



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. ÁNGEL LARRALDE**



**RELACIÓN DE LOS NIVELES DE FERRITINA SÉRICA CON INFECCIONES
OPORTUNISTAS EN PACIENTES VIH/SIDA.
UNIDAD DE INFECTOLOGIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO
“DR. ÁNGEL LARRALDE”.**

**AUTOR (A):
MORENO CASTILLO, JENNIFER CAROLINA.
TUTOR ESPECIALISTA: CASTILLO T. DELIA ZENAIDA
TUTOR METODOLÓGICO: DELGADO L. ANTONIO**

VALENCIA, OCTUBRE DE 2013



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. ÁNGEL LARRALDE**



**RELACIÓN DE LOS NIVELES DE FERRITINA SÉRICA CON INFECCIONES
OPORTUNISTAS EN PACIENTES VIH/SIDA.
UNIDAD DE INFECTOLOGIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO
“DR. ÁNGEL LARRALDE”.**

**TRABAJO QUE SE PRESENTA ANTE LA UNIVERSIDAD DE CARABOBO PARA
OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**AUTOR (A):
MORENO CASTILLO, JENNIFER CAROLINA.
TUTOR ESPECIALISTA: CASTILLO T. DELIA ZENaida
TUTOR METODOLÓGICO: DELGADO L. ANTONIO**

VALENCIA, OCTUBRE DE 2013

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
Introducción.....	6
Objetivos General y Específicos	9
Materiales y Métodos.....	10
Resultados.....	12
Discusión.....	14
Conclusiones y Recomendaciones.....	17
Referencias Bibliográficas	18
Anexos	21



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. ÁNGEL LARRALDE



**RELACIÓN DE LOS NIVELES DE FERRITINA SÉRICA CON INFECCIONES
OPORTUNISTAS EN PACIENTES VIH/SIDA.**

**UNIDAD DE INFECTOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO
“DR. ÁNGEL LARRALDE”.**

AUTOR(A): MORENO CASTILLO, JENNIFER C.

RESUMEN

Las infecciones oportunistas (IOs), han representado la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes VIH/SIDA. Las concentraciones séricas de ferritina, pueden estar elevadas fuera de proporción con respecto a los depósitos de hierro, en presencia de ciertos síndromes clínicos. **Objetivo:** Relacionar los niveles de ferritina sérica con la presencia de infecciones oportunistas, en pacientes VIH/SIDA, hospitalizados en el servicio de Medicina Interna, Unidad de Infectología, Hospital Universitario “Dr. Ángel Larralde”, Junio 2010-2012. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio de corte transversal y prospectivo, se incluyeron 69 pacientes, > 18 años, con diferentes IOs, $CD_4^+ \leq 200$ células/mm³, en quienes se determinaron los niveles de ferritina sérica, LDH y parámetros hematimétricos al momento del ingreso. **Resultados:** 57 pacientes (82,6%) del sexo masculino y 12 (17,3%) sexo femenino, media de 36 años. Los pacientes con histoplasmosis diseminada, tuberculosis (pulmonar y extrapulmonar) y toxoplasmosis cerebral, presentaron niveles de ferritina más elevados. Al relacionar los niveles séricos de deshidrogenasa láctica (LDH) y ferritina, se observó relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Se evidenció elevación marcada de los niveles de LDH en los casos de histoplasmosis diseminada. Se presentó una relación inversa entre los niveles de ferritina sérica y valores hematimétricos, hemoglobina ($p = 0,044$) y hematocrito ($p = 0,005$). **Conclusión:** Niveles elevados de ferritina sérica, se han relacionado con estadios avanzados de la enfermedad, sugiriendo mayor estado de inmunosupresión; pudiendo ser un marcador útil, en relación a proceso inflamatorio en las IOs, con valores más elevados en histoplasmosis diseminada, tuberculosis (pulmonar y extrapulmonar) y toxoplasmosis cerebral, sirviendo de orientación en la sospecha de dichas entidades clínicas. Valores elevados de LDH y ferritina de forma conjunta, son altamente sugestivos de la presencia de histoplasmosis diseminada.

Palabras claves: Virus de inmunodeficiencia humana (VIH), Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), infecciones oportunistas (IOs), ferritina sérica, deshidrogenasa láctica (LDH).



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. ÁNGEL LARRALDE



RELATIONSHIP OF SERUM LEVELS FERRITIN OPPORTUNISTIC
INFECTIONS IN PATIENTS WITH HIV/AIDS. INFECTOLOGY UNIT
UNIVERSITY HOSPITAL "DR. ANGEL LARRALDE ".

