemia a partir de los datos generales obtenidos de los antecedentes médicos y el examen físico completos, y de signos como cansancio injustificado, palidez en la piel o los labios o taquicardia. Generalmente, la anemia se detecta durante un examen médico y de laboratorio.

Además del examen físico y los antecedentes médicos completos, los procedimientos para diagnosticar la anemia incluyen:

- Análisis de sangre adicionales

- Biopsia por aspiración y por punción de la médula ósea con la finalidad extraer una pequeña cantidad de líquido de la médula ósea, y o de tejido sólido de la misma (biopsia por punción), generalmente de los huesos de la cadera, para estudiar la cantidad, tamaño y madurez de los glóbulos y, o de las células anormales.

Cuadro N° 5. Valores de hemoglobina en la infancia

Edad	Hb g/dl Promedio \pm 2 DE	Criterio diagnóstico de anemia ($>$ 2DE) Hb/dl
RN	17 \pm 2	< 15
2 m - 3 m	11 \pm 1,5	< 9,5
Prematuro	9 \pm 2	< 7,0
5 m - 2 años	12,5 \pm 1,5	< 11,0
Preescolar	12,5 \pm 1,5	< 11,0
Escolar 5 - 9 años	13 \pm 1,5	< 11,5
Escolar 9 -12 años	13,5 \pm 1,5	< 12,0
Id. 12 - 14 años	14,0 \pm 1,5	< 12,5

Tomado de: 155. <http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/manualped/interprethemog.html> Revisado el 10-12-11

8. Tratamiento para la anemia

El tratamiento específico para la anemia será determinado por el médico tratante basándose en lo siguiente:

- La edad del niño, su estado general de salud y sus antecedentes médicos.
- La gravedad de la anemia.
- El tipo de anemia.
- La causa de la anemia.
- La tolerancia del paciente a determinados medicamentos, procedimientos o tratamientos.
- Las expectativas para la evolución de la anemia.

La anemia puede ser difícil de tratar, y el tratamiento puede incluir:

- Suplementos de vitaminas y minerales.
- Cambios en la dieta del paciente.
- Medicamentos o interrupción de la administración de los medicamentos causales.
- Tratamiento del trastorno causal.
- Cirugía para extirpar el bazo (si se trata de anemia hemolítica).
- Transfusiones de sangre, si fuera necesario (para reemplazar pérdidas de sangre importantes).

- Antibióticos (si el agente causal es una infección).
- Trasplante de médula ósea (para la anemia aplásica) (156).

La problemática que enfrentamos en cuanto a la deficiencia de hierro, podrían sintetizarse en los siguientes puntos:

- La carencia de hierro es la deficiencia nutricional prevalente en todo el mundo.
- Los grupos de mayor prevalencia son los niños menores de 2 años y las embarazadas.
- La anemia por deficiencia de hierro tiene consecuencias funcionales adversas que comprometen el desarrollo intelectual de los niños, el sistema inmunitario, la capacidad de trabajo muscular, y representan riesgos ciertos durante el embarazo y el parto. (156-157).

9. Anemia en niños VIH/SIDA

La anemia en individuos VIH positivos es un importante factor predictor de progresión a sida, y en pacientes con sida es un factor predictor de supervivencia; así, Ellaurie et al (9), observaron en niños con sida, que en el 91% de los pacientes con hematocritos menores del 25% el curso de la enfermedad era rápidamente fatal. La infección por el VIH también afecta a otras series hematopoyéticas causando citopenia. La anemia y la

neutropenia aparecen frecuentemente asociadas, pero la trombocitopenia tiende a presentarse como una alteración aislada. Encontraron que el 88% de los sujetos neutropénicos presentaban anemia simultáneamente y el 69% de los pacientes con anemia también tenían neutropenia; sin embargo, la trombopenia se acompaña de anemia en menos del 50% de los casos y de neutropenia en sólo un tercio de los pacientes (11). Muchas son las causas que pueden producir anemia en estos pacientes (7-11). (Tabla 1).

10. Mecanismo de producción de la anemia

Producción de eritropoyetina disminuida: La eritropoyetina es una hormona glucoproteica que se sintetiza principalmente en el riñón (34-35) y que actúa sobre los progenitores de la serie eritroide tempranos y tardíos **de la médula ósea induciendo su proliferación y maduración** (36, 37). En la anemia, las concentraciones de eritropoyetina guardan relación inversa con la concentración de hemoglobina en sangre. A igual concentración de hemoglobina, los valores de eritropoyetina son más bajos en la anemia de tipo inflamatorio que en la ferropénica (38). En los pacientes con anemia secundaria a infección por el VIH ocurre lo mismo que en la anemia de tipo inflamatorio, es decir, presentan cifras de eritropoyetina que son inapropiadamente bajas para la concentración de hemoglobina, comparadas con las que aparecen en la anemia ferropénica (39). Wang et al (40), en

Tabla 1. Causas de anemia en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

➤ Infección de la MO por el VIH	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución en la producción de EPO. • Infección de las células progenitoras y de la estroma. • Factores inhibidores.
➤ Anemia hemolítica	<ul style="list-style-type: none"> • Destrucción inmune de los hematíes • Microangiopatía trombótica • Síndrome de hemofagocitosis
➤ Déficit de vitamina B ₁₂	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la secreción de FI • Enteropatía por infección por el VIH • Infecciones intestinales
➤ Déficit de ácido fólico	<ul style="list-style-type: none"> • Enteropatía por infección por el VIH • Infecciones intestinales • Fármacos: cotrimoxazol, pirimetamina
➤ Déficit de hierro	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución del aporte dietético • Reducción de la absorción intestinal • Hemorragias
➤ Fármacos	<ul style="list-style-type: none"> • Zidovudina, ddC, d4T, ribavirina, foscarnet, ácido retinoico, y otros
➤ Infecciones de la MO	<ul style="list-style-type: none"> • Citomegalovirus, parvovirus B19, <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>, <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, <i>Pneumocystis carinii</i>, <i>Histoplasma capsulatum</i>, <i>Cryptococcus neoformans</i> y <i>Leishmania donovani</i>

EPO: Eritropoyetina; FI: Factor Intrínseco; MO: Médula Ósea.

Tomado de Moreno G, Marta. Etiopatogenia de la anemia asociada a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. MEDICINA CLÍNICA. VOL. 110. NÚM. 13. 199

estudios con cultivos celulares, comprobaron que las células infectadas con el VIH-1 tienen una producción de eritropoyetina disminuida, tanto la basal como la inducida por hipoxia; sin embargo, las concentraciones de eritropoyetina de ARN mensajero (ARNm) no están disminuidas, lo que indica un probable efecto postranscripcional del VIH sobre la síntesis de eritropoyetina. Varias citocinas que están aumentadas en la infección por el VIH, como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina 1 (IL-1), actúan inhibiendo la síntesis de eritropoyetina.

11. Acción del VIH sobre las células progenitoras eritroides.

El VIH-1, o incluso solamente la glucoproteína gp120, añadido a cultivos celulares de células progenitoras hemopoyéticas CD34+, produce una disminución del crecimiento celular⁴¹⁻⁴³. Varios autores, en estudios in vitro con células progenitoras, procedentes de pacientes infectados por el VIH, han observado una disminución en la formación de progenitores eritroides: CFU-GEMM (colony forming unit granulocyte erythrocyte macrophage megakaryocyte), BFU-E y CFU-E⁴⁴⁻⁴⁸. Ganser et al (49), en la médula ósea de individuos con sida y SNS, observaron que la disminución en el número de CFU-GEMM y CFU-E se correlacionaba inversamente con la cantidad de CD4 circulantes y el cociente CD4/CD8.

También se ha observado una reducción en la capacidad de crecimiento de las BFU-E periféricas (47, 50). Pero otros autores, en

pacientes infectados por el VIH, han encontrado una capacidad proliferativa de los progenitores eritroides normal (51-53). Cen et al (54) comprobaron que unas cepas de VIH (ICR-3) inducían defectos en la habilidad para formar colonias hemopoyéticas, pero otras (LAV y NL4-3) no. Además de las alteraciones en la proliferación celular, los progenitores hemopoyéticos, de pacientes infectados por VIH, presentan un aumento de muerte celular programada (apoptosis) (55-56). Estas alteraciones en las células progenitoras, el VIH las lleva a cabo bien infectándolas directamente, o bien indirectamente mediante la infección de las células de la estroma medular. El 25-65% de las células CD34+ de la médula ósea posee receptores CD4 en su superficie (aunque a una baja densidad), y parece que los progenitores eritroides presentan una expresión más baja de antígeno CD4 que los progenitores granulocito/macrófago y megacariocíticos (57). A través de estos receptores CD4 el VIH podría infectar estas células, ya que se une específicamente a ellos por la gp120. Sin embargo, la infección de las células progenitoras de la médula ósea es infrecuente, y en la mayoría de los pacientes no se ha podido detectar ADN del VIH en ellas (45; 47; 51-52; 58-60), aunque en algunos casos sí se ha detectado (61-62). Otros autores han encontrado actividad de transcriptasa reversa en el sobrenadante de cultivos prolongados de células CD34+ altamente purificadas expuestas al VIH, partículas de VIH visibles al microscopio electrónico (63) y VIH ARNm en el interior de estas células (64). Por tanto, la infección de las células progenitoras no es frecuente y parece que en la patogenia de las

alteraciones hematológicas desempeña un papel más importante la infección de las células del es de los monocitos y macrófagos (66-72), aunque también de las células T inmaduras (73) y de los fibroblastos medulares (74). Estas células son las encargadas y otras inhibiendo la hemopoyesis, aunque cuando las células están infectadas por el VIH la producción de estas citocinas se ve alterada, lo que conduce a una disminución en la proliferación de las células progenitoras y, como consecuencia, a la aparición de citopenias en la sangre periférica (10; 74).

En muchos estudios in vitro se ha demostrado que cuando se utilizan células del estroma infectadas por el VIH se produce una importante disminución de la capacidad de estas células para mantener en los cultivos a los progenitores hemopoyéticos (45-46; 75-77).

12. Factores inhibidores solubles.

En el suero de los pacientes VIH positivos existen sustancias que inhiben la eritropoyesis, ya que la adicción de suero de pacientes seropositivos, a cultivos de células progenitoras eritroides, produce un efecto inhibitor de su crecimiento (78). La fracción de inmunoglobulinas, aislada del suero de pacientes con sida, inhibe la formación de la BFU-E en cultivos; por tanto, los anticuerpos anti-VIH están implicados en la supresión de la producción de progenitores eritropoyéticos (2). La infección de cultivos celulares de progenitores hemopoyéticos con el VIH produce una sustancia

soluble, inhibidora de la eritropoyesis, que se ha detectado en el sobrenadante de los cultivos (79-80). Muchas citocinas que actúan sobre la eritropoyesis ven alterada su producción en el curso de la infección por VIH:

- a) La IL-1. El VIH induce la secreción de IL-1 en los macrófagos (81) y esta producción aumentada de IL-182 estimula la secreción de TNF-a y otras citocinas inhibidoras de la hemopoyesis (83).
- b) La IL-2. La proteína «tat» del VIH produce un aumento en la secreción de IL-2 por las células T activadas⁸⁴. La IL-2 inhibe la hemopoyesis indirectamente induciendo la secreción de IFN-g. La producción de IL-2 es inducida por la IL-1 y el TNF-a (85).
- c) La IL-4. En los pacientes infectados por el VIH inhibe la proliferación de los progenitores eritroides (86).
- d) Los IFN. Las concentraciones de IFN-a están frecuentemente elevadas en pacientes infectados por el VIH⁸⁷. El IFN-a y el IFN-g inhiben el crecimiento de la CFU-GEMM y de la BFU-E (88).
- e) El TNF-a también puede estar elevado en estos pacientes (87; 89-90) y su concentración tiene una fuerte correlación negativa con las cifras de hemoglobina (91). El TNF-a produce inhibición en el crecimiento de la CFU-GENN y de la BFUE⁸⁶, (92-94).
- f) El TGF-b (transforming growth factor-beta). La concentración de TGB-b está aumentada en la infección por VIH y se incrementa a medida que

progresar la enfermedad (95-96). Es un inhibidor del crecimiento de la CFU-GEMM y de la CFUE (92; 97).

- g) SCF (colony stem cell factor) o c-kit ligand. Los pacientes infectados por el VIH en los estadios B y C de la clasificación de los Centros para el Control de Enfermedades de Atlanta (CDC) presentan una concentración disminuida de SCF (98). Esta sustancia estimula el crecimiento de los progenitores hemopoyéticos tempranos de la mayoría de las líneas hemopoyéticas y también decrece la sensibilidad de la BFU-E a la inhibición de la zidovudina (99).

En las células sanguíneas de pacientes infectados por el VIH existe una elevada actividad de la enzima hemooxigenasaca causante de una disminución de la concentración intracelular de hemo. Dicha concentración es una de las señales que actúa sobre la compleja red de factores de crecimiento hemopoyético que regulan la maduración y proliferación de los precursores sanguíneos y, por tanto, puede producir una alteración en la eritropoyesis. (28; 158-177; 188; 190-197).

13. Tratamiento para la Anemia en niños VIH/SIDA

Siendo el trastorno hematológico más prevalente asociado con el VIH en los niños (aparte de la linfocitopenia CD4) la anemia, resulta importante conocer que su relación con el VIH se debe a mecanismos que incluyen el

efecto inhibitorio directo del VIH sobre los precursores de los eritrocito, así como la existencia de otras infecciones localmente prevalentes u oportunistas como la deficiencia de micronutrientes, y los fármacos administrados para el VIH y otras enfermedades concurrentes. La ferropenia es la causa más frecuente de anemia nutricional a nivel global. Hay una superposición geográfica significativa de las áreas del mundo donde se distribuyen la anemia ferropénica y el VIH pediátrico. Debido a la alta prevalencia de anemia ferropénica, es probable que muchos niños infectados por VIH también presenten ferropenia. La contribución de la ferropenia a la anemia en los niños infectados por VIH se ha descrito pero no se comprende completamente. Actualmente, en la mayoría de los países en desarrollo que soportan la mayor carga de las infecciones pediátricas por el VIH a nivel mundial, la administración de suplementos con hierro para los neonatos y los niños con anemia se practica de forma habitual sin efectos obvios.

Actualmente la administración de suplementos con hierro se realiza de forma habitual a los niños con anemia en la mayoría de los países en desarrollo, donde también hay tasas altas de infección por el VIH y no se han observado efectos adversos obvios. Sin embargo, hay informes de un efecto nocivo de la administración de suplementos con hierro durante las infecciones en curso. (198; 85)

La eritropoyetina (EPO), de naturaleza glucoproteica, es la reguladora principal de la producción de eritrocitos. También, estimula la síntesis de la hemoglobina (66-67). Los pacientes con infección por VIH pueden tener

concentraciones peligrosamente bajas de eritropoyetina. Se postuló que las citocinas pro inflamatorias quizá reduzcan la síntesis de eritropoyetina renal. También, se planteó la hipótesis de que la zidovudina puede disminuir la expresión de receptores de la eritropoyetina y la función de las células hematopoyéticas eritroides (68). Se registraron autoanticuerpos circulantes para la eritropoyetina asociada con la anemia del VIH-1 (69). Por estos motivos, se utilizó la eritropoyetina para tratar la anemia en pacientes con infección por VIH. En 1991, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó la eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) para tratar la anemia en pacientes con SIDA. En 1990, Fischl y colegas informaron el primer ensayo clínico con eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO). Estos investigadores concluyeron que se observó la mejor respuesta en pacientes con niveles de eritropoyetina endógena inferiores a 500 UI por litro al inicio del estudio, pero no en pacientes con niveles superiores a 500 UI por litro (70). En 1992, Henry informó la misma conclusión en un resumen de cuatro ensayos clínicos, que incluyó el ensayo de Fischl (71). En 1993, Phair presentó los resultados de un ensayo clínico abierto de 1943 pacientes anémicos con SIDA, que demostraron que aumentó el hematocrito y disminuyeron los requerimientos de transfusión sanguínea (72). En 2001, Rendo informó un ensayo controlado aleatorio con eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) en niños con infección por VIH y anemia, que habían sido tratados con HAART, lo que demuestra que la eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) es eficaz para esta afección y estos

paciente). Sin embargo, aún quedan muchas preguntas importantes con respecto al efecto de la eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) en la supervivencia de pacientes anémicos con infección por VIH. (73; 199)

Aunque se han realizado varios ensayos de la administración de suplementos con hierro en los niños no infectados por el VIH, tampoco existe una revisión sistemática con una metodología estilo Cochrane. Hubo una revisión no Cochrane de la administración de suplementos con hierro oral en niños no infectados por el VIH con edades hasta los 59 meses que viven en países en desarrollo, para evaluar los beneficios y riesgos a la salud asociados. En dicha revisión de 26 ECA se consideraron una variedad de resultados primarios y hubo pruebas suficientes de beneficios en lo que se refiere a la función cognitiva, el desarrollo motor, la recuperación de la anemia y la prevención de la anemia. Las reservas de hierro y la anemia previas a la administración de suplementos parecieron actuar como modificadores del efecto. Las pruebas que apoyaron la función de los índices iniciales de hierro y la anemia fueron los beneficios claros posteriores a la administración de suplementos en los niños con ferropenia y anemia y los informes de los eventos adversos relacionados con la morbilidad debida al paludismo, así como el escaso aumento de peso en los niños sin deficiencia de hierro. La práctica actual de administración de suplementos con hierro a los adultos y niños infectados por el VIH se basa en estudios observacionales, especialmente los que informan el estado hematológico

inicial y los índices de almacenamiento del hierro en las personas infectadas por el VIH (12; 17; 22; 200).

Hay una necesidad urgente de realizar ECA de la administración de suplementos con hierro en los niños infectados por VIH, especialmente los residentes en zonas con paludismo y otras partes del mundo con una superposición significativa entre la prevalencia de anemia relacionada o no con el hierro, que proporcionen pruebas de alta calidad de la efectividad de esta intervención. Es fundamental que los estudios se realicen en ámbitos con cargas altas de infección pediátrica por el VIH/SIDA y ferropenia, así como de anemia ferropénica. En condiciones ideales, estos ensayos deben incluir a niños con edades desde la infancia hasta la adolescencia y niños que ya reciben HAART. También será importante que estos estudios realicen evaluaciones iniciales y seriadas de los índices de almacenamiento del hierro y de la hemoglobina, ya que es probable que los mismos sean modificadores del efecto. Los resultados de estos ensayos se deben ajustar según la clasificación clínica e inmunológica de la población estudiada en el momento del diagnóstico del VIH, así como para las cargas virales. Al mismo tiempo será importante obtener pruebas de revisiones no sesgadas de los ensayos de administración de suplementos con hierro en los niños no infectados por el VIH en zonas con paludismo y sin paludismo, para obtener algunos datos comparativos para una población normal de niños. La compleción de varias revisiones Cochrane en curso ayudará a obtener estas pruebas. Además de asegurar que las pruebas se obtengan a partir de contextos geográficos

variados, es importante que los ensayos tengan un poder estadístico adecuado para examinar los resultados clínicos relacionados que incluyen el crecimiento, el desarrollo mental y físico, los perfiles hematológicos, la sensibilidad a las infecciones y la facilidad de la administración de los suplementos, así como los resultados virológicos e inmunológicos (201-204).

Es importante destacar aspectos éticos y logísticos y preguntas clave que pueden surgir si estos ensayos se realizaran adecuadamente. Es posible argumentar que los niños infectados por el VIH con características clínicas o de laboratorio, o ambas, de ferropenia o anemia se deben tratar con prontitud, en vista de los beneficios de la administración de suplementos con hierro para el crecimiento mental y físico general, por lo que no se deben asignar al azar a un brazo placebo o ninguna administración de suplementos con hierro de un ensayo. Sin embargo, hasta que no existan pruebas no contradictorias a favor o en contra de un efecto perjudicial del hierro sobre los resultados virales e inmunológicos, especialmente en esta era del HAART, estará poco claro si la administración de suplementos con hierro se clasifica dentro de los ámbitos de los actos de daño o beneficio en los niños y adultos infectados por el VIH. Los informes de la resolución o la mejoría de la anemia en las personas infectadas por el VIH a las que se les administra HAART sin la administración adicional de suplementos complica los aspectos del diseño y la interpretación de los ensayos. Se conoce que la infección por el VIH se asocia con una respuesta inflamatoria crónica atribuida al virus y a las infecciones oportunistas que pueden estar presentes. La respuesta de la

fase aguda afecta la ferritina sérica y la concentración del receptor de transferrina en plasma (parámetros comunes para evaluar el estado del hierro en el cuerpo). Por lo tanto, se deben realizar mediciones iniciales y seriadas de otros reactivos de la fase aguda, como la proteína reactiva C y la alfa1-antiquimotripsina, y cuando éstos indiquen una respuesta en curso de la fase aguda, los datos de resultado se deben ajustar para la reacción de la fase aguda o incluso excluirse. Obviamente, lo anterior puede llevar a resultados sesgados o a un estudio con un poder estadístico inadecuado si estas posibilidades no se toman en consideración durante el diseño de los ensayos clínicos (205-206).

IX. ANTIRRETROVIRALES EN NIÑOS VIH/SIDA

El objetivo de la terapia antirretroviral (TAR) es aumentar la duración y calidad de vida del paciente infectado por el VIH. Desde la introducción de las terapias antirretrovirales combinadas, la tasa de mortalidad en adultos y en niños con infección por el VIH ha disminuido drásticamente. Sin embargo, ha sido la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) la que ha disminuido significativamente la morbi-mortalidad de la infección por el VIH y proporcionado beneficios clínicos a los pacientes infectados (1-6; 8).

En los últimos años se han producido grandes avances en la atención de los niños con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), sobre todo en el tratamiento antirretroviral, que se ha traducido en un aumento en la supervivencia y en la calidad de vida. El objetivo que se pretende con el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), consistente en la combinación de al menos tres fármacos potentes, es la máxima y más duradera supresión de la replicación viral, lo cual no siempre es posible, a pesar de lo cual existe una mejoría inmunológica y clínica franca. Persisten grandes obstáculos para conseguir y mantener una máxima supresión de la replicación viral a largo plazo, entre los que se destacan la dificultad de adherencia permanente, con regímenes complejos y la posible toxicidad de la medicación. Los efectos adversos del tratamiento son frecuentes, siendo preocupante la elevada prevalencia de complicaciones

metabólicas con unas consecuencias futuras desconocidas. Estas dificultades están motivando una tendencia actual para el inicio del tratamiento más conservadora, así como la implementación de estrategias con opciones terapéuticas simplificadas y con menor toxicidad (207).

En la actualidad, la mayoría de los niños en España recibe TARGA, y en torno a un 60% presentan carga viral plasmática indetectable (menor de 400 copias/ml de ARN de VIH), por lo que precisan tratamientos de rescate complejos en algunos casos. A pesar de la gran eficacia del TARGA, persisten grandes barreras para mantener una máxima supresión de la replicación viral, entre los que se destacan la dificultad de adherencia permanente, con pautas complejas y, con frecuencia, de sabor desagradable, con un elevado número de comprimidos o gran volumen de suspensión, la necesidad de apoyo psicosocial, sobre todo en adolescentes, y la posible toxicidad de la medicación (208-210) (Tabla No. 1).

1. Terapia Antirretroviral de gran Actividad (TARGA)

La TARGA ha sido capaz de suprimir de forma rápida y prolongada la replicación viral en niños infectados por el VIH además de producir un aumento en el número y el porcentaje de linfocitos TCD4+. Es importante tener en cuenta que en la mayoría de las ocasiones, es muy difícil asegurar una adhesión total a largo plazo a una terapia antirretroviral (TAR) que rompe

TABLA N° 2. Recomendaciones para el inicio de terapia antirretroviral en niños

A. Niño menor de 1 año

1. *Siempre iniciar terapia antirretroviral en cualquiera de las siguientes circunstancias:*

Categoría clínica C

Porcentaje de CD4 20%

Descenso rápido (independientemente de su valor)

Carga viral plasmática persistentemente elevada (6 log₁₀)

2. *Considerar el inicio de la terapia antirretroviral en cualquier niño a esta edad, independientemente de la situación clínica o inmunológica*

B. Niño mayor de 1 año

1. *Siempre iniciar terapia antirretroviral cuando:*

Categoría clínica C o

Categoría inmunológica 3 (CD4 15 %)

2. *Considerar el inicio de la terapia antirretroviral cuando:*

Categoría clínica B o

Linfocitos CD4 menor del 20 % o

Carga viral plasmática elevada (5 log₁₀)

3. *Diferir la terapia antirretroviral cuando:*

Categoría clínica N o A, y

Linfocitos CD4 por encima del 20% y Carga viral baja (5 log₁₀ en mayores de 1 año) (207).

el estilo de vida del paciente y que además puede causar efectos secundarios tóxicos. (211-214).

Las reacciones adversas a drogas (RADs) en pacientes bajo TARGA. Entre estas, la lipodistrofia (aumento o reducción anormal en la grasa del cuerpo) y los altos niveles de lípidos (triglicéridos o colesterol) son los más frecuentes. Además, se ha comprobado que el control de la carga viral (CV) es altamente dependiente de la adherencia al tratamiento antirretroviral (TAR). El incumplimiento del TAR puede favorecer la aparición de mutaciones que confieran resistencias a los fármacos antirretrovirales existentes, pudiendo pesar más que los beneficios clínicos potenciales. Los factores asociados con el mantenimiento de la supresión de la CV y evolución de las células T CD4+ durante un largo periodo de tiempo en niños VIH en TARGA no son bien conocidos porque la mayoría de los estudios son con grupos pequeños, de duración corta y en ensayos clínicos controlados. La recuperación de las células T CD4+ a pesar del fallo virológico ha sido referida como una respuesta discordante que también ha sido observada en niños VIH. La infección por el VIH en niños presenta características distintas a los adultos y es posible que esta respuesta discordante sea más potente en niños VIH que en adultos debido a que los niños tienen un sistema inmune con mayor capacidad de recuperación, tal como nosotros ya hemos comprobado previamente (215-223).

En general, el TAR de los niños infectados por el VIH ha seguido las directrices marcadas para los adultos, pero la farmacocinética y la

farmacodinámica varían con la edad y las dosis establecidas para alguno de ellos han resultado ser subóptimas en la práctica clínica. Por eso algunos tratamientos fracasan al no alcanzarse las concentraciones mínimas de fármaco para inhibir la replicación del VIH. El bajo cumplimiento a la TAR origina concentraciones subóptimas de los fármacos antirretrovirales en los tejidos y por consiguiente dar origen a fallo virológico. El hecho de permitir la replicación del VIH-1 por fallo en la TARGA va a tener consecuencias graves en la generación de cuasi especies resistentes a los fármacos empleados. Si la replicación viral no se suprime completamente, la rápida tasa de replicación viral junto con la alta tasa de mutaciones, incrementará la probabilidad de aparición de cepas mutantes resistentes a los fármacos antirretrovirales con los que está en contacto el virus, ocasionado a corto-medio plazo un fracaso de la TAR. Sin embargo, en los últimos años han aparecido algunos inhibidores de proteasas como el lopinavir que necesita un número alto de mutaciones en el gen de la proteasa para perder efectividad en el control de la CV. Sin embargo, por ahora no se ha encontrado una mutación específica que se asocie a un fallo virológico a lopinavir. Esto puede ser debido al corto periodo de seguimiento que tienen los niños VIH con este tratamiento (219; 224-231).

Las células con infección latente que poseen provirus constituyen un importante reservorio viral, lo cual supone una importante barrera en el control de la infección y la erradicación del VIH (37). Durante estos últimos años, el debate sobre si la TARGA era capaz de disminuir el provirus

integrado ha sido intenso. Las técnicas de laboratorio para determinar este provirus integrado solo son capaces de valorar los niveles de DNA del VIH en el interior de la célula (integrado integrado y no integrado). De ahí que se hallan obtenidos datos contradictorios. Además, es conocido que el provirus integrado en las células de memoria en reposo puede activarse y generar partículas virales cuando esta célula se activa. De esta forma también podría contribuir a la aparición de un fallo virológico a la TARGA y aparición de cepas resistentes. Teniendo en cuenta estas consideraciones, la determinación de la carga de DNA en niños VIH seguidos durante un largo periodo de tiempo puede aportar información valiosa como factor predictivo de progresión de la infección y de respuesta al tratamiento (232-236).

Desde 1997, la pauta de elección para el cuidado de la infección por VIH ha sido la TARGA, pero ésta estrategia terapéutica es la más costosa. Estudios realizados en Estados Unidos han documentado un gasto de 10000-13000 \$US por año de vida salvada. La razón para esta proporción de coste-efectividad favorable es la disminución en las complicaciones oportunistas y hospitalizaciones asociadas con el uso eficaz de la TARGA. Se desconoce si este beneficio inicial se mantendrá durante más tiempo ya que otras complicaciones asociadas a la TARGA como los efectos secundarios de los fármacos antirretrovirales pueden aumentar el costo del cuidado de los pacientes VIH, o la aparición de resistencia a los fármacos pueden limitar este balance coste eficacia favorable (237)

En la ausencia de intervenciones, el 20% de los niños nacidos de mujeres infectadas por el VIH adquieren la infección de su madre. Las nuevas estrategias de tratamiento antirretroviral en las madres gestantes VIH+ junto con otras intervenciones pueden reducir el riesgo de transmisión al 5% o menos. Esta disminución de la transmisión vertical también supone un ahorro importante de recursos económicos y un balance coste eficacia favorable. Sin embargo, la masiva afluencia de inmigrantes que se ha registrado en Europa en los últimos años ha podido traer consigo cambios en los patrones epidemiológicos y en las tasas de transmisión de la infección VIH, mucho mayores en los países de origen (238-241).

La terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) es el régimen utilizado en los pacientes con VIH/SIDA, con el que se espera se logre reducir la carga viral a niveles indetectables por el mayor tiempo posible. Este régimen consta de por lo menos tres drogas antirretrovirales.

Las drogas antirretrovirales se distribuyen en 5 clases, de acuerdo al mecanismo de acción de las drogas. La terapia antirretroviral altamente efectiva generalmente debe incluir la combinación de 2 o más de estas clases. Además, cada grupo de drogas comparten características y efectos colaterales similares como veremos a continuación:

1.1 Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR):

La transcriptasa reversa es una enzima del VIH, que al ser inhibida por esta droga, no cumple su función y esto hace más lenta o impide la replicación del virus dentro de las células infectadas. En este grupo se incluyen: zidovudina (AZT), lamivudina (3TC), estavudina (d4T), didanosido (ddl), entre otros. Esta clase de drogas comparte las siguientes características:

- Se pueden tomar antes o después de los alimentos (excepto el ddl, que debe ser tomado en ayunas).
- En general, no interactúan con otras drogas.
- Todos los INTR pueden producir una condición clínica rara pero fatal: acidosis láctica y esteatosis hepática.

Zidovudina (AZT): Puede ser dada combinada con otra droga de la misma clase (por ejemplo: AZT + epivir, o AZT + ddl), pero AZT no puede combinarse con d4T (o estavudina). Los efectos adversos más comunes incluyen: anemia, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, fatiga, confusión, malestar, alteraciones en los músculos y hepatitis.

Lamivudina (3TC): Es la droga mejor tolerada de todos los INTR. Sin embargo, incluso en terapias combinadas, el virus puede hacerse resistente

a ella. Son **poco comunes los efectos adversos**. Puede producir infrecuentemente dolor de cabeza y náuseas.

Estavudina (d4T): Es una droga en general bien tolerada, pero puede causar neuropatía sensorial periférica (que son alteraciones en la capacidad de sentir golpes o daños en pies y manos), la cual generalmente desaparece después de que la droga es suspendida. Puede ocurrir pancreatitis, especialmente cuando se combina con didanosido. Por el incremento de efectos colaterales, ya no se recomienda esta combinación (d4T+ddl).

Didanosido (ddl): No se recomienda su combinación con estavudina ni zalcitabina por un incremento en la toxicidad. Los eventos adversos que limitan su uso son: la neuropatía periférica dolorosa (dolor en manos, brazos, piernas y pies) relacionada a la dosis, pancreatitis y trastornos gastrointestinales. El didanosido puede interferir con la absorción de otras drogas que requieren acidez gástrica, como el indinavir, por lo que deben ser tomadas con una a dos horas de diferencia.

1.2 Inhibidor nucleótido de la transcriptasa reversa (INTR):

Tiene el mecanismo de acción similar a la clase anterior, inhibiendo a la transcriptasa reversa, que es otra enzima del virus. Hay una sola droga actualmente en esta clase, llamada **adefovir**. Los efectos adversos principales se dan en el riñón.