MORENO CASTILLO, JENNIFER CAROLINA.

ABSTRACT

Opportunistic infections (OIs), have represented the leading cause of morbidity and mortality in HIV/AIDS patients . Serum ferritin may be elevated out of proportion to the iron deposits in the presence of certain clinical syndromes. **Objective:** To relate serum ferritin levels with the presence of opportunistic infections in HIV/AIDS patients hospitalized in Internal Medicine, Infectious Diseases Unit, University Hospital "Dr. Angel Larralde", June 2010-2012. **Materials and Methods:** We performed a cross-sectional study and prospective study included 69 patients, > 18 years, with different OIs, CD4 + \leq 200 cells/mm³, who were determined in serum ferritin levels, LDH and hematimetric parameters when income. **Results:** 57 patients (82.6%) males and 12 (17.3%) females, mean of 36 years. Patients with disseminated histoplasmosis, tuberculosis (pulmonary and extrapulmonary) and cerebral toxoplasmosis presented higher ferritin levels. Relating serum lactate dehydrogenase (LDH) and ferritin was observed statistically significant ($p < 0,05$). It showed markedly elevated LDH levels in cases of disseminated histoplasmosis. It presented an inverse relationship between serum ferritin levels and blood parameters, hemoglobin ($p=0.044$) and hematocrit ($p=0.005$) . **Conclusion:** Elevated levels of serum ferritin, have been associated with advanced stages of the disease, suggesting higher state of immunosuppression, may be a useful marker in relation to chronic inflammatory process in the IOs, with higher values in disseminated histoplasmosis, tuberculosis (pulmonary and extrapulmonary) and cerebral toxoplasmosis, providing guidance on suspicion of these clinical entities. Elevated LDH levels and ferritin jointly, is highly suggestive of the presence of disseminated histoplasmosis.

Keywords: Human immunodeficiency virus (HIV) syndrome immunodeficiency syndrome (AIDS), opportunistic infections (OIs), ferritin serum lactate dehydrogenase (LDH).

INTRODUCCIÓN

A finales de la década del 80, se diagnosticó por primera vez la enfermedad causada por la inmunosupresión inducida por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), cuando médicos estadounidenses observaron infecciones por gérmenes oportunistas en hombres homosexuales, que presentaban un defecto selectivo de la inmunidad celular, manifestados por una disminución en el conteo de linfocitos T CD₄⁺. Dichas enfermedades se producían en pacientes previamente sanos, lo que sugería que la inmunodeficiencia se debía a un factor adquirido, más que congénito. (1)

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), se definió como la aparición de una enfermedad, que indicaba al menos de forma moderada, la presencia de inmunodeficiencia celular subyacente, en una persona con una alteración que se sabía asociada al aumento de enfermedades relacionadas con la inmunodeficiencia celular. A partir del año 1983, el Sida se convirtió en un trastorno comunicable, a medida que pasaba el tiempo y hasta el día de hoy, el grupo de personas infectadas sigue en aumento, observándose nuevas manifestaciones clínicas asociadas con la enfermedad.(1)

Las infecciones oportunistas (IOs), han sido la principal causa de morbilidad y mortalidad de los pacientes infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), desde el inicio de la pandemia. El uso de quimioprofilaxis, inmunizaciones y la instauración de mejores estrategias para el manejo agudo de las IOs, han contribuido a proveer una mejor calidad de vida y mayor tasa de supervivencia en este tipo de pacientes. El uso de la terapia antirretroviral (TARV), ha tenido la mayor influencia en la reducción de las IOs y la mortalidad asociada a las mismas. (2)

La Ferritina es una proteína de alto peso molecular, formada por 2 tipos de subunidades, H y L. La isoferritina H es más ácida (pH 4,5-5) y se encuentra en el músculo miocárdico, células sanguíneas rojas, linfocitos y monocitos. La isoferritina L es más básica (pH 5-5,7) y se encuentra en hígado, bazo y placenta. La ferritina sérica es producida por los monocitos y macrófagos del sistema reticuloendotelial. En condiciones normales, la cantidad de ferritina sintetizada y secretada en el suero, es proporcional a la cantidad de ferritina celular producida en la vía de almacenaje interno del hierro. Dicha concentración

de hierro sérico, está usualmente relacionada a la cantidad de hierro almacenada en el organismo, y aporta un parámetro sobre los depósitos tisulares de hierro. En consecuencia, los valores bajos aparecen en estados ferropénicos y los elevados en estados de sobrecarga de hierro, lo cual puede medirse en suero mediante radioinmunoanálisis. Sin embargo, las concentraciones séricas de ferritina pueden estar elevadas fuera de proporción con respecto a los depósitos de hierro, en presencia de ciertos síndromes clínicos, que incluyen enfermedad hepática, enfermedad renal, procesos neoplásicos, transfusiones de sangre y síndromes hemolíticos. (2)