1.3 Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa (INNTR):

También inhiben a la transcriptasa reversa, pero con un mecanismo diferente. Pertenecen a esta clase: **nevirapina, efavirenz y delavirdina**. Esta clase de drogas comparte las siguientes características:

- La resistencia cruzada es muy común entre estas drogas, es decir si se desarrolla resistencia a efavirenz, no se debe utilizar nevirapina en el siguiente esquema porque muy probablemente también es resistente a esta.
- Pueden causar rash (, que puede llegar a ser muy severo
- Son metabolizados a través del citocromo P450 hepático por lo que puede ocurrir interacción con otras drogas como los inhibidores de proteasa

Nevirapina: El rash (aparición de una lesión extensa en la piel, que puede ser de varios tipos) es común tempranamente en el tratamiento y puede ser más severo y más frecuente que entre los otros INNRT. Para disminuir el riesgo de rash se recomienda iniciar 200 mg de nevirapina al día por dos semanas para después subir la dosis a 400 mg al día. La elevación de las transaminasas (se mide en una prueba de sangre que se toma para ver si el hígado ha sido afectado) y la hepatitis clínica puede ocurrir con nevirapina por lo que se recomienda un seguimiento cercano de las pruebas de función del hígado.

Efavirenz: Los efectos colaterales más comunes son los relacionados al SNC, entre los más frecuentes: mareos, dolor de cabeza, insomnio y dificultad para concentrarse. También puede producir rash.

1.4 Inhibidores de proteasa (IP):

Inhiben la enzima proteasa del virus impidiendo la producción de proteínas necesarias para la maduración y replicación del VIH. Esta clase de drogas comparte las siguientes características:

- Todos pueden causar intolerancia gastrointestinal.
- Han sido asociados a hiperglicemia (elevación del azúcar en la sangre), aparición de diabetes mellitus e hiperlipidemia (aumento de las grasas en sangre, como el colesterol).
- .Son metabolizados por el hígado, por lo que puede haber interacción con otras drogas que también son metabolizadas por este órgano.

En esta clase se encuentran: indinavir, nelfinavir, lopinavir/ritonavir (Kaletra®), entre otros.

Indinavir: La administración debe ser con el estómago vacío. Puede producir los efectos adversos descritos para esta familia. Entre el 10 al 28% de pacientes que tomas indinavir pueden presentar cálculos en el riñón con o

sin sangre al orinar. Para disminuir este riesgo los pacientes deben tomar uno o dos litros de agua diariamente.

Lopinavir/ritonavir (Kaletra®): Se debe administrar con comidas. Esta droga es generalmente bien tolerada. Los eventos adversos mas comunes son gastrointestinales, especialmente diarrea.

Nelfinavir: Debe administrarse con comidas. Puede producir diarreas y los efectos adversos relacionados a esta familia así como osteoporosis.

1.5 Inhibidores de la fusión:

Esta es la clase más nueva de antirretrovirales. La única droga disponible actualmente se llama **enfuvirtide** y ha sido estudiada en pacientes que han fallado a esquemas previos, no como terapia de inicio. A diferencia de las otras drogas, esta es de administración subcutánea (inyección en el hombro, por ejemplo) La mayoría de los efectos adversos están relacionados a molestias en el sitio de la inyección.

2. Esquemas del TARGA

Como se había mencionado anteriormente, los esquemas antirretrovirales altamente efectivos deben incluir por lo menos 3 drogas las que deben permanecer por lo menos a 2 clases diferentes (242-244).

<p>AZT (Zidovudina)* + 3TC (EpiVir o Lamivudina) + (NVP)</p> <p>Nevirapina</p> <p>ó</p> <p>AZT (Zidovudina)* + 3TC (EpiVir o Lamivudina) + (EFV)</p> <p>Efavirenz</p>
--

* En las PVVS con anemia moderada o severa, antes o durante el tratamiento, se utilizará **d4T** (Stavudina) o **ddl** (Didanosina)

Indicaciones para iniciar terapia ARV en niños con Infección por el VIH

2.1 Primera prioridad

- Síntomas clínicos asociados con Infección por el VIH (Categorías A, B o C).
- Evidencia de supresión inmune indicada por el número absoluto de CD4 o por el porcentaje (ej: categorías inmunológicas No. 2 o 3).
- Edad < 12 meses: dependiente de la valoración cuidadosa del estado clínico, inmunológico y virológico.

2.2 Segunda prioridad

- Para niños asintomático (>1 a.) con sistema inmune normal: diferir tratamiento en:

Riesgo de progresión clínica de la enfermedad es bajo y hay otros factores (ej: situaciones relacionadas con la durabilidad de la

respuesta, la seguridad y la adherencia) estén a favor de posponer el tratamiento. Monitorizar regularmente el estado virológico, clínico e inmunológico.

2.3 Los factores que se deben considerar para la decisión de iniciar terapia incluyen:

- Una carga viral alta o en aumento.
- Caída rápida del número o el porcentaje de CD4 acercándose a valores que indican supresión inmune moderada (categoría 2 inmune).
- Desarrollo de síntomas clínicos.

2.4 Regímenes antirretrovirales recomendados como terapia inicial para el manejo de la Infección por VIH en niños.

Primera línea:

- Si el niño es muy pequeño y no puede tragar cápsulas:

AZT + 3TC + Nelfinavir

- Si el niño puede tragar cápsulas:

AZT + 3TC + EFV

- Alternativas:
 - En caso de anemia sustituir el AZT por D4T

NO recomendados:

- Monoterapia o biterapia.
- d4T + AZT
- ddC* + ddl
- ddC* + d4T
- ddC* + 3TC

La presentación líquida no está disponible comercialmente. Solo para protocolos compasivos.

2.5 Consideraciones para cambiar la terapia ARV

2.5.1 Consideraciones clínicas

- Deterioro progresivo del neurodesarrollo.
- Falla en el crecimiento: disminución persistente de la velocidad de la ganancia del peso/ talla a pesar de un soporte nutricional adecuado sin otra explicación.
- Progresión de la enfermedad: el paso de una categoría clínica a otra (Ej. de la categoría A a la B) **

2.5.2 Consideraciones inmunológicas:

- Cambio en la clasificación inmunológica.
- Si porcentajes de CD4 < 15% (Ej. categoría inmune 3), una disminución persistente de 5 percentiles o más en el porcentaje de CD4 (Ej. de 15% a 10%).
- Un descenso rápido y sustancial en el conteo absoluto de CD4 (Ej. disminución >30% en < 6 meses).

2.5.3 Consideraciones virológicas

- Una reducción menor a 1 Log del nivel inicial de carga viral a los 3 meses de estar recibiendo terapia.
- Carga viral que no es indetectable luego de estar recibiendo terapia ARV por más de 4 a 6 meses.
- Cargas virales detectables repetidas, en niños que habían logrado un nivel de indetectabilidad en su carga viral durante el tratamiento ARV.

2.6 Alternativas de cambio en caso de falla terapéutica

Esquema anterior cambiar a:

AZT + 3TC + EFV

d4T + ddl + NFV

AZT + 3TC + NFV

d4T + ddl + EFV (si puede tragar cápsulas)

ó RTV (si no puede tragar cápsulas)

d4T + 3TC + EFV

AZT + ddl + NFV

d4T + 3TC + NFV

AZT + ddl + EFV (si puede tragar cápsulas)

o RTV (si no puede tragar cápsulas)

(245-246).

3. Efectos adversos de la Terapia Antirretroviral

Los efectos adversos han sido reportados con el uso de casi todos los antirretrovirales y son una de las condiciones por las cuales se cambian los esquemas de tratamiento y por la que se observa poca adherencia por parte de los pacientes.

Por ejemplo hay cohortes de pacientes que han presentado cerca del 50% de eventos adversos clínicos y 25% de alteraciones detectadas por exámenes de laboratorio durante el tratamiento antirretroviral.

En la actualidad, es un verdadero reto el saber diferenciar entre las consecuencias de la infección por VIH y la toxicidad de las drogas usadas en su tratamiento. Sin embargo, la experiencia ganada con el uso de combinaciones de agentes antirretrovirales ha conducido al reconocimiento de los efectos adversos de los mismos. Estos efectos adversos incluyen:

3.1 Toxicidad Mitocondrial: incluyendo acidosis láctica, hepatotoxicidad, pancreatitis y neuropatía periférica.

- Anormalidades Metabólicas: redistribución grasa y cambios en la composición corporal, hiperlipidemia, hiperglicemia, resistencia a la insulina, osteopenia, osteoporosis y osteonecrosis.

3.2 Reacciones alérgicas: rash cutáneo, reacciones de hipersensibilidad

Dentro de los efectos adversos de la terapia antirretroviral se encuentran eventos hematológicos como **anemia, neutropenia y trombocitopenia.**

Mientras cada clase de drogas está asociada con toxicidades específicas, la interacción entre los agentes anti-retrovirales y sus interacciones con otras drogas utilizadas en el manejo de las complicaciones VIH/SIDA pueden resultar en alteraciones de la farmacocinética y ocurrencia adicional de toxicidad por drogas.

Con el uso de la Zidovudina: Retrovir®, Combivir® (ZDV+3TC), Trizivir® (ABC+ZDV+3TC), los pacientes pueden presentar intolerancia gástrica, insomnio, astenia, malestar general y/o cefalea, que son relacionados con la dosis. La mayoría de los pacientes son tratados como sintomáticos. En los casos de supresión de médula ósea, relacionada con la reserva ósea, dosis y duración del tratamiento y estadio de la enfermedad, la anemia se presenta entre las semanas 4 a 6, usualmente acompañada de neutropenia la cual se presenta entre las semanas 12-14. En estos casos se

debe discontinuar el uso de la droga y seguir las normas de manejo de anemia. (247-248)

La anemia suele asociarse a AZT. Es un efecto dosis-dependiente. Era más frecuente en el pasado, cuando las dosis de AZT (1.500 mg/d) eran superiores a las actuales (500-600 mg/d). Generalmente aparece en los tres primeros meses de tratamiento. Su patogenia se debe a una inhibición de la proliferación de las células progenitoras eritroides. Aunque se ha demostrado la eficacia de la administración de eritropoyetina recombinante a dosis de 100 UI/kg s.c. o i.v. 3 veces/semana, en la actualidad se trata mediante retirada de AZT y su sustitución por otro fármaco antirretroviral, y transfusión de hematíes si el grado de anemia es importante (hemoglobina < 8 g/dL) o se acompaña de manifestaciones clínicas. (249)

**X. EL CENTRO DE ATENCIÓN A PACIENTES CON ENFERMEDADES
INFECTOCONTAGIOSAS “DRA. ELSA LA CORTE ANSEMI”
(CAPEI/UCV)**

Tomando en cuenta la cantidad de personas tanto adultos como niños infectados por el VIH, y sus especiales condiciones desde el punto de vista inmunológico que se reflejan en la manifestación de patologías bucales, se consideró de suma importancia la necesidad de brindar a estos pacientes la atención odontológica adecuada desde el diagnóstico hasta el correspondiente tratamiento, con la finalidad de contribuir al mejoramiento de su calidad de vida.

En atención a lo antes expuesto, la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela, considera estudiar el proyecto de creación del Servicio de Atención a Personas con Enfermedades Infeccio contagiosas (SAPEI), con el impulso de su epónima Dra. Elsa La Corte Anselmi en el año 1995. Este proyecto se cristalizó en el año 1998 planteando la participación de los estudiantes de los post-grados de Odontología Infantil, Medicina Estomatológica y Periodoncia, incorporando una pasantía de extensión universitaria de los estudiantes de odontología del 14 y 15 trimestre quienes se desempeñarían como asistentes. Debido al aumento de la demanda, en el mes de septiembre de 1999, los estudiantes de PRE-grado comienzan a realizar la labor de operadores y los estudiantes

de los diferentes postgrados brindan atención especializada en el área en la cual se están formando.

Debido a la necesidad de ofrecer mayor cobertura en la atención a estos pacientes, se produce una reestructuración en el sistema de prestación de servicio a los pacientes que acuden al servicio para recibir atención odontológica integral y especializada, planteándose nuevos objetivos. A partir del año 2001 acuden pacientes de todo el país, ya que este es el único sitio donde se les realiza diagnóstico y tratamiento integral y especializado de las manifestaciones bucales cubriendo todas las áreas de la Odontología, pasando a ser desde ese momento, Centro de Atención a Personas con Enfermedades Infectocontagiosas (CAPEI/UCV). De esta manera se da cumplimiento a una resolución emanada en 1998 de la Asamblea Mundial de la Salud, en la cual se dictan instrucciones para evitar toda discriminación contra las personas infectados por el VIH y las que tienen manifestaciones del SIDA. De allí en adelante se les denominó “personas que viven con VIH” y no como hasta ese momento donde se les denominaban pacientes. Igualmente se les denominarán infectados y no enfermos. (Dra. Vilma Tovar, comunicación personal, mayo 2011).

En la actualidad, julio de 2011, la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela, continúa prestando con dedicación y mística la atención Odontológica que requieren adultos de ambos sexos, mujeres embarazadas, niños, niñas y adolescentes infectados y expuestos, con necesidades de tratamiento como las tienen las personas que no están

infectadas, pero a quienes se debe atención especial debido a su condición de supresión inmunológica que hace tomar en cuenta factores que pudieran atender con una adecuada calidad de vida.

Debido a la demanda y proyección nacional, en Octubre del 2004 el Centro es reubicado en el mismo edificio sede de la Facultad de Odontología (planta baja), lugar en el que se encuentra actualmente, ofreciendo una mayor cobertura de atención. La problemática que conlleva la infección del VIH/SIDA hace que el odontólogo, como profesional de la salud, esté en la obligación de brindar asistencia a estas personas, por lo que debe conocer no solo los aspectos referentes a la enfermedad, sino también los riesgos de contagios, normas de bioseguridad, manejo odontológico de estas personas, de accidentes laborales, y sobre todo debe comprender y tomar conciencia sobre todo lo relativo a las normas éticas y principios bioéticos aplicables a cualquier situación que pudiera surgir ante la ejecución del acto derivado de su actividad profesional. El CAPEI/UCV sirve de apoyo a profesores tanto del centro como a profesores en general, estudiantes de los diferentes postgrados, estudiantes de pre-grado de nuestra Facultad, de otras Facultades y Universidades de Venezuela y el exterior. También han encontrado en el CAPEI los estudiantes de la Escuela de Salud Pública y Comunicación Social de la UCV, así como estudiantes de educación media un lugar de apoyo para sus trabajos de investigación (27; 250-252).

XII. MARCO METODOLÓGICO

1. Aspectos éticos del estudio

Con el fin de respetar los derechos de los niños y niñas objeto de este estudio, fueron revisadas las historias clínicas manteniendo la confidencialidad de las mismas no señalando los respectivos nombres, ni ningún otro dato personal para lo cual, se elaboró un instrumento para la recolección anónima de los datos a reportar.

2. Nivel de la investigación

Para obtener información acerca de la anemia en niños VIH y describir sus implicaciones odontológicas y conocer su origen o causa, nos dirigimos a dar una visión de cómo opera y cuáles son sus características; de manera explicativa nos centramos en buscar las causas o los por qué de la ocurrencia de esta alteración hematológica, características que presenta y de cómo se dan sus interrelaciones. El objetivo fue determinar las relaciones de causa-efecto que se dan entre los hechos a objeto de conocerlos con mayor profundidad. A tal fin, se ha realizado la recolección de los datos provenientes de las historias clínicas de los pacientes pediátricos de niños y niñas VIH/SIDA que asistieron al CAPEI/UCV, haciendo luego el

correspondiente análisis de la información obtenida de parte de los representantes relacionada con el aspecto sociodemográfico, medicamentos suministrados, carga viral y tratamientos odontológicos.

3. Tipo de Estudio

Este es un estudio descriptivo de tipo epidemiológico en el que el investigador no intervino y se limitó a observar y describir la frecuencia de las variables que se eligieron en el diseño del mismo. Cuando se planteó realizar este estudio fue porque se sabía poco acerca de la anemia y su relación con los tratamientos odontológicos en los niños VIH/SIDA.

El presente estudio es retrospectivo, analítico y transversal de la relación entre niños VIH (+) con anemia y las complicaciones ocurridas en los tratamientos odontológicos.

4. Diseño de la Investigación

En el diseño de esta investigación se desglosa las estrategias básicas en las que el investigador utilizó para generar información e interpretarla. Los diseños que se emplearon fueron para obtener respuestas a preguntas como: Contar, medir y describir.

Se trata de un estudio retrospectivo con diseño no experimental, transversal, temporal que consistió en la revisión de la historias clínicas de

niños y niñas VIH/SIDA que asistieron al CAPEI/UCV en el período 2000-2010 y que presentaron diagnóstico de anemia..

5. Materiales y métodos

Se realizó revisión de las historias clínicas de los pacientes pediátricos masculinos y femeninos VIH/SIDA que asistieron al CAPEI/UCV en el período 2000-2010, y que presentaban como hallazgo hematológico, anemia.

En el año 2010 se realizó actualización de datos haciendo revisión de 188 historias clínicas, de las cuales 118 correspondieron a adolescentes y 70 a preescolares. De estos pacientes se seleccionaron los que presentaron diagnóstico hematológico de anemia.

6. Criterios:

6.1 Criterios de inclusión:

Se incluyeron todos los niños con serología positiva al VIH que asistieron al CAPEI/UCV en el período 2000-2010, bajo terapia antirretroviral y con diagnóstico de anemia realizado por el médico tratante.

6.2 Criterio de exclusión:

Para este trabajo no se tomaron en cuenta los tratamientos restauradores por no considerarse que este aspecto representara un factor de riesgo en los pacientes en estudio.

7. Método Estadístico

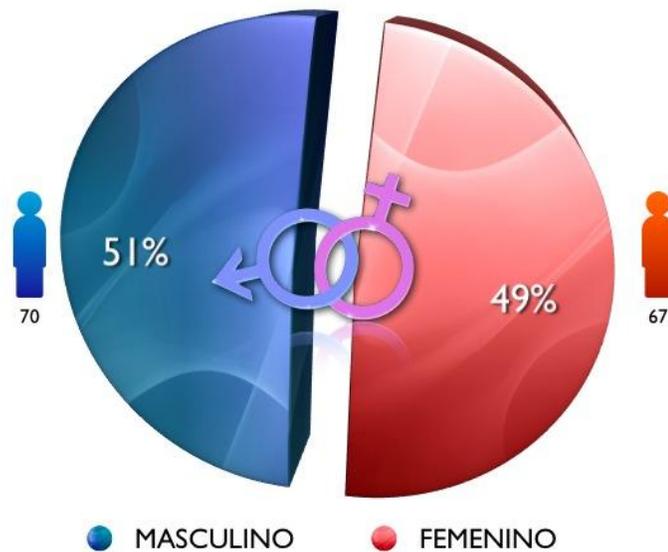
Las variables en estudio fueron medidas en una muestra seleccionada bajo el diseño muestral no probabilístico, con el propósito de evaluar las diferentes variables del estudio.

Los datos obtenidos se registraron mediante tablas y representados en figuras relacionadas con las variables. El análisis de los mismos se llevó a cabo a través de cifras absolutas y relativas. Además, al analizar los resultados, se utilizaron medidas de tendencia central, frecuencias, promedios y porcentaje, pruebas de sensibilidad y especificidad.

Todos los análisis estadísticos fueron realizados mediante el uso del programa SPSS versión 16 para Mac OS X, mediante prueba de Chi-Cuadrado (X^2) para comparar las diferentes variables clínicas con un nivel de significancia de $p < 0,05$.

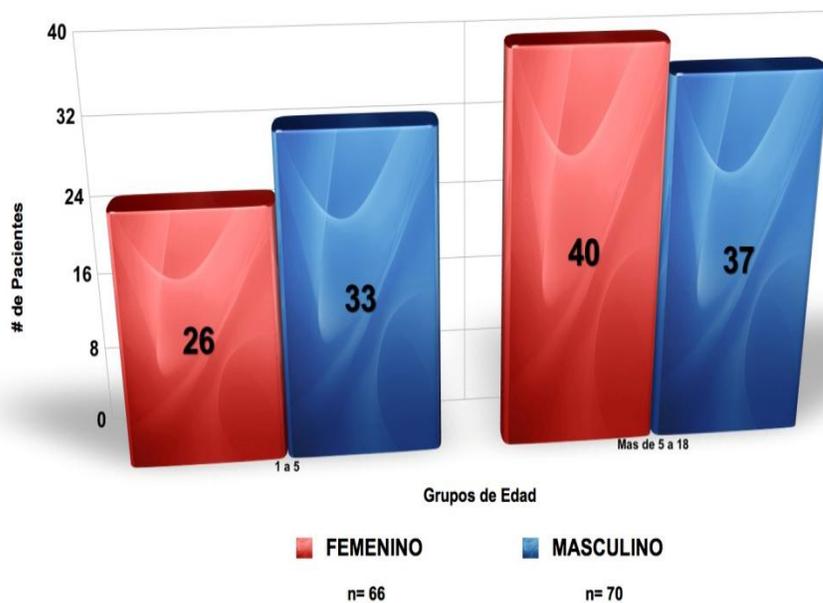
8. Resultados

Gráfico No. 2. Diferencias entre géneros



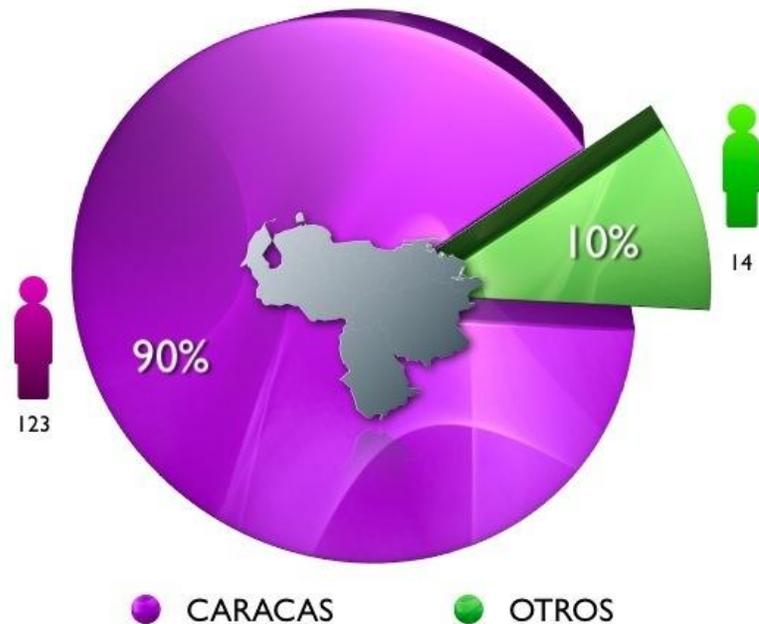
Al evaluar la distribución de los pacientes de acuerdo al género, se puede observar que el 51% (70/137) fueron del género masculino y 49% (67/137) del género femenino, no observando diferencia significativa entre los dos grupos.

Gráfico No. 3. Distribución de Pacientes por Edad por Grupos



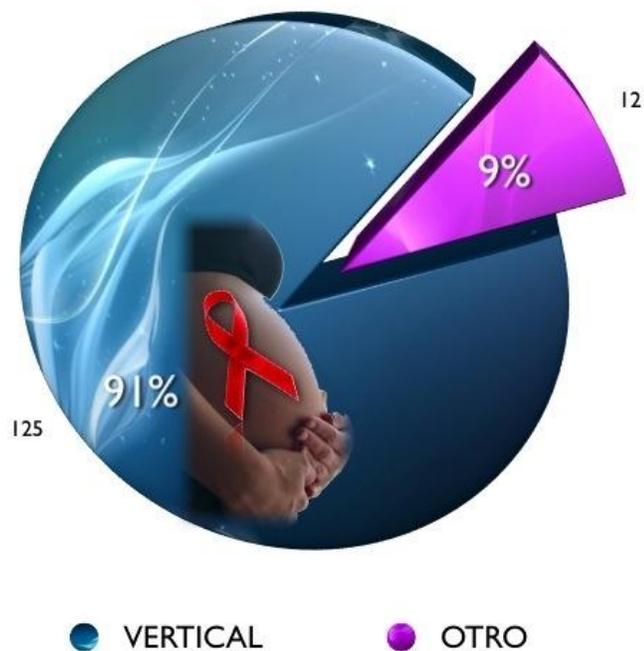
Al realizar la distribución de los pacientes por edad, se pudo observar que la mayoría se encontró en el rango entre más de 5 a 18 años (77/137) con una diferencia no significativa entre género, mientras que en el rango entre 1 a 5 años se encontraron 59 pacientes. (59/137).

Gráfico No. 4. Distribución Geográfica



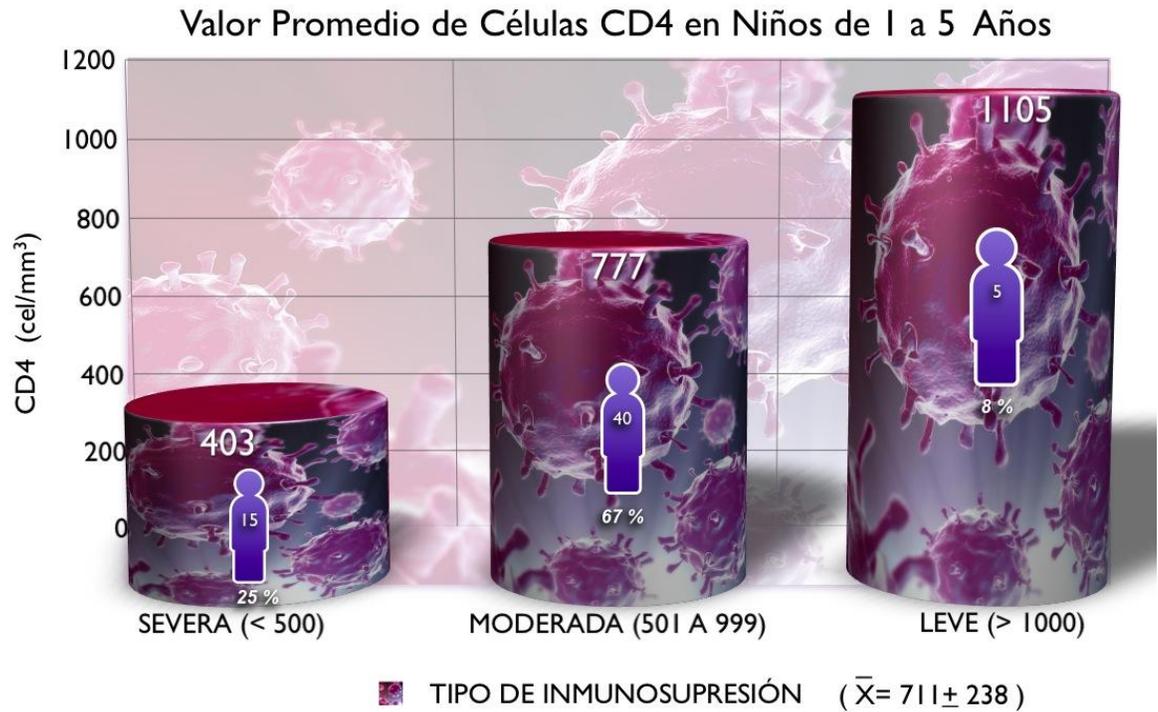
Al evaluar la distribución de los pacientes de acuerdo a la ubicación geográfica, se puede observar que el 90% (123/137) provienen de la región capital, mientras el 10% (14/137) proviene de diferentes zonas del país, lo que indica una diferencia significativa ya que la mayoría procede de la región capital.

Gráfico No. 5. Distribución de Pacientes según origen de infección



Al evaluar la distribución de los pacientes según el origen de la infección por VIH, se observa que el 91% (125/137) se contaminó verticalmente, mientras que el 9% se contaminó por otras vías.

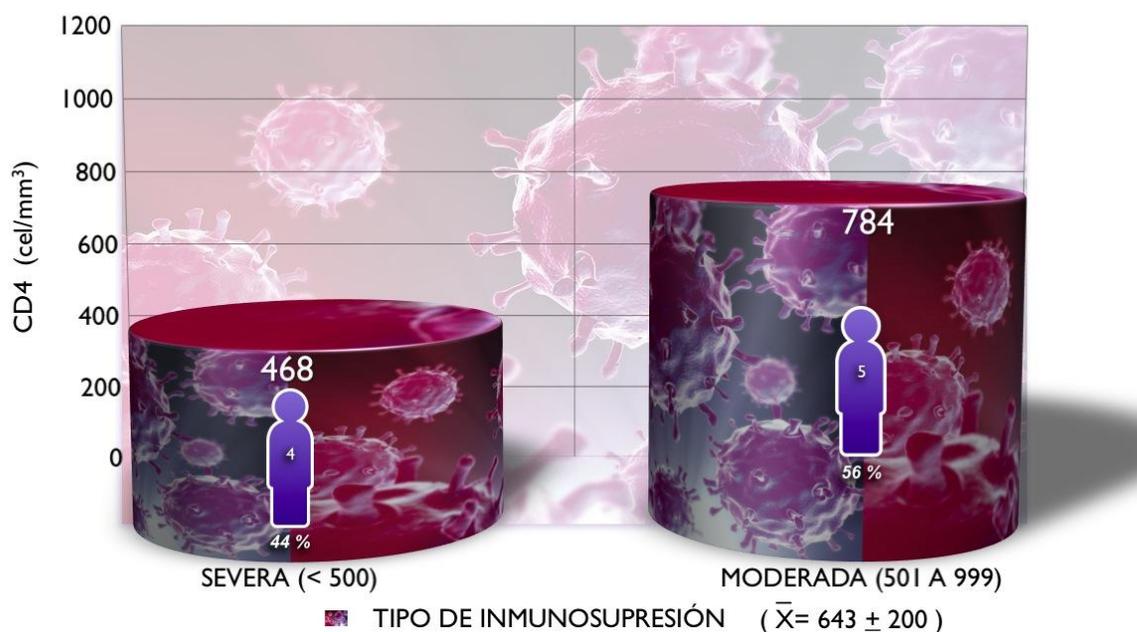
Gráfico No. 6



Al observar la distribución de los valores promedios de células CD4 en niños de 1 a 5 años VIH con anemia, se aprecia que el 8% (5/60) obtuvo un valor promedio de 1105 de células CD4, mientras que el 67% (40/60) obtuvo un promedio de 777 de células CD4 y un 25% (15/60) con promedio de 403 células CD4.

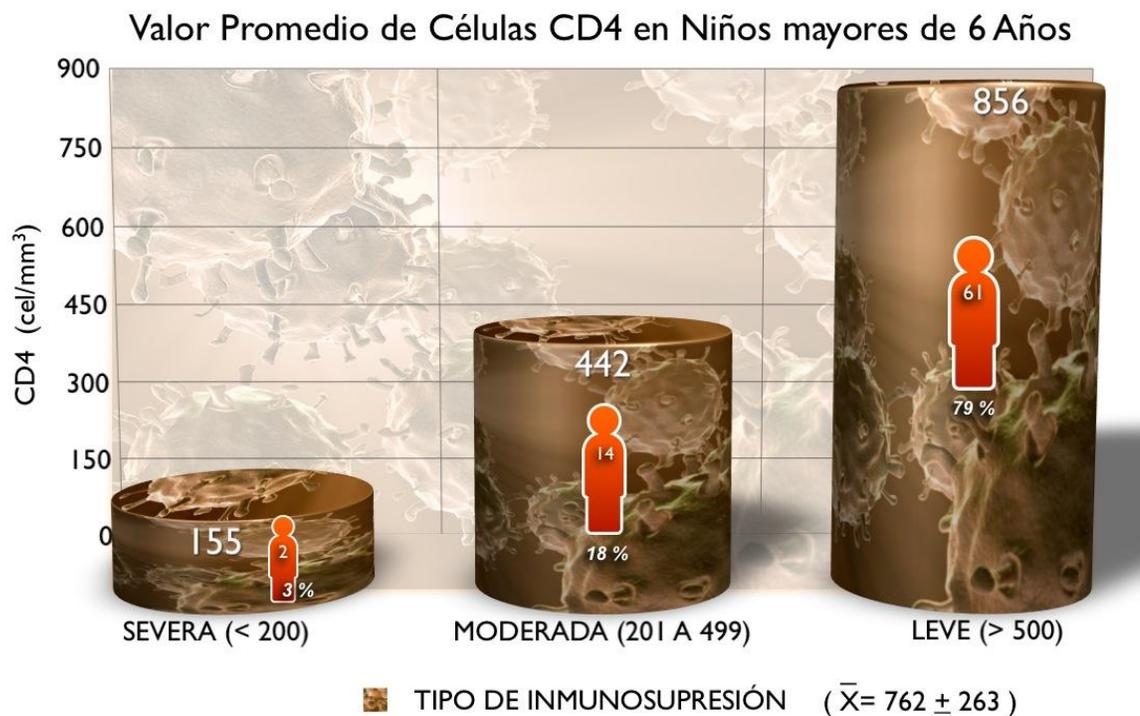
Gráfico No. 7

Valor Promedio de Células CD4 en Niños de 1 a 5 Años - Complicaciones



Al observar la distribución de los valores promedios de células CD4 en niños de 1 a 5 años VIH con anemia, según el grado de inmunosupresión (severa y moderada) con complicaciones, se aprecia que el 56% (5/9) presentó un valor promedio de 784 células CD4, mientras que el 44% (4/9) presentó un promedio de 468 células CD4.