Los niveles de ferritina sérica son utilizados en el diagnóstico y monitorización de las enfermedades del sistema reticuloendotelial. El VIH induce alteraciones en la regulación de la síntesis y secreción de la ferritina en las células reticuloendoteliales (3,4). Algunos autores sugieren que el VIH puede afectar la síntesis de ferritina y secreción por parte de las células reticuloendoteliales probablemente por incremento en la producción de monocitos y de IL-1. La IL-1 es el primer mediador de la respuesta de fase aguda. (2)

Roger et al, demostraron que la IL-1 puede regular la transcripción de la ferritina; lo cual tiene particular relevancia en los pacientes con infección por VIH, en quienes con frecuencia la saturación de la transferrina, sugestiva de deficiencia de hierro, está significativamente aumentada.(2)

Lahdervita, reportó que la anemia en los pacientes VIH está correlacionada con niveles de IL-1, y muchos investigadores han encontrado que la producción de la IL-1 por las células mononucleares de los pacientes con VIH está aumentada en comparación con pacientes no infectados con VIH. Es posible que la IL-1, facilite el cambio de los depósitos de hierro a un estado de transferrina, fácilmente disponible para la eritropoyesis, e inmediatamente accesible para pasar al estado de ferritina.(2)

Algunos autores indican que la ferritina, se ha reconocido como un factor inhibidor de la función y proliferación de los linfocitos T, y puede jugar un rol importante en la inmunodeficiencia celular observada en los pacientes con Sida (5). Se ha sugerido que los altos niveles de ferritina limitan la proliferación de linfocitos T, causando reducción de la liberación de linfoquinas totales, e inhibiendo la función inmune dependiente de linfoquinas. (6)

Múltiples estudios han reportados aberraciones en el estatus del hierro en la infección por VIH, y la anemia es un fuerte predictor de morbilidad y mortalidad independiente del conteo de linfocitos CD₄⁺ o de la carga viral. Una correlación negativa entre las concentraciones séricas de ferritina y el conteo de linfocitos CD₄⁺, ha sido reportado en pacientes VIH/SIDA, evidenciándose un gradual incremento en niveles de ferritina, con la presencia de mayor progresión de enfermedad y menor conteo de linfocitos CD₄⁺. (2,7,8)

En la última década, diversos investigadores han revelado la presencia de niveles elevados de ferritina sérica en pacientes VIH/SIDA portadores de infecciones oportunistas (3,4,5,6).

La hiperferritinemia pudiera ser relevante como marcador indirecto e inespecífico de infecciones oportunistas en pacientes con SIDA, y al tener una relación inversa con los valores de CD₄⁺, tiende a expresar una idea de la situación inmunológica del individuo. (6)

Los pacientes portadores del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), con frecuencia pueden presentar hiperferritinemia de forma más notable, la presencia de histoplasmosis diseminada en el paciente en estadio de SIDA, ha sido citado como una importante causa de elevación de niveles de ferritina (3). En un estudio de casos y controles Kirn y col., reportaron que una concentración de ferritina sérica mayor a 10.000 ng/ml, parece ser un marcador altamente específico de histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA, estando esto correlacionado con actividad de la enfermedad, así como la recomendación por los autores, del inicio de la terapia empírica con Anfotericina B. (4,9)

En un estudio realizado en Sudáfrica por Visser y col., se evaluó un total de 19 pacientes con valores de ferritina sérica mayor a 10.000ng/ml, en los cuales no se diagnosticó en ningún caso histoplasmosis diseminada y se detectó la presencia de infección diseminada por *Mycobacterium tuberculosis* como causa principal de hiperferritinemia severa en la mayoría de los casos (3),

J.A. Arranz y col.(7), reportaron un caso de un paciente portador de VIH/SIDA con tuberculosis miliar, quien presentó una concentración de ferritina sérica mayor a 10.000 ng/ml, por lo cual concluyen que la determinación de este marcador puede ser útil en el seguimiento de los pacientes con tuberculosis, así como en pacientes con Sida que presenten otras condiciones clínicas.