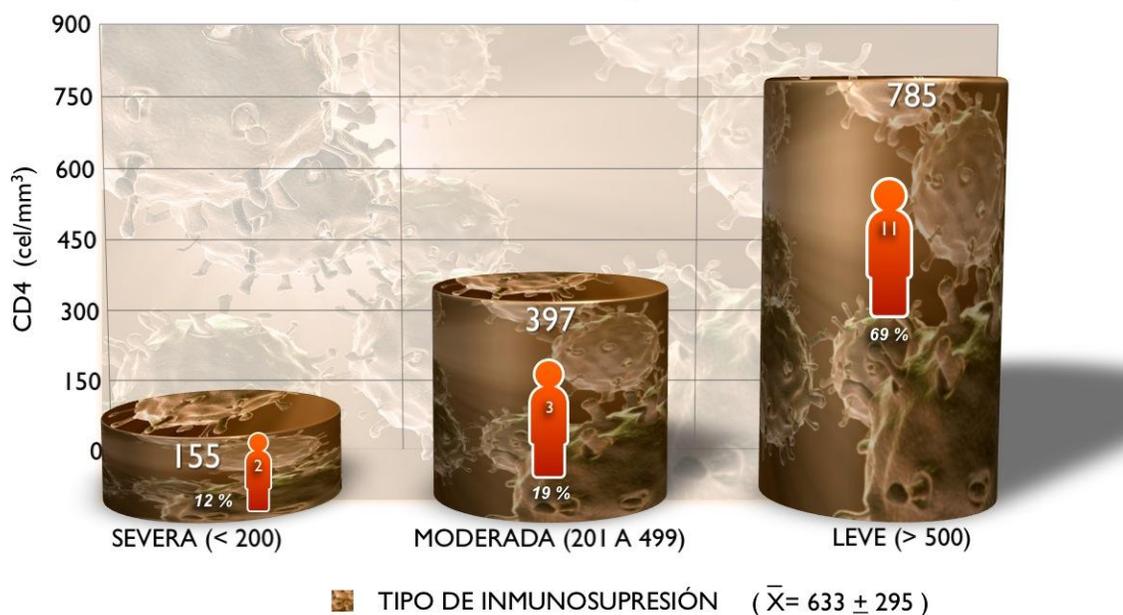
Gráfico No. 8



Al observar el valor promedio de células CD4 en niños mayores de 6 años VIH con anemia según el grado de inmunosupresión (leve, moderada y severa), se aprecia que el 3% (2/77) presentó un valor promedio de 155 células CD4, mientras que el 18% (14/77) presentó un promedio de 442 y un 79% (61/77) presentó un promedio de 856.

Gráfico No. 9

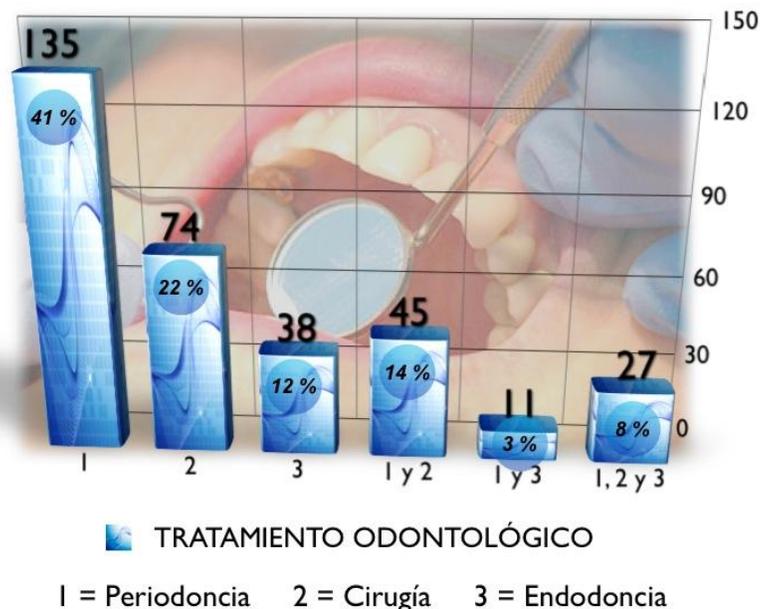
Valor Promedio de Células CD4 en Niños mayores de 6 Años - Complicaciones



Al observar la distribución de los valores promedios de células CD4 en niños mayores de 6 años VIH con anemia, se aprecia que el 69% (11/16) obtuvo un valor promedio de 785 de células CD4, mientras que el 19% (3/16) obtuvo un promedio de 397 de células CD4 y un 12% (2/16) con promedio de 155 células CD4.

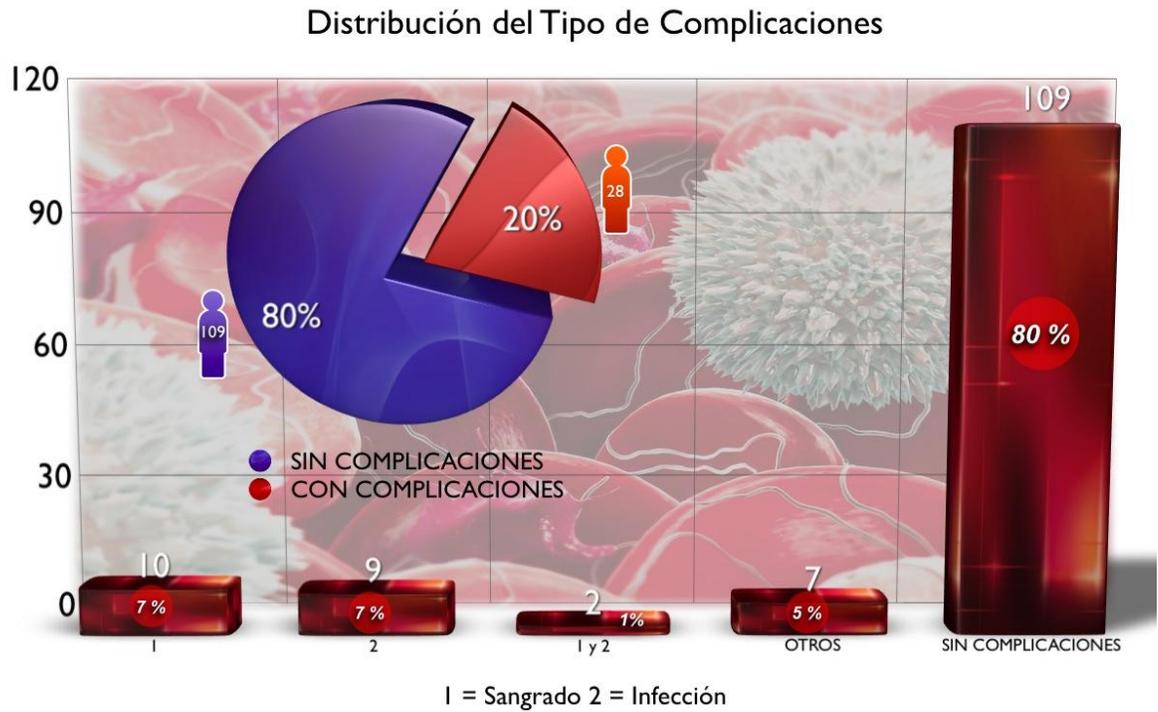
Gráfico No. 10

Distribución por tipo de Tratamiento Odontológico por Especialidad



Al evaluar el tipo de tratamiento odontológico realizado en los pacientes pediátricos que presentaron anemia de acuerdo a sus necesidades por especialidad, se observó que al 41% (135/137) se le realizaron procedimientos periodontales, al 22% (74/137) tratamiento quirúrgico; al 12% (38/137) se le practicó tratamiento endodóntico; al 14% (45/137) se le realizó tratamiento combinado de periodoncia y cirugía; al 3% (11/137) se le realizó tratamiento combinado con periodoncia y endodoncia; y al 8% (27/137) se le realizó tratamiento combinado con periodoncia, endodoncia y cirugía.

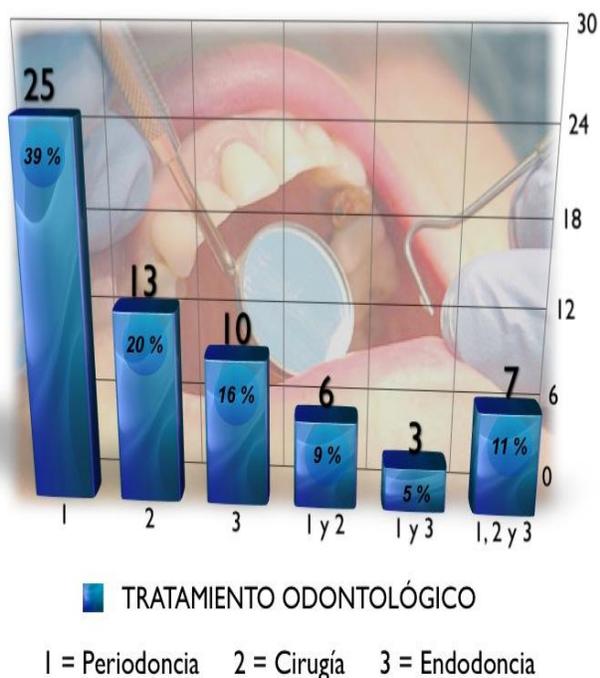
Gráfico No. 11



En relación a las complicaciones en todos los pacientes, se pudo observar que el 20% (28/137) presentó infecciones y sangrado, mientras que el 80% (109/137) no presentó.

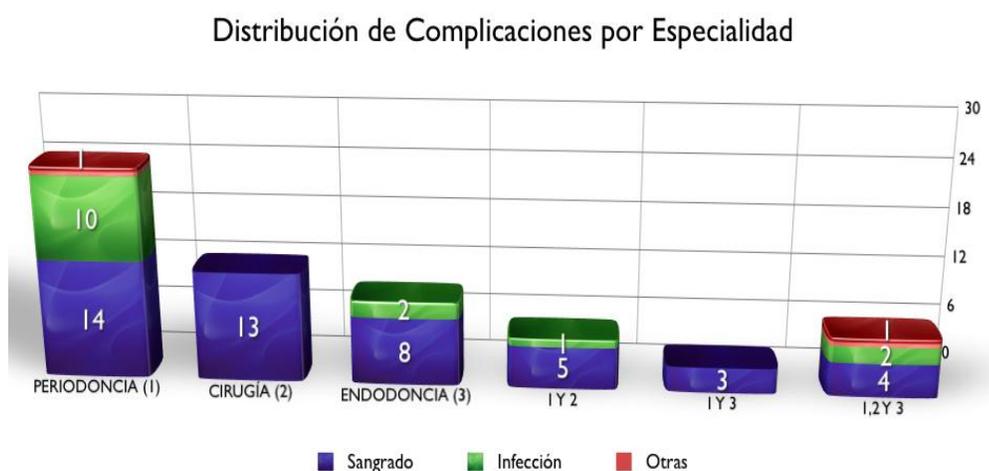
Gráfico No. 12

Distribución por tipo de Tratamiento Odontológico por Especialidad - Complicaciones



De acuerdo a la distribución de las complicaciones en los tratamientos realizados, se observó un 39% (25/137) en tratamientos periodontales, 20% (13/137) en cirugía, 16% (10/137) e endodoncia, y en tratamientos combinados d periodoncia y cirugía 9% (6/137); en tratamiento de periodoncia y endodoncia 5% (3/137), y en tratamientos periodoncia, cirugía y endodoncia 11% (7/137).

Gráfico 13



Al observar la distribución de las complicaciones por especialidad se pudo apreciar que el sangrado fue la complicación que más se presentó (en todas las especialidades), seguida de las infecciones que estuvo presente en periodoncia y endodoncia y luego otras complicaciones.

XII. DISCUSIÓN

En relación a las variables sociodemográficas observadas en los niños VIH/SIDA que asistieron al CAPEI/UCV en el período 2000-2010 con diagnóstico de anemia se observó lo siguiente:

1. En cuanto al género, la proporción resultó casi igual sin relevancia estadística, al igual que la situación reportada en la literatura, donde se señala que las mujeres y las niñas constituyen casi la mitad de las personas con la infección por VIH. (3) Así mismo, se ha reportado el aumento de la proporción de mujeres infectadas y por consiguiente la infección en los niños, diferencia de lo encontrado en los inicios de la infección donde la prevalencia era en el sexo masculino entre homosexuales (82-83;109)
2. En relación a la edad, no se encontraron estudios similares en la literatura revisada para realizar comparaciones.
3. En cuanto a la ubicación geográfica, en nuestro trabajo obtuvimos como resultado que la mayoría de los niños y niñas provienen de la gran Caracas. Podemos resaltar que todavía una pequeña proporción proveniente del interior del país continúa solicitando atención en el

CAPEI/UCV, tal como lo reportan trabajos anteriores (3,4,27,39) que señalan este aspecto, lo que nos hace suponer que todavía existe un estigma en los pacientes que viven con VIH, y en nuestro caso, en las madres, padres o representantes de niños y niñas infectados.

4. En relación al tipo de transmisión, con una alta significancia estadística, la vía más frecuente fue la vertical, al igual que lo reportado en la literatura revisada (3; 86-90).
5. En cuanto a lo observado de acuerdo a la relación de la anemia con el status VIH en los niños y niñas VIH/SIDA, observamos que los niños que pertenecían a la categoría leve representaron el mayor porcentaje, a diferencia de lo revisado en la literatura, donde se señala que a medida que se deteriora el sistema inmunológico, es observada con mayor frecuencia. (5; 7; 9-12; 158-160; 198).
6. La infección por VH puede estar asociada a la anemia, aunado a la zidovudina, indicada como tratamiento antirretroviral, se asocia con anemia severa, particularmente en pacientes en etapa SIDA (21; 53; 80; 124). Es de destacar que todos los niños y niñas pertenecientes a este estudio reciben tratamiento antirretroviral con Zidovudina, de allí la importancia de informar a la madre sobre la importancia de la relación entre la anemia, el VIH y antirretrovirales para que realice el adecuado

control en la prevención de la anemia, que en los niños objeto de este estudio se presentó como categoría leve desde el punto de vista inmunológico. Debemos destacar que desde el punto de vista clínico los pacientes con anemia son clasificados dentro de la categoría de enfermedades generales moderadas (117)

7. En cuanto a las complicaciones post operatorias en los niños VIH/SIDA relacionados con este estudio, encontramos que los que se encontraban dentro de la categoría inmunológica moderada fueron quienes presentaron mayores complicaciones, destacando que el sangrado fue la complicación más observada en el área de periodoncia (tartrectomias y profilaxis). No se encontró información relacionada con el tema en la literatura revisada.

XIII. CONCLUSIONES

1. El perfil sociodemográfico de los niños y niñas VIH/SIDA que acudieron a la consulta del CAPEY/UCV, motivo de este estudio, revela la presencia de factores de riesgo que los hacen vulnerables frente a la infección causada por el VIH.
2. Tomando en cuenta que la infección vertical es la principal causa de la infección por VIH en niños, es importante destacar la importancia del conocimiento de la madre en el manejo y control de la infección. Cabe destacar que la escasa percepción por parte de la madre con respecto a la anemia como enfermedad general moderada asociada a la infección por VIH, observada en este estudio, muestra el papel preponderante que juega la terapia antirretroviral, el cumplimiento o apego a la misma y la atención integral interdisciplinaria, en donde el Odontopediatra tiene un papel relevante de manera continua e integrada al equipo.
3. El estudiar este grupo de niños y niñas VIH con anemia, confirmamos que es el trastorno hematológico más frecuente en personas con la infección, resaltando la asociación entre la anemia, la infección por VIH y la incidencia en países en vías de desarrollo como el nuestro.

4. El tratamiento odontológico llevado a cabo con las menores complicaciones en estos niños y niñas con VIH, sumado a los procesos inflamatorios e infecciones que inciden en la respuesta inmunológica, nos lleva a establecer como imperativo socio moral que la atención en salud bucal forme parte de los equipos interdisciplinarios dedicados al tratamiento de este tipo de paciente.

XIV. RECOMENDACIONES

XV. BIBLIOGRAFÍA

1. Guerra María Elena; Rodríguez, Ana; Tovar, Vilma; Blanco, Lucila. RELACIÓN ENTRE LACTANCIA MATERNA Y TRANSMISION DEL VIH/SIDA. Acta Odontológica Venezolana Vol. 47 N° 2 año 2009.
2. UNICEF. Mayo 2006. Niños afectados por el VIH/SIDA HOJAS INFORMATIVAS SOBRE LA PROTECCIÓN DE LA INFANCIA Niños afectados por el VIH/SIDA
3. Carrasco, William; Guerra, María Elena, Tovar, Vilma. Manifestaciones bucales en niños VIH/SIDA con alteraciones hematológicas que asistieron al Centro de Atención a personas con Enfermedades Infectocontagiosas “Dra Elsa La Corte Anselmi” (Capei/UCV) período 1999-2006. Acta Odont. Venez, Vol 47 N° 1. 2009.
4. BLANCO, Alberto, GUERRA, María Elena y TOVAR, Vilma. Estudio retrospectivo en niños VIH/SIDA con enfermedad periodontal en el período 1999-2004. *Acta odontol. venez*, ago. 2006, Vol.44, No. 2, p.216-220. ISSN 0001-6365.

5. <http://www.updatesoftware.com/BCP/BCPGetDocument.asp?DocumentID=CD004776>. Revisado el 12-10-2011

6. www.unicef.org/spanish/. Revisado el 20-01-2012

7. StaubliAsobayire F, et al. Prevalence of iron deficiency with and without concurrent anemia in population groups with high prevalence of malaria and other infections: a study in Côte d'Ivoire. American Journal of Clinical Nutrition, 2001, 74:776–782. (<http://www.ajcn.org/cgi/reprint/74/6/776.pdf>, accessed 27 July 2004)

8. Van den Broek NR, Letsky EA. Etiology of anemia in pregnancy in south Malawi. American Journal of Clinical Nutrition, 2000, 72:247 S256S. (<http://www.ajcn.org/cgi/reprint/72/1/247S.pdf>, accessed 27 July 2004)

9. Ellaurie M, Burn ER, Rubinstein A. Haematologic manifestations in paediatric HIV infection: severe anaemia as a prognostic factor. Am J Pediatr Hematol Oncol 1990; 12:449-453.

10. Forsyth BN, Andiman WA, O'Connor T. Development of a prognosis based clinical staging system for infants infected with human immunodeficiency virus. J Pediatr 1996; 129:648-655.

11. Eley BS, Sive AA, Shuttleworth M, Hussey GD. A prospective, cross-sectional study of anaemia and peripheral iron status in antiretroviral naive, HIV-1 infected children in Cape Town, South Africa. *BMC Infectious Diseases* 2002; 2(3).

12. Adetifa IMO, Temiye EO, Akinsulie AO, Ezeaka VC, Iroha EO. Haematological abnormalities associated with paediatric HIV/AIDS in Lagos. *Annals Tropical Paediatrics* 2006; 26:121-125.

13. Moore RD. Human immunodeficiency virus infection, anaemia and survival. *Clin Infect Dis* 1999; 29 44-9

14. Pizzo PA, Eddy J, Falloon J, et al. Effect of continuous intravenous infusion of zidovudine (AZT) in children with symptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 1988; 319: 889-896.

15. Butler KM, Husson RN, Balis FM, et al. Dideoxyinosine in children with symptomatic HIV infection. *New England Journal of Medicine* 1991; 324:137-144.

16. Adewuyi J, Chitsike I. Haematologic features of the human immunodeficiency virus (HIV) infection in black children in Harare. *Central Africa Journal of Medicine* 1994; 40:333-336.
17. Totin D, Ndugwa C, Mmiro F, Perry RT, Jackson JB, Semba RD. Iron deficiency anaemia is highly prevalent among human immunodeficiency virus-infected and uninfected infants in Uganda. *J Nutr* 2002; 132:423-9.
18. Clark TD, Mmiro F, Ndugwa C, et al. Risk factors and cumulative incidence of anaemia among human immunodeficiency virus-infected children in Uganda. *Annals of Tropical Paediatrics* 2002; 22:11-17
19. Zauli G, Furlini G, Vitale M. A subset of human CD34+ haematopoietic progenitors express low levels of CD4, the high affinity receptor for human immunodeficiency virus-type 1. *Blood* 1994; 84:1896-1905
20. Carr JM, Ramshaw HS, Li P, Burrell CJ. CD34+ cells and their derivatives contain mRNA for CD4 and HIV co-receptors and are susceptible to infection with M- and T-tropic HIV. *Journal of General Virology* 1998; 79:71-75.

21. Richman D, AZT Collaborative Working Group. The toxicity of azidothymidine in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *N Engl J Med* 1987; 317: 192.
22. Semba RD, Gray GE. The pathogenesis of anaemia during human immunodeficiency virus infection. *J Invest Med* 2001; 49:225-239.
23. Coyle TE. Hematologic complications of human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *Med Clin N Am* 1997; 81:449-470.
24. Lanzkowsky, Philip. *Pediatric Hematology and Oncology*. Fifth edition. Editorial Elsevier. NY. 2011.
25. WHO/UNICEF/UNU. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2001
- 26(WHO/NHD/01.3).(http://www.who.int/nut/documents/ida_assessment_prevention_control.pdf, accessed 27 July 2004
27. Suárez, JA; Villalobos, T; Rojas, P. Diagnóstico y manejo de la infección del virus de inmunodeficiencia humana en la infancia. *Boletín Hospital de Niños de Caracas*. 1995.

28. Scadden DT, Zon LI, Groopman JE. Pathophysiology and management of HIV-associated hematologic disorders. *Blood* 1989; 74:1.455-1.463.
29. Zon LI, Goopman JE. Hematologic manifestations of the human immunodeficiencyvirus (HIV). *Br J Haematol* 1987; 66:251-256.
30. Namiki TS, Boone DC, Meyer PR. A comparison of bone marrow findings in patients with adquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and AIDS related conditions. *HematolOncol* 1987; 5:99-103.
31. Mir N, Costello C, Luckit J, Lindley R. HIV-disease and bone marrow changes: a study of 60 cases. *Eur J Haematol* 1989; 42:339-343.
32. Stoltzfus RJ. Iron-deficiency anemia: reexamining the nature and magnitude of the public health problem. Summary: implications for research and programs. *Journal of Nutrition*, 2001, 131 (Suppl.2):697S–701S. (<http://www.nutrition.org/cgi/reprint/131/2/697S.pdf>, accessed 27 July2004)
33. Rovó, A. Citopenias. <http://www.ceselmed.com/img/CITOPENIAS%20EN%20EL%20PACIENTE%2=HIV-SIDA.pdf>. Consultado el 20 de enero de 2012

34. Saif, M. HIV-Associated autoimmune hemolytic anemia: An update. *Aids Patient Care* 2001; 15:217-24
35. Surgical care at the district hospital. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2003. (http://www.who.int/bct/Main_areas_of_work/DCT/documents/9241545755). df, (accessed 27 July 2004)
36. De Andraca I, Castillo M, Walter T. Psychomotor development and behavior in iron deficient anemic infants. *Nutr Rev* 1997; 55:125–132.
37. Pollit E. Early iron deficiency and later mental retardation. *Am J Clin Nutr* 1999;69:4–5.
38. Sullivan, P; Hanson L, Chu S, Jone, J; Ward J, and the adult/Adolescent Spectrum of Disease Group. Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV) infected persons: results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance Project. *Blood*. 1998; 91:301-308. HEMATOLOGY 2003. American Society of Hematology, Education Program Book.
39. Guerra, ME; Casanova ME; Suárez, JA; Salazar, A. Tratamiento Odontopediátrico de un paciente VIH(+) bajo anestesia general. Primer caso

en la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela. Acta Odontol Venez. 2003; Vol.41 N° 1:43-52. ISSN 0001-6365

40. European Collaborative Study and Swiss Mother and Child HIV Cohort Study. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. AIDS, 2000, 14: 2913–2920.

41. Coutoudis A et al. Methods of feeding and transmission of HIV-1 from mothers to children by 42 months of age: prospective cohort study from Durban, South Africa. AIDS, 2001, 15:379–387.

42. Guerra, ME; Tovar, V; Salazar, A. Tratamiento Odontológico de niños VIH (+) bajo anestesia general. Acta Odontol Venez. 2003; Vol. 41 N° 2:125-130

43. World Health Organization. The optimal duration of exclusive breastfeeding. Results of a WHO systematic review. <http://www.who.int/inf> Consultado el 15 de enero de 2012.

44. Peter J; Ellen Piwoz; Naume Tavengwa; Clare Zunguza; Edmore Marinda; Kusum Nathoo; Lawrence Moulton; Brian Ward; The ZVITAMBO Study group and Jean Humphrey. Early exclusive breastfeeding reduces the risk of postnatal HIV1 transmission and increases HIV-free survival AIDS 2005, 19:699-708.

45. Fawzi W. Nutritional factors and vertical transmission of HIV-1. Epidemiology and potential mechanisms. Ann N Y Acad Sci 2000; 918:99–114.
46. Brocklehurst P. Interventions aimed at decreasing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2):CD000102
47. Velasco, E. Odontoestomatología y Sida, un Enfoque interdiscipinario. Gráficas Alga, SA. Barcelona. 2002.
48. UNAIDS. AIDS epidemic update 2002. UNAIDS 02/46E. ISBN 92 9173 253-2 (2002)
49. Carrasco, W. Alteraciones hematológicas en pacientes pediátricos VIH/SIDA que asistieron al Centro de Atención a Pacientes con Enfermedades Infecciosas y Contagiosas “Dra. Elsa La Corte Anselmi” (CAPEI/UCV). Período 1999-2006. Trabajo de ascenso a la categoría de profesor Agregado en el Escalafón Universitario. 2007.
50. Organización Mundial de la Salud. Situación de la epidemia de SIDA. Organización Mundial de la Salud, 2004.

51. Belperio PS, Rhew DC. Prevalence and outcomes of anemia in individuals with human immunodeficiency virus: A systematic review of the literature. *American Journal of Medicine* 2004; 116(7A):27S-43S
52. Lewis DK, Whitty CJ, Walsh AL, Epino H, Broek NR, Letsky EA, et al. Treatable factors associated with severe anaemia in adults admitted to medical wards in Blantyre, Malawi, an area of high HIV seroprevalence. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2005; 99:561-7.
53. Volberding P for the Anemia in HIV Working Group. Consensus Statement: Anemia in HIV infection-Current trends, treatment options, and practice strategies. *Clinical Therapeutics* 2000; 22(9):1004-20.
54. Zon LI, Groopman J. Hematologic manifestations of the human immune deficiency virus (HIV). *Seminars in Hematology* 1988; 25(3): 208-218
55. Evans RH, Scadden DT. Haematological aspects of HIV infection. *Baillière's Clinical Hematology* 2000; 13(2):215-30.
56. Moylett EH, Shearer WT. HIV: clinical manifestations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2002; 110:3-16.

57. Sloand E. Hematologic complications of HIV infection. *AIDS reviews* 2005; 7:187-96.

58. Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Anemia and survival in HIV infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology* 1998; 19:29-33.

59. DONATO, Hugo y FERRO, Hugo. Tratamiento con eritropoyetina humana recombinante. *Medicina (B. Aires)* [online]. 2006, Vol. 66, n.1, pp. 51-69. ISSN 1669-9106.

60. Mocroft A, Kirk O, Barton SE, Dietrich M, Proenca R, Colebunders R, et al. Anaemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV-infected patients from across Europe. EuroSIDA study group. *AIDS* 1999; 13:943-50.

61. Moyle G. Anaemia in persons with HIV infection: Prognostic marker and contributor to morbidity. *AIDS reviews* 2002; 4:13-20.

62. Sullivan P. Associations of anemia, treatments for anemia, and survival in patients with human immunodeficiency virus infection. *Journal of Infectious Diseases* 2002; 185 Suppl 2:S138-42.

63. Villanueva, VJ. Diagnóstico de las anemias. Revista de Posgrado de la Cátedra VI a Medicina N° 107 - Agosto/2001. http://med.unne.edu.ar/revista/revista107/diag_anemias.html. Revisado el 20-10-2011
64. Claster S. Biology of anemia, differential diagnosis, and treatment options in human immunodeficiency virus infection. The Journal of Infectious Diseases 2002;185(Suppl 2):S105-S109.
65. Gordeuk VR, Delanghe JR, Langlois MR, Boelaert JR. Iron status and the outcome of HIV infection: an overview. J Clin Virol 2001; 20(3):111-5.
66. Gabrilove 2000. Overview: Erythropoiesis, anemia, and the impact of erythropoietin. Seminars in Hematology 2000; 37(Suppl 6) (4):1-3.
67. Bieber E. Erythropoietin, the biology of erythropoiesis and epoetin alfa. An overview. Journal of Reproductive Medicine for the Obstetrician and Gynecologist 2001; 46 (5 Suppl):521-530.
68. Kreuzer KA, Rockstroh JK. Pathogenesis and pathophysiology of anemia in HIV infection. Annals of Hematology 1997; 75:179-87.

69. Sipsas NV, Kokori SI, Ionnidis JPA. Circulating autoantibodies to erythropoietin are associated with human immunodeficiency virus type 1 related anemia. *Journal of Infectious Diseases* 1999; 180:2044-7.
70. Fischl M, Galpin JE, Levine JD, Groopman JE, Henry DH Kennedy P, et al. Recombinant human erythropoietin for patients with AIDS treated with zidovudine. [comment]. *New England Journal of Medicine* 1990; 332:1488-93.
71. Henry DH. Erythropoietin therapy in AIDS. *Progress in Clinical & Biological Research* 1990; 338:113-20
72. Phair JP, Abels RI, McNeill MV, Sullivan DJ. Recombinant human erythropoietin treatment: Investigational new drug protocol for the anemia of the acquired immunodeficiency syndrome. *Archives of Internal Medicine* 1993; 153:2669-75.
73. Rendo P, Freigeiro D, Barboni G, Donato H, Drelichman G, Gonzalez F. A multicenter, randomized, double-blind trial with recombinant human erythropoietin (rHuEPO) in anemic HIV-infected children treated with antiretrovirals. *International Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2001; 7:235-9.
74. Ibbotson T, Goa KL. Darbepoetin Alfa. *Drugs* 2001; 61(14):2097-104.

75. Joy MS. Darbepoetin Alfa: A novel erythropoiesis-stimulating protein. *Annals of Pharmacotherapy* 2002; 36:1183-92.

76. <http://www.updatesoftware.com/BCP/BCPGetDocument.asp?DocumentID=CD004776> Consultado el 12-02-2012

77. Reeves, J. D. and Doms, R. W (2002). «Human Immunodeficiency Virus Type 2». *J. Gen. Virol.*83 (Pt 6): pp. 1253–65.PMID12029140.

78. http://es.wikipedia.org/wiki/Virus_de_la_inmunodeficiencia_humana.
(Consultado el 26 de enero de 2012)

79. UNAIDS. AIDS epidemic update 2002. UNAIDS 02/46E. ISBN 92 9173 253-2 (2002).

80. Hagmann M. Study confirms effectiveness of antiretroviral drugs for HIV patients. *Bulletin of the World Health Organizations*

81. Eduardo Carrillo Maravilla, Armando Villegas Jiménez: El descubrimiento del VIH en los albores de la epidemia del SIDA. *Rev Invest Clín* 2004; Vol. 56(2):130-133. Revisado el 16 de enero de 2012.

82. World Health Organization. Estrategia mundial del sector sanitario para el VIH/SIDA. 56ª Asamblea mundial de la salud. En www.who.int/gb/eb_wha/pdf/wha56/sa56r30. Revisado el 18 de enero de 2012

83. Temas VIH/SIDA 2002. En www.undp.org/spanish (Revisado el 18 de enero de 2012)

84. En www.undp.org/spanish (Revisado el 8 de diciembre de 2011)

85. UNAIDS; AIDS 5 years since ICPD: Emerging Issues and Challenges for women, Young people & infants: UNAIDS discussion Document. UNAIDS, Geneva 1999.