En otro orden de ideas, se ha mencionado en investigaciones previas que valores elevados

de deshidrogenasa láctica (LDH), se han observado en pacientes portadores de infecciones oportunistas (10), sirviendo como parámetro de sospecha clínica de algunas entidades, siendo la más estudiada la histoplasmosis diseminada, donde dicho incremento ha orientado la sospecha clínica y diagnóstico precoz, favoreciendo una instauración temprana de la terapéutica y consiguiente disminución de la mortalidad; por lo cual se decidió incluir la determinación de los valores de deshidrogenasa láctica (LDH) en los pacientes estudiados y así evaluar si existe alguna relación con los valores de ferritina sérica.

Por tal razón se establece como Objetivo General de la presente investigación: Relacionar los niveles de ferritina sérica con la presencia de infecciones oportunistas, en pacientes VIH/SIDA, hospitalizados en el servicio de Medicina Interna, Unidad de Infectología, del Hospital Universitario “Dr. Ángel Larralde”, en el lapso comprendido entre Junio 2010 - 2012.

Se establecieron los siguientes Objetivos Específicos: Determinar los niveles de ferritina sérica en pacientes VIH/SIDA, con infecciones oportunistas. Determinar los valores séricos de deshidrogenasa láctica (LDH), en pacientes VIH/SIDA, con infecciones oportunistas. Determinar parámetros hematimétricos (hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio [VMC], concentración de hemoglobina corpuscular media [CHCM]), en pacientes VIH/SIDA, con infecciones oportunistas. Determinar cuáles son las infecciones oportunistas más frecuentes en los pacientes en estudio. Evaluar la relación entre los valores de ferritina sérica y el conteo de CD₄⁺, en pacientes VIH/SIDA, con infecciones oportunistas. Comparar los valores de ferritina sérica de acuerdo a la infección oportunista, en pacientes VIH/SIDA. Evaluar la relación entre los valores de ferritina sérica y valores de LDH, en pacientes VIH/SIDA, con infecciones oportunistas. Comparar los valores de LDH, de acuerdo a la infección oportunista, en pacientes VIH/SIDA. Evaluar la relación entre los valores de ferritina sérica, con los parámetros hematimétricos, en pacientes VIH/SIDA, con infecciones oportunistas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio clínico, descriptivo bajo la modalidad de correlacional. El diseño adoptado fue no experimental, de corte transversal y prospectivo. Consistió en la caracterización de un fenómeno con el fin de establecer su comportamiento en un periodo determinado, en el lapso de tiempo Junio 2010 – Junio 2012.

Previo consentimiento, se incluyeron 69 pacientes, mayores de 18 años, VIH/SIDA, portadores de infecciones por patógenos oportunistas, hospitalizados en el servicio de Medicina Interna, Unidad de Infectología del Hospital Universitario “Dr. Ángel Larralde”, con niveles de linfocitos T CD₄⁺ ≤ 200 células/mm³, en quienes se realizó la determinación de los niveles de ferritina sérica, LDH y parámetros hematimétricos, al momento del ingreso, en el período comprendido entre Junio 2010 y Junio 2012. Para la recopilación de la información necesaria, se evaluaron los datos aportados por la historia clínica.

La muestra fue de tipo no probabilística, circunstancial, constituida por 69 pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: Pacientes VIH/SIDA mayores de 18 años, portadores de infecciones oportunistas, con citometría de flujo realizada, niveles de ferritina sérica, deshidrogenasa láctica y parámetros hematimétricos (hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio [VMC] y concentración de hemoglobina corpuscular media [CHCM]) realizados.

Como criterios de Exclusión se establecieron: Pacientes portadores de otras patologías médicas inmunosupresoras concomitantes, portadores de procesos neoplásicos, pacientes sometidos en tiempo reciente a transfusiones de hemoderivados, pacientes que cursaran con anemias hemolíticas y portadores de otras patologías crónicas, que pudiesen generar ascenso de los niveles de ferritina sérica.

El procesamiento de las muestras se realizó en el laboratorio clínico Cesar Sánchez Font, la técnica de análisis para el diagnóstico in vitro utilizado, se llevó a cabo con el analizador IMMULITE 2000, para la determinación cuantitativa de la ferritina en suero, utilizándose como parámetros normales pre-establecidos, los siguientes valores: Hombres: 28 – 365 ng/ml, Mujeres: 5 - 148 ng/ml.

Los resultados de este estudio se analizaron a través del programa estadístico para computadora (Statistica versión 8.0). Se realizaron tablas y gráficos estadísticos, arrojando conclusiones pertinentes a la pregunta de investigación.

RESULTADOS

Se incluyeron 69 pacientes, 57 (82,6%) del sexo masculino y 12 (17,3%) del sexo femenino, con promedio de edad de $36,1 \pm 8,8$ años. Las características demográficas de la población en estudio se describen en la (Tabla N° 1).

Las infecciones oportunistas que se presentaron con mayor frecuencia en la población estudiada, fueron toxoplasmosis cerebral en 30 pacientes (43,4%) e histoplasmosis diseminada en 24 pacientes (34,7%). (Gráfica N°1).

Se evaluó la relación entre los niveles de ferritina sérica y el conteo de linfocitos T CD₄⁺, no observándose relación estadísticamente significativa (Gráfica N°2). En relación al conteo de linfocitos T CD₄⁺, con la presencia de infecciones oportunistas, no se evidenció diferencia estadísticamente significativa, entre dicho valor y cada una de las infecciones presentes.

Al observar los valores de ferritina sérica, en las diversas infecciones oportunistas, se evidenció que, los casos de histoplasmosis diseminada, tuberculosis (pulmonar y extrapulmonar) y toxoplasmosis cerebral, presentaron niveles séricos de ferritina más elevados (Gráfica N°3). Al comparar las principales infecciones que presentaron valores elevados de ferritina sérica, no se evidenció diferencia estadísticamente significativa entre histoplasmosis diseminada, tuberculosis (pulmonar y extrapulmonar) y toxoplasmosis cerebral. (Gráfica N°4). Por el contrario, si se logró precisar diferencia estadísticamente significativa en los valores de ferritina sérica entre histoplasmosis diseminada y criptococosis meníngea ($p=0,009$) y entre histoplasmosis diseminada e infección por citomegalovirus (CMV) ($p=0,010$), respectivamente. (Gráfica N°5).

En este orden de ideas, se evidenció diferencia estadísticamente significativa en los valores de ferritina sérica, entre tuberculosis y criptococosis meníngea ($p=0,016$) y entre tuberculosis e infección por citomegalovirus (CMV) ($p=0,017$). No se evidenció diferencia estadísticamente significativa entre criptococosis meníngea y citomegalovirus (CMV) ($p=0,50$). (Gráfica N°6). De igual manera, fue posible observar diferencia estadísticamente significativa, en los valores de ferritina sérica, entre toxoplasmosis cerebral y criptococosis meníngea ($p=0,010$) y entre toxoplasmosis cerebral e infección por citomegalovirus (CMV) ($p=0,009$). (Gráfica N°7).

Al relacionar los niveles séricos de deshidrogenasa láctica (LDH), con los valores de ferritina sérica, se logró observar una relación directa, estadísticamente significativa ($p < 0,05$). (Gráfica N°8). En el mismo sentido, al relacionar los valores de deshidrogenasa láctica (LDH), con las diversas infecciones oportunistas, se evidencia una elevación marcada en los casos de histoplasmosis diseminada, a diferencia del resto. (Gráfica N°9). No se observó diferencia estadísticamente significativa, entre el resto de las infecciones oportunistas, como criptococosis meníngea, citomegalovirus (CMV), tuberculosis y toxoplasmosis cerebral. (Tabla N°3).

Durante la correlación de los valores de ferritina sérica y los parámetros hematimétricos, se evidencia en el análisis de regresión múltiple, que los niveles de ferritina sérica en la población estudiada, guarda una relación inversa con los parámetros hematimétricos; dicha relación se encuentra dada principalmente por los valores de hemoglobina ($p = 0,044$) y hematocrito ($p = 0,005$). No se evidenció relación con los valores de volumen corpuscular medio (VCM) y concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM). (Tabla N°4, Gráfica N°10 y 11).