86. Caldwell BM, Rogers MF. Epidemiología de la infección por virus de inmunodeficiencia humana en niños. Clin Pediatr North Am 1991; 1:1-17

87. Universidad Nacional Del Nordeste Argentina. Transmisión del virus de inmunodeficiencia Humana, causante del SIDA. <http://www.aids-sida.org/transmision.htm/2006> (consultado el 25 de abril de 2006).

88. Redes de nuevas fronteras. Formas de transmisión del virus. <http://www.redesnuevafrontera.org.ar/sida/transmision.htm>. Consultado el 25 de abril de 2009.

89. Blanco, L; Gerra, ME. Relación entre factores sociodemográficos y el conocimiento sobre VIH/SIDA en gestantes de la gran Caracas. Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría. 2004; Vol:67; N° 2:81-86

90. Garrido, E; Tovar, V; Guerra, ME; Carvajal, A; León, JR. Programa Odontológico Educativo en Salud Bucal dirigido a madres VIH/SIDA. Acta Odontol. Venez. 2008; Vol.46; N°1: 61-63

91. Cavazza M, Correnti M. Determinación de la carga viral de VIH y su importancia clínica. *Rev Fac Med (MSAS-UCV)* 1999; 22:11-5.[[Links](#)]

92. Sleasman J, Goodenow M. Immunologic Disorders. HIV-1 infection. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:1-22. [[Links](#)]

93. Cevihp FC. *Manual Práctico de la Infección VIH pediátrica*. 2ª Edición. De Prous. Barcelona 2000. [[Links](#)]

94. P, Leticia; Moronta, R; Cuadra-Sánchez, C; Callejas D, Luciana Costa, Monsalve, F; Bernardoni, C; Estévez, J. Carga viral en pacientes pediátricos

VIH positivos con terapia antirretroviral. Rev. méd. Chile v. 136 n.8 Santiago ago. 2008

95. Van Rossum A, Fraaij P, Groot R. Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:1-21.

96. De Hovitz, JA; Kovacs, J; Felman, K; Anastos, M; Mardge, S; Gange, S; Melnick, R; Greeblanch, RM. The relationship between virus load response to highly active antiretroviral therapy and change to CD4 cell counts: A report from the women's interagency HIV study. *Journal of Infectious Diseases*, 2000; Vol. 182; N° 5: 1527-1530.

97. Timothy, R; Sterling, D; Astemborsky, J; Hoover, D; Margolick, JB; Quinn, TC. Initial Plasma HIV-1 RNA Levels and Progression to AIDS in Women and Men. *New England Journal of Medicine*: 2001; Vol 344; N° 10:720-725.

98. Geosalud. Los análisis de sangre; Una herramienta util para el control del VIH http://geosalud.com/sida/analisis_sangre.htm Consultada el 15-01-2012

99. Raboud, J; Montaner, J; Conway, B. Supression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve long-term response to therapy. *AIDS*; 1998; 12:1727-9.

100. Ortiz, G; Nixon, D; Trkola, A. HIV-1 specific immune responses in subjects who temporarily contain virus replication after discontinuation of highly active antiretroviral therapy. *J Clin Invest*; 1999; 104: R13-8.

101. Ramaratnam, B; Mittler, C; Zhang, L; Boden, D; Hurley, A; Fang, F. The decay of the latent reservoir of replication-competent HIV-1 is inversely correlated with extent of residual viral replication during prolonged antiretroviral therapy. *Nat Med*. 2000; 6:82-5

102. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Study provides Baseline Measurements of Viral Load in Pediatric AIDS. S.I: <http://www.hhs.gov/news/press/1997>. Consultado el 30/04/2009.

103. USPHS. Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in HIV Infected Adults and Adolescents, HIV/AIDS Treatment Information Service: <http://www.aidsinfo.nih.gov>. Consultado el 30/04/2009.

104. Paul M, Shearer W, Koninetz C, Lewis D. Basic and Clinical Immunology. Comparison of CD8+ T-cell subsets in HIV-infected rapid progressor children versus non-rapid progressor children. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 1-14.

105. Chinen J, Shearer W. Molecular virology and immunology of HIV infection. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 1166-86.

106. Cadwell MB, Oxtoby, MJ; Simonds RJ y cols. Centers for Disease Control 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994; 43:1

107. Centers of Disease Control. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome *MMWR* 1987; 36 (Suppl!): S-15S

108. CDC 1994 Revised classification - System for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children less than 13 years of age. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1994: 43:1 -11. (62)

109. Las estadísticas del VIH y Sida en el mundo
<http://www.avert.org/estadisticas-sida.htm> Revisado el 25-11-11

110. <http://www.cruzrojavenezolana.org/modules.php?name=News&file=article&sid=312>. Revisado el 23 de febrero de 2012

111.-Universidad del Zulia. La Luz ADN. http://www.agenciadenoticias.luz.edu.ve/index.php?option=com_content&task=view&id=774&Itemid=186.

Revisado el 23 de febrero de 2009

112. http://www.stopvih.org/mujeres_ninos_jovenes_y_el_vih.php

113. Jiménez, E. Anemia en los niños. <http://www.diagnostico.com/Pediatrics/Comun/Anemias.stm> (Consultado el 26 de octubre de 2011)

114. Means RT, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. Blood 1992; 80:1639-47.

115. Fitzimons EJ, Brock JH. The anemia of chronic disease. BMJ 2001; 322: 811-2

116. Means RT. The anemia of chronic disorders. En: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Green JP, Rodgers CM. Wintrobe's Clinical Hematology. 10th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998.p. 1011-21.

117. Culnane, M; Fowler, M; Lee, SS; Mcsherry, G; Brady, M;.Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219/076 Teams. JAMA. 1999; 281:151-157.

- 118 .Ludwing H, Fritz E. Anemia in cancer patients. Semin Oncol 1998; 25 (3):2-6.
119. Means RT. Advances in the anemia chronic disease. Int J Hematol 1999; 70:7-12.
120. .Ludwing H, Fritz E. Anemia in cancer patients.Semin Oncol 1998; 25 (3):2-6.
- 121 Baiton DF, Finch CA. The diagnosis of deficiency anemia.Am J Med 1964; 37 62-8.
122. Lau SM, Yu WL, Chow KC, Wang JH. Parvovirus B 19 infection in a human immunodeficiency virus - infected patient with anemia. J Formos Med Assoc 2000; 99:162-5.
123. Macroft A, Kirk O, Barton SE. Anaemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV infected patients from across Europe. AIDS 1999; 13:943-50.
124. Asociación Monarcas México. AZT y Embarazo. S.1: <http://www.monarcasmexico.org>.2005 .Consultado el =1-05-2010. Consultado

125. United Nations Administrative Committee on Coordination/Sub-Committee on Nutrition (ACC/SCN) en colaboración con el International Food Policy Research Institute. Fourth report on the world nutrition situation. Geneva: ACC/SCN; IFPRI; 2000. Pp. 23–27.

126. Chen WA, Lesperance L, Bernstein H. Screening for iron deficiency. *Pediatr Rev* 2002; 23:171–178.

127. Oski FA. Iron deficiency in infancy and childhood. *New Eng J Med* 1993; 329:190–193

.

128. Boelaert JR, Weinberg GA, Weinberg ED. Altered iron metabolism in HIV infection: mechanisms, possible consequences, and proposals for management. *Infect Agents Dis* 1996; 5:36-46.

¹²⁹. Savarino A, Pescarmona GP, Boelaert JR. Iron metabolism and HIV infection: reciprocal interactions with potentially harmful consequences?. *Cell Biochem Funct* 1999; 17:279-287.

130. Costagliola DG, Montalembert M, Lefrere JJ. Dose of deferoxamine and evolution of HIV-1 infection in thalassaemic patients. *British Journal of Hematology* 1994; 87:849-852.

131. Salmon-Ceron D, Fontbonne A, Saba J. Lower survival in AIDS patients receiving dapsone compared with aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Infect Dis* 1995; 172:656-664.

132. Delanghe JR, Langlois MR, Boelaert JR. Haptoglobin polymorphism, iron metabolism and mortality in HIV infection. *Acquired Immune Deficiency Syndrome* 1998; 12:1027-1032.

133. De Monye C, Karcher DS, Boelaert JR, Gordeux VR. Bone marrow macrophage iron grade and survival of HIV-seropositive patients. *Acquired Immune Deficiency Syndrome* 1999; 13:375-380.

134. Olsen A, Mwanniki D, Krarup H, Friis H. Low-dose iron supplementation does not increase HIV-1 load. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36:637-638.

135. Boccio,J; María Concepción P, Maria; Zubillaga,M ,Jimena Salgueiro,C, Barrado,D, Martinez,M; y cols. Causas y consecuencias de la deficiencia de hierro sobre la salud humana. *ALAN* v.54 n.2 Caracas jun. 2004.

136. Mariela Forrellat B, Mariela; Fernández D, N. Anemia de los procesos crónicos. Aspectos clínicos y de laboratorio. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2002; 18(3).
137. Cartwright GE, Lee GR. The anaemia of chronic disorders. Br J Haematol 1971; 21: 147-52.
138. Dall DC, Weiss RB. Neoplasia and the erythron. J Clin Oncol 1985; 3:429-33.
139. Jacobs A. Serum ferritin and iron stores. Fed Proc 1997; 36:2024-27.
140. Baiton DF, Finch CA. The diagnosis of deficiency anemia. Am J Med 1964; 37:62-8.
141. Konijn AM, Hershko C. The anemia of inflammation and chronic disease. En: De Sousa M, Brock JA. Iron, immunity, cancer and inflammation. Chichester: John Wiley; 1989. p. 111-43.
142. Birgegård G, Hellgån R, Killander A, Strömberg A, Wide L. Serum ferritin during infection. Scand J Hematol 1978; 21:333-40.

143. Robert T, Means Jr. The anaemia of infection. *Bailliere Clin Haematol* 2000; 13:151-62.

144. Baer AN, Dessypris EN, Krantz SB. The pathogenesis of anemia in rheumatoid arthritis. A clinical and laboratory analysis. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 14 209-23.

145. Kuiper-Kramer EP, Huisman CM, van Raan J, van Eijk HG. Analytical and clinical implication of soluble transferrin receptor in serum. *Eur J Clin Biochem* 1996; 34:645-9.

146. Miller A, Chodos RB, Emerson CP, Ross JF. Studies of anemia and iron metabolism in cancer. *J Clin Invest* 1956; 35:1248-53.

147. Hyman GA, Harvey JE. The pathogenesis of anemia patients with carcinoma. *Am J Med* 1995:350-5.

148. www.tuotromedico.com. «Índices hematimétrico» (en español). Consultado el 28, 03 de 2011.

149. MedlinePlus (2011). «RBC indices» (en inglés). Consultado el 28, 03 de 2011.

150. University of Maryland / Medical Center (2011). «Índices de glóbulos rojos - Información general» (en español). Consultado el 28, 03 de 2011.

151. <http://salud.kioskea.net/faq/1610-hemograma-completo-vcm-chcm-hcm-y-hematocrito>. Revisado el 26-02-2012

152. <http://es.wikipedia.org/wiki/Anemia>. Revisado el 26-02-2012

153. <http://es.wikipedia.org/wiki/Eritropoyesis>. Revisado el 26-02.2012

154. <http://www.mailxmail.com/curso-hematologia-alteraciones-celulares-tecnicas-utilizadas-laboratorio/clasificacion-anem>

155. <http://www.mailxmail.com/curso-hematologia-alteraciones-celulares-tecnicas-utilizadas-laboratorio/clasificacion-anem>

156. <http://www.monografias.com/trabajos54/tipos-de-anemia/tipos-de-anemia2.shtml>. Revisado el 18-12- 2011.

157. http://www.google.co.ve/webhp?sourceid=toolbar-instant&hl=es&ion=1&qscrl=1&nord=1&rlz=1T4ADFA_esVE463VE466#

158. Moreno G, Marta. Etiopatogenia de la anemia asociada a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana..MEDICINA CLÍNICA. VOL. 110.NÚM. 13. 19

.

159. Koury ST, Bondurant MC, Koury MJ. Localization of erithropoietin synthetizing cells in murine kidneys by in situ hybridization. Blood 1988;71: 524-527.

160. LaCombe C, Da Silva JL, Bruneval P. Peritubular cells are the site of erithropoietin synthesis in the murine hipoxic kidney. J Clin Invest 1988; 81:20-623.

161. Nissenson AR. Erythropoietin overview. Blood Purif 1994; 12: 6-13

.

162. Ascensao JL, Bilgrami S, Zanjani ED. Erythropoietin. Biology and clinical applications. Am J Pediatr Hematol Oncol 1991; 13:376-387.

163. Camacho J, Poveda F, Zamorano AF, Valencia ME, Vázquez JJ, Amalich

F. Serum erythropoietin levels in anaemic patients with advanced human immunodeficiency virus infection. Br J Haematol 1992; 82:608-614

164. Wang Z, Goldberg MA, Scadden DT. HIV-1 suppresses erythropoietin

production in vitro. *Exp Hematol* 1993; 21:683-688.

165. Steinberg HN, Crumpacker CS, Chatis PA. In vitro suppression of normal human bone marrow progenitor cells by human immunodeficiency virus. *J Virol* 1991; 65:1.765-1.769.

166. Zauli G, Re MC, Visani G. Evidence for a human immunodeficiency virus type 1 mediated suppression of uninfected hematopoietic (CD34+) cells in AIDS patients. *J Infect Dis* 1992; 166:710-716.

167. Zauli G, Re MC, Davis B, Sen L, Visani G, Gugliotta L et al. Impaired in vitro growth of purified (CD34+) hematopoietic progenitors in human immunodeficiency virus-1 seropositive thrombocytopenic individuals. *Blood* 1992; 79: 2.680-2.687.

168. Cen D, Zauli G, Szarnicki R, Davis BR. Effect of different human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1) isolates on long-term bone marrow hematopoiesis. *Br J Haematol* 1993; 85:596-602.

169. Re MC, Zauli G, Gibellini D, Furlini G, Ramazzotti E, Monari P et al. Uninfected hematopoietic progenitor (CD34+) cells purified from the bone marrow of AIDS patients are committed to apoptotic cell death in culture. *AIDS* 1993; 7: 1.049-1.055.

170. Zauli G, Vitale M, Re MC, Furlini G, Zamai L, Falcieri E et al. In vitro exposure to human immunodeficiency virus type 1 induces apoptotic cell death of the factor-dependent TF-1 hematopoietic cell line. *Blood* 1994; 83:167-175.

171. Platzter E. Human hematopoietic growth factors. *Eur J Haematol* 1989; 42:1-15.

172. Lunardi Y, Nugeyre MT, Georgoulas V, Barré F, Jasmin C, Chermann JC. Replication of the human immunodeficiency virus 1 and impaired differentiation of the T cells after in vitro infection of bone marrow immature T cells. *J Clin Invest* 1989; 83: 610-615.

173. Scadden DT, Zeira M, Woon A, Wang Z, Schieve L, Ikeuchi K et al. Human immunodeficiency virus infection of human bone marrow stromal fibroblasts. *Blood* 1990; 76: 317-322.

174. Linenberger ML, Beebe AM, Pedersen NC, Abkowitz JL, Dandekar S. Marrow accessory cell infection and alterations in hematopoiesis accompany severe neutropenia during experimental acute infection with feline immunodeficiency virus. *Blood* 1995; 85:941-951.

175. Steinber HN, Anderson J, Crumpacker CS, Chatis PA. HIV infection of BS-1 stroma cell line: effect on murine hematopoiesis. *Virology* 1993; 193: 524-527.

176. Calenda V, Sebahoun G, Chermann JC. Modulation of normal human erythropoietic progenitor cells in long-term liquid cultures after HIV-1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1992; 8:61-67.

177. Calenda V, Chermann JC. The effects of HIV on hematopoiesis. *Eur J Haematol* 1992; 48: 181-186.

178. Herbein G, Keshav S, Collin M, Montaner LJ, Gordon S. HIV-1 induces tumor necrosis factor and IL-1 gene expression in primary human macrophages independent of productive infection. *Clin Exp Immunol* 1994; 95: 442-449.