DISCUSIÓN

La infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial. Las primeras descripciones de esta enfermedad, datan del año 1980 y comienzos de 1981. El número de personas que viven con el VIH sigue aumentando, se ha propagado a todo el mundo, con focos epidémicos importantes en todos los continentes. (14)

Las concentraciones séricas de ferritina pueden estar elevadas fuera de proporción, con respecto a los depósitos de hierro, en presencia de ciertos síndromes clínicos, que incluyen enfermedad hepática, enfermedad renal, infección por virus de inmunodeficiencia humana, infección o inflamación sistémica, no asociada al virus de inmunodeficiencia humana (VIH), enfermedades neoplásicas, transfusiones de sangre y síndromes hemolíticos.(2,8,17)

Es posible que existan otros mecanismos implicados en la elevación de los niveles de ferritina, ya que podría ser que debido al estado de inmunocompromiso previo del paciente (con niveles bajos de CD₄⁺), éste se haga susceptible a infecciones oportunistas, siendo la elevación de la ferritina sérica, un reactante de fase aguda inespecífico, al igual que otras proteínas (2). La hiperferritinemia pudiera ser relevante como marcador indirecto e inespecífico de infecciones oportunistas, en pacientes con SIDA, y al tener una relación inversa con los valores de CD₄⁺, tiende a expresar una idea de la situación inmunológica del individuo.(6)

El presente estudio se llevó a cabo con una población de 69 pacientes, donde predominó el sexo masculino (82,6%), siendo la mayoría adultos jóvenes, con un promedio de edad de $36,1 \pm 8,8$ años, todos en estadio de SIDA, con contajes de linfocitos T CD₄⁺ ≤ 200 cel/mm³ y promedio de (53,93 cel/mm³), portadores de infecciones oportunistas, quienes presentaron niveles elevados de ferritina sérica, con valor promedio de (1475,66 ng/ml), similar a lo reportado previamente por diversos autores. (2,3,4,7)

El objetivo principal de la presente investigación, fue evaluar la relación entre los niveles de ferritina sérica con la presencia de infecciones oportunistas, en pacientes portadores de VIH, en estadio de SIDA; siendo posible evidenciar en la casuística estudiada, mayor elevación, en los pacientes portadores de histoplasmosis diseminada, tuberculosis

(pulmonar y extrapulmonar) y toxoplasmosis cerebral. La elevación de dicho parámetro inflamatorio de forma importante, en los casos de histoplasmosis diseminada y tuberculosis, coincide en lo reportado por algunos autores, en la bibliografía consultada (3,7,14,15).

Las concentraciones elevadas de ferritina, pudieran ser útiles en el diagnóstico y seguimiento de histoplasmosis diseminada en los pacientes con VIH/SIDA (4,16), como fue reportado por Kirn y col. (4,9), quienes concluyeron que una concentración de ferritina sérica mayor a 10.000 ng/ml, parece ser un marcador altamente específico de histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA, estando esto correlacionado con actividad de la enfermedad, así como la recomendación por los autores del inicio de la terapia empírica con Anfotericina B.

Por el contrario, Stacey y col. (18), hacen referencia a que la presencia de hiperferritinemia extrema en pacientes con SIDA, no es altamente específico de histoplasmosis diseminada, acotando que el mismo parece ser un indicador de enfermedad avanzada, con bajo conteaje de linfocitos T CD₄⁺, presencia de infecciones oportunistas y supervivencia limitada.

En un estudio realizado en Sudáfrica por Visser y col. (3), se evaluó un total de 19 pacientes con valores de ferritina sérica mayor a 10.000ng/ml, en los cuales no se diagnosticó en ningún caso, histoplasmosis diseminada y se detectó la presencia de infección diseminada por *Mycobacterium tuberculosis*, como causa principal de hiperferritinemia severa en la mayoría de los casos. En el mismo orden de ideas, J.A. Arranz y col.(7), publicaron el caso de un paciente portador de VIH/SIDA, con tuberculosis miliar, quien presentó una concentración de ferritina sérica mayor a 10.000 ng/ml, por lo cual concluyen que la determinación de este marcador, puede ser útil en el seguimiento de los pacientes con tuberculosis, así como en pacientes con SIDA que presenten otras condiciones clínicas.

En el presente estudio se demostró la presencia de ferritina sérica elevada en los pacientes portadores de toxoplasmosis cerebral, lo cual no ha sido reportado en la bibliografía consultada, siendo este dato fundamental en la sospecha de dicha entidad clínica. En este sentido y tomando en cuenta los antecedentes de la investigación y los hallazgos del estudio, podrían plantearse niveles elevados de ferritina sérica, como marcador de inflamación inespecífico, en este grupo de infecciones oportunistas; pudiendo representar

una herramienta útil en la sospecha clínica de las mismas y predecir, de alguna manera, el estado de inmunosupresión del paciente.

Por otra parte, se evidenció relación estadísticamente significativa, entre los valores elevados de deshidrogenasa láctica (LDH) y ferritina sérica. La LDH, es una enzima que cataliza la última etapa de la glucólisis, en la reducción de láctato a piruvato (15) y es un parámetro que se encuentra elevado, en muchas situaciones patológicas; habiendo sido descrita previamente su relevancia por muchos autores, así como la relación entre los niveles elevados y la presencia de infecciones oportunistas, en el paciente VIH/SIDA. (19)

La mayor elevación de los niveles de LDH se observó en los casos de histoplasmosis diseminada, a diferencia del resto de las infecciones oportunistas, lo cual se relaciona con lo reportado previamente en la bibliografía consultada (10,11,12,13,14), donde se concluye que niveles elevados de LDH, podrían ser predictivos de infección diseminada por *Histoplasma capsulatum*, pudiendo ser considerados como una guía en el diagnóstico precoz de dicha entidad clínica, en pacientes VIH/SIDA; con mayor sensibilidad y especificidad, cuando se presenta con valores superiores a 500 UI/L, aumentando su especificidad a 98,7% cuando es superior a 1000 UI/L. (12,14)

La presente investigación presenta como limitación, que no fue posible evaluar el perfil ferrocínético total en cada paciente, tomándose únicamente el valor de ferritina sérica, por lo cual resultaría interesante la investigación de cada parámetro, en cada paciente portador de VIH/SIDA, con infecciones oportunistas, a fin de observar el comportamiento de estos fenómenos en dichas patologías, por lo cual podrían plantearse nuevas investigaciones partiendo de ésta, como base.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. Las infecciones oportunistas más frecuentes en la población estudiada, fueron toxoplasmosis cerebral e histoplasmosis diseminada.
2. Niveles elevados de ferritina sérica, se asociaron con la presencia de histoplasmosis diseminada, tuberculosis (pulmonar y extrapulmonar) y toxoplasmosis cerebral.
3. En el paciente VIH/SIDA, niveles elevados de ferritina sérica, se han relacionado con estadios avanzados de la enfermedad, sugiriendo mayor estado de inmunosupresión. Parece ser un marcador útil, en relación a proceso inflamatorio crónico en las infecciones oportunistas, con valores más elevados en histoplasmosis diseminada, tuberculosis (pulmonar y extrapulmonar) y toxoplasmosis cerebral, sirviendo de orientación en la sospecha clínica de dichas entidades, pudiendo favorecer el inicio temprano de tratamiento empírico y por ende, disminución de la mortalidad.
4. Se observó una estrecha relación entre los niveles elevados de deshidrogenasa láctica (LDH) y el diagnóstico de histoplasmosis diseminada.
5. Se evidenció relación estadísticamente significativa entre los niveles séricos de deshidrogenasa láctica (LDH) y los valores de ferritina sérica, siendo los valores elevados de ambos marcadores inflamatorios, en el paciente VIH/SIDA, altamente sugestivo de la presencia de histoplasmosis diseminada.
6. Se evidenció una relación inversa entre los niveles de ferritina sérica y valores hematimétricos (Hemoglobina y hematocrito), comportándose la ferritina como marcador inflamatorio, que actúa modulando una respuesta de forma negativa.
7. Se recomienda la determinación de los niveles de ferritina sérica y de deshidrogenasa láctica, al momento del ingreso, como parte del análisis clínico, en todos los pacientes VIH/SIDA, con sospecha de infección por patógenos oportunistas.
8. Se debe continuar esta línea de investigación clínica, orientada al paciente VIH/SIDA, en busca de respuestas a las diversas interrogantes, que rodean esta enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Del Rio C, Curran J. Epidemiología y prevención del síndrome de inmunodeficiencia adquirida y de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. In: Mandell G, Douglas R, Bennett J. Enfermedades Infecciosas Principios y Práctica. Vol 1. 5ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2002. p. 1636-1670.
2. Franco Y, Molina M, Prieto M. Ferritina como factor pronóstico en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Med Interna (Caracas) [Serie en Internet] 2000 [citado 10 de Febrero de 2010]; 16(1):57-67. Disponible en URL: <http://bases.bireme.br/cgiin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=330071&indexSearch=ID>
3. Visser A, A. van de Vyver. Severe Hyperferritinemia in Mycobacteria tuberculosis infection. Clin Infect Dis [Serie en Internet] 2011 [citado 25 de Septiembre de 2012]; 52(2):273–274. Disponible en URL: <http://cid.oxford.journals.org/>
4. Kirn D, Fredericks D, McCutchan J, Stites D, Shuman M. Serum Ferritin Levels Correlate with Disease Activity in Patients with AIDS and Disseminated Histoplasmosis. Clin Infect Dis [Serie en Internet] 1995 [citado 12 de Septiembre de 2012]; 21:1048-9. Disponible en URL: <http://cid.oxford.journals.org/>
5. Riera A, Gimferrer E, Cadafalch J, Remacha A, Martin S. Prevalence of high serum and red cell ferritin levels in HIV-infected patients. Haematologica [Serie en Internet] 1994 [citado 15 de Marzo de 2009]; 79:165-167. Disponible en URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8063264>
6. McDermid J, Jaye A, Schim van der Loeff M, et al. Elevated Iron Status Strongly Predicts Mortality in West African Adults With HIV Infection. J Acquir Immune Defic Syndr. [Serie en Internet] 2007 [citado 14 de Abril de 2010]; 46:498-507 Disponible en URL: https://groups.google.com/forum/#!msg/sci.med/UUvNz96jHdY/wF_XeBERmL8J
7. Arranz J, Garcia J, MartíBn Llorens M and Moreno R. High Serum Ferritin Concentration in an AIDS Patient with Miliary Tuberculosis. Clin Infect Dis [Serie