179. Molina JM, Scadden DT, Burn R, Dinarello CA, Groopman JE. Production of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 beta by monocytic cells infected with human immunodeficiency virus. *J Clin Invest* 1989; 84: 733-739.

180. Fibbe WE, Willems R. The role of interleukin-1 in hematopoiesis. *Acta Haematol* 1991; 86: 148-154.

181. Westendorp MO, Li-Weber M, Frank RW. Human immunodeficiency virus type 1 tat upregulates interleukin-2 secretion in activated T cells. *J Virol* 1994; 68: 4.177-4.185.

182. Branch MA, Hermann F. Hematopoietic growth factors: interactions and regulation of production. *Acta Haematol* 1991; 86: 128-137.

183. Fuchs D, Shearer GM, Boswell RN, Lucey DR, Clerici M, Reibnegger G et al. Negative correlation between blood cell counts and serum neopterin concentration in patients with HIV-1 infection. *AIDS* 1991; 5: 209- 212.

184. Von Sydow M, Sonnerborg A, Gaines H, Strannegard O. Interferon-alpha and tumor necrosis factor-alpha in serum of patients in various stages of VIH infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1991; 7: 375-380.

185. Geissler RG, Ottmann OC, Kojouharoff G, Reutzel P, Eder M, Hoelzer D et al. Influence of human recombinant interferon-alpha and interferongamma on bone marrow progenitors cells of HIV-positive individuals. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1992; 8: 521-525.

186. Lahdevirta TA, Maury CP, Teppo AM, Repo H. Elevated levels of circulating cachectin/tumor necrosis factor in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1988; 85: 289-291.
187. Reddy MM, Sorrell SJ, Lange M, Grieco MH. Tumor necrosis factor and HIV p24 antigen levels in serum of HIV infected populations. *J Acquired Immune Defic Syndr* 1988; 1: 436-440.
188. Maury CP, Lahdevirta J. Correlation of serum cytokine levels with hematological abnormalities in human immunodeficiency virus infection. *J Intern Med* 1990; 227: 253-257.
189. Geissler RG, Ottmann OG, Eder M, Kojouharoff G, Hoelzer D. Effect of recombinant human transforming growth factor beta and tumor necrosis factor alpha on bone marrow progenitor cells of HIV-infected persons. *Ann Hematol* 1991; 62: 151-155.
190. Schwartz GN, Kessler SW, Szabo JM, Burrell LM, Francis ML. Negative regulators may mediate some of the inhibitory effects of HIV-1 infected stromal cell layers on erythropoiesis and myelopoiesis in human bone marrow long-term cultures. *J Leukoc Biol* 1995; 57: 948-955.

191. Maciejewski JP, Weichold FF, Young NS. HIV-suppression of hematopoiesis in vitro mediated by envelope glycoprotein and TNF-alpha. *J Immunol* 1994; 153: 4.303-4.310.
192. Kekow J, Wachsman W, McCutchan JA, Cronin JA, Carson DA, Lotz M et al. Transforming growth factor beta and non-cytopathic mechanisms of immunodeficiency in human immunodeficiency virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 8.321-8.325.
193. Tsoukas CM, Bernard NF. Markers predicting progression of human immunodeficiency virus-related disease. *Clin Microbiol Rev* 1994; 7:14-28.
194. Axelrod AA. Some hematopoietic negative regulators. *Exp Hematol* 1990; 18:143-150.
195. Manegold C, Jablonowski H, Armbrecht C, Strohmeyer G, Pietsch T. Serum levels of stem cell factor are increased in asymptomatic human immunodeficiency virus-infected patients and are associated with prolonged survival. *Blood* 1995; 86: 243-249.
196. Miles SA, Lee K, Hutlin L, Zsebo KM, Mitsuyasu RT. Potential use of human stem cell factor as adjunctive therapy for human immunodeficiency virus-related cytopenias. *Blood* 1991; 78: 3.200-3.208.

197. Levere RD, Staudinger R, Loewy G, Kappas A, Shibahara S, Abraham NG. Elevated levels of heme oxygenase-1 activity and mRNA in peripheral blood adherent cells of acquired immunodeficiency syndrome patients. *Am J Hematol* 1993; 43: 19-23.

198. IfedayoAdetifa, UduakOkomo. Administración de suplementos con hierro para la reducción de la morbilidad y la mortalidad en niños con VIH (Revision Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 1 Art no. CD006736. Chichester, UK: John Wiley&Sons, Ltd.).

199. Lancaster DJ, Palte S, Ray D. Recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia in AIDS patients receiving concomitant amphotericin B and zidovudine. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 1993;6:533-4.

200. Semba, RD; Ricketts EP, Mehta S; Netski D; Thomas D, Kirk G; Wu AW; Vlahov; D; Effect of micronutrients and iron supplementation on haemoglobin, iron status, and plasma hepatitis C and HIV RNA levels in female injection drug users: a controlled clinical trial. *J Acquir Immune Defic Synder* 2000; 45: 298-303

201. Martins S, Logan S, Gilbert R. Iron supplementation for improving psychomotor development and cognitive function in infants under the age of one. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 2. [Art. No.: CD003016. DOI: 10.1002/14651858.CD003016]

202. Fraser A, Bilenko N, Paul M, Leibovici L, Fraser D. Supplementation with two or more micronutrients versus single micronutrient supplementation or placebo in young children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. [Art. No.: CD005977. DOI: 10.1002/14651858.CD005977]

203. Xiaoxi Z, Wu T. Iron supplementation for iron deficiency anaemia in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. [CD006465]

204. Ojukwu JU, Okebe JU. Routine iron supplementation for preventing or treating iron-deficiency anaemia in children in malaria-endemic areas. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. [Art. No.: CD006589. DOI: 10.1002/14651858.CD006589]

205. Weinberg GA, Friis H, Boelaert JR, Weinberg ED. Iron status and the severity of HIV infection in pregnant women. *Clin Infect Dis* 2001; **33**: 2098-9.

206. Semba RD, Kumwenda N, Hoover DR, Taha TE, Mtimavalye L, Broadhead R, Eisinger W, Miotti PG, Chipangwi JD. Assessment of iron status using plasma transferrin receptor in pregnant women with and without human immunodeficiency virus infection in Malawi. *Eur J Clin Nutr* 2000; **54**: 872-7.

207. J.T. Ramos Amador M.J. Mellado Peña. Actualización en el tratamiento antirretroviral en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *An Pediatr (Barc)* 2004;60(3):254-61 <http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/37/37v60n03a13058076pdf001.pdf>. Revisado el 21 de febrero de 2012.

208. Ramos JT, Rojo P, Guillén S. Tratamiento antirretroviral en la infancia. En: Usieto R, editor. *Infección por VIH/SIDA. Avances en la optimización del tratamiento*. 1.ª ed. Madrid: CESA, 2003;p. 69-82.

209. Van Dike RB, Lee S, Jonhson GM, Wiznia A, Mohan K, Stanley K, et al. Reported adherence as a determinant of response to highly active antiretroviral therapy in children who have human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics* 2002; 109(4):e61.

210. Leonard EG, McComsey GA. Metabolic complications of antiretroviral therapy in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:77-84.

211. Resino S, Bellón J, Resino R, Navarro M, Ramos J, Mellado M, et al. Extensive implementation of highly active antiretroviral therapy shows great effectiveness on the survival and surrogate markers in vertically HIV-infected children. *Clin Infect Dis* 2004;38:1605-1612.

212. PENTA. Comparison of dual nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitor regimens with and without nelfinavir in children with HIV-1 who have not previously been treated: the PENTA 5 randomised trial. *Lancet* 2002;359(9308):733-40.

213. Resino S, Bellon JM, Sanchez-Ramon S, Gurbindo D, Ruiz-Contreras J, Leon JA, et al. Impact of antiretroviral protocols on dynamics of AIDS progression markers. *Arch Dis Child* 2002;86(2):119-24.

214. Reddington C, Cohen J, Baldillo A, Toyé M, Smith D, Kneut C, et al. Adherence to medication regimens among children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(12):1148-53.

215. Palella FJ, Jr., Cole SR, Chmiel JS, Riddler SA, Visscher B, Dobs A, et al. Anthropometrics and examiner-reported body habitus abnormalities in the multicenter AIDS cohort study. *Clin Infect Dis* 2004;38(6):903-7.

216. Rakotoambinina B, Medioni J, Rabian C, Jubault V, Jais JP, Viard JP. Lipodystrophic syndromes and hyperlipidemia in a cohort of HIV-1- infected patients receiving triple combination antiretroviral therapy with a protease inhibitor. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27(5):443-9.
217. Flynn PM, Rudy BJ, Douglas SD, Lathey J, Spector SA, Martinez J, et al. Virologic and immunologic outcomes after 24 weeks in HIV type 1-infected adolescents receiving highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2004; 190(2):271-9.
218. Gutierrez F, Molto J, Escolano C, Mora A, Pasquau F, Gregori J, et al. Genotypic resistance to antiretroviral drugs in patients with therapeutic failure to highly active antiretroviral therapy. *Med Clin (Barc)* 2000; 115(11):401-4.
219. CDCP. Guidelines for use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998;47(RR-4):1-43.
220. Soh CH, Oleske JM, Brady MT, Spector SA, Borkowsky W, Burchett SK, et al. Long-term effects of protease-inhibitor-based combination therapy on CD4 T-cell recovery in HIV-1-infected children and adolescents. *Lancet* 2003;362(9401):2045-51.

221. Resino S, Galan I, Perez A, Leon JA, Seoane E, Gurbindo D, et al. HIV-infected children with moderate-severe immune-suppression: changes in the immune system after highly active antiretroviral therapy. *Clin Exp Immunol* 2004; 137:570-577.

222. Resino S, Correa R, Bellon J, Sanchez-Ramon S, Muñoz-Fernandez M. Characterizing Immune Reconstitution after Long-Term HAART in Pediatric AIDS. *AIDS Res Hum Retrovir* 2002;18(18):1395-1406.

223. Resino S, Galán I, Bellón JM, Navarro M, León JA, Muñoz-Fernández MA. Characterising the immune system after long-term undetectable viral load in HIV-1-infected children. *J Clin Immunol* 2003;23(4):279-289.

224. Mueller BU, Sleasman J, Nelson RP, Jr., Smith S, Deutsch PJ, Ju W, et al. A phase I/II study of the protease inhibitor indinavir in children with HIV infection. *Pediatrics* 1998;102(1):e8.

225. Rutstein RM, Feingold A, Meislich D, Word B, Rudy B. Protease inhibitor therapy in children with perinatally acquired HIV infection. *AIDS* 1997;11:F107-11.

226. Descamps D, Flandre P, Calvez V, Peytavin G, Meiffredy V, Collin G, et al. Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected

patients from a trial of induction-maintenance therapy. Trilege (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA 072) Study Team). JAMA 2000; 283(2):205-11.

227. Verhofstede C, Noe A, Demecheleer E, De Cabooter N, Van Wanzele F, Van Der Gucht B, et al. Drug-Resistant Variants That Evolve During Nonsuppressive Therapy Persist in HIV-1-Infected Peripheral Blood Mononuclear Cells After Long-Term Highly Active Antiretroviral Therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2004;35(5):473-483.

228. Gallego O, Ruiz L, Vallejo A, Clotet B, Leal M, Soriano V. Rate of virological treatment failure and frequencies of drug resistance genotypes among human immunodeficiency virus-positive subjects on antiretroviral therapy in Spain. J Clin Microbiol 2002;40(10):3865-6.

229. Mullen J, Leech S, O'Shea S, Chrystie IL, Du Mont G, Ball C, et al. Antiretroviral drug resistance among HIV-1 infected children failing treatment. J Med Virol 2002;68(3):299-304.

230. Bongiovanni M, Bini T, Adorni F, Meraviglia P, Capetti A, Tordato F, et al. Virological success of lopinavir/ritonavir salvage regimen is affected by an increasing number of lopinavir/ritonavir-related mutations. Antivir Ther 2003;8(3):209-14.

231. Resino S, Bellón JM, Ramos JT, Gonzalez-Rivera M, de José M, González M, et al. Positive virologic outcome after lopinavir/ritonavir salvage therapy in protease inhibitor-experienced HIV-1-infected children. A prospective cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2004;54(5):921-931.
232. Pierson T, McArthur J, Siliciano RF. Reservoirs for HIV-1: mechanisms for viral persistence in the presence of antiviral immune responses and antiretroviral therapy. *Annu Rev Immunol* 2000; 18:665-708.
233. Ibanez A, Puig T, Elias J, Clotet B, Ruiz L, Martinez MA. Quantification of integrated and total HIV-1 DNA after long-term highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients. *AIDS* 1999;13(9):1045-9.
234. Tirado G, Jove G, Reyes E, Sepulveda G, Yamamura Y, Singh DP, et al. Differential evolution of cell-associated virus in blood and genital tract of HIV-infected females undergoing HAART. *Virology* 2005;334(2):299-305.
235. Chun TW, Davey RT, Jr., Ostrowski M, Shawn Justement J, Engel D, Mullins JI, et al. Relationship between pre-existing viral reservoirs and the re-emergence of plasma viremia after discontinuation of highly active antiretroviral therapy. *Nat Med* 2000;6(7):757-61.

236. Bi X, Gatanaga H, Ida S, Tsuchiya K, Matsuoka-Aizawa S, Kimura S, et al. Emergence of protease inhibitor resistance-associated mutations in plasma HIV-1 precedes that in proviruses of peripheral blood mononuclear cells by more than a year. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34(1):1-6.

237. Moore RD. Cost effectiveness of combination HIV therapy: 3 years later. *Pharmacoeconomics* 2000;17(4):325-30.

238. Bardsley-Elliot A, Perry CM. Nevirapine: a review of its use in the prevention and treatment of paediatric HIV infection. *Paediatr Drugs* 2000;2(5):373-407.

239. Halpern MT, Read JS, Ganoczy DA, Harris DR. Cost-effectiveness of cesarean section delivery to *prevent mother-to-child transmission of HIV-1*. *Aids* 2000;14(6):691-700.

240. Ades AE, Ratcliffe J, Gibb DM, Sculpher MJ. *Economic issues in the prevention of vertical transmission of HIV*. *Pharmacoeconomics* 2000;18(1):9-22.

241. Hamers FF, Downs AM. *The changing face of the HIV epidemic in western Europe: what are the implications for public health policies?* *Lancet* 2004;364(9428):83-94.

242. *Barlett J, Gallant J. Medical management of HIV infection. 2001-2002 edition*

243. Abramowicz M, et al. Drugs for HIV infection. *The medical letter* 2000; 42: 1-6

244. Lalezari J, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor for drug resistant in HIV infection in North and South America. *NEJM* 2003; 348 (22): 2175-2180.

245. <http://srv.bertha.gob.ni/biblioteca/Epidemiologia2/Tratamiento%20Antirretroviral%20para%20Ninos.ppt>. Revisado el 20-01-2012

246. *La Biblioteca Cochrane Plus.2011 Número 1 ISSN 1745-9990*

247. Gutiérrez, R; Soto, L; Instituto de Medicina Tropical Alexander Von Humboldt, Universidad Peruana Cayetano Heredia. <http://www.upch.edu.pe/tropicales/telemedicinatarga/REVISION%20DE%20TEMAS/efectos%20adversos%20version%20final.pdf>. Revisado el 12-10-2011

248. <http://www.ctv.es/USERS/fpardo/vihitazt.htm>. Revisado el 25-10-2011

249. <http://todo-en-salud.com/2011/02/actitud-ante-efectos-secundarios-concretos-del-tratamiento-antirretroviral>. Revisado el 12-10-2011

250. Márquez, MT. Guía para el Odontólogo de Manifestaciones bucales del Paciente VIH/SIDA. Congreso de Patología Bucal, Caracas.1995.

251. Tovar, V; Guerra, ME; Bravi, I; Albornoz, E; Lambertini, A; Ibarra, G; Brito, A. Manifestaciones bucales e Infecciones Oortunistas mas frecuentes encontradas en 208 pacientes con Infección por VIH/SIDA. Acta Odntol. Venez. 2002; Vol. 40; N° 3. ISSN 0001-6365.

252. Tovar, V. Memoria integradora en la que se describen cinco Artículos dentro de la Línea de Investigación “Odontología y VIH/SIDA, presentada con el fin de ascender a la categoría de Asociada en el Escalafón Universitario. UCV. Abril 2006.

XVI ANEXOS

Historia clínica para pacientes pediátricos que se utiliza en el CAPEI/UCV