- en Internet] 1997 [citado 14 de Abril de 2010]; 25:1263-4. Disponible en URL: <http://cid.oxford.journals.org/>
8. Moroz C, Misrock SL, Siegal FP. Isoferritins in HIV infection: relation to clinical stage, CD8 lymphocyte binding and the pathogenesis of AIDS. AIDS [Serie en Internet] 1989 [citado 10 de Septiembre de 2012]; 3:11-6. Disponible en URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2496706>
 9. Kim D, Fredericks D, McCutchan J, Stites D, Shuman M. Marked elevation of the serum ferritin is highly specific for disseminated histoplasmosis in AIDS. AIDS [Serie en Internet] 1995 [citado 12 de Septiembre de 2012]; 9:1204-5. Disponible en URL: <http://cid.oxford.journals.org/>
 10. Butt A, Michaels S, Kissing P. The association of serum lactate deshydrogenase level with selected opportunistic infections and HIV progression. Int J Infec Dis [Serie en Internet] 2002 [Citado 10 de Abril de 2013]; 6; 178-81. Disponible en: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
 11. Butt A, Michaels S, Greer D, Clark R, Kissinger P, Martin DH. Serum LDH level as a clue to the diagnosis of histoplasmosis. AIDS Read [Serie de Internet] 2002 Jul [Citado 10 de Abril de 2013]; 12 (7): 317-21. Disponible en: URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12161854&dopt=Abstract
 12. Orozco H, Esparza J, González LA, Arreola IE, Michel JA, Andrade JF. Utilidad de la LDH en el diagnóstico de Histoplasmosis Diseminada en pacientes con SIDA. Rev Enfermedades infecciosas y microbiología 2001; 21 Supl 1: 115
 13. Luther JM, Lakey DL, Larson RS, et al. Utility of bone marrow biopsy for rapid diagnosis of febrile illnesses in patients with human immunodeficiency virus infection. South Med J 2000; 93(7): 692-7.
 14. Nuñez O, Morello C and Moreno J. Relación de los niveles séricos de Deshidrogenasa Láctica con Histoplasmosis diseminada en pacientes VIH-SIDA. [Tesis de grado]. Universidad de Carabobo; 2005.
 15. Mathews C, VanHolde K. Bioquímica. 2ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2001.
 16. Remaley AT, Goodman DB. Markedly increased concentration of ferritin in an AIDS patient with disseminated histoplasmosis. Clin Chem [Serie en Internet]

1990 [Citado 10 de Abril de 2013]; 36: 1992-3. Disponible en: URL: <http://cid.oxford.journals.org/>

17. Lee MH, Means RT. Extremely elevated serum ferritin levels in a university hospital: Associated diseases and clinical significance. Am J Med [Serie en Internet] 1995 [Citado 12 de Abril de 2011]; 98: 566-571. Disponible en: URL:<http://www.amjmed.com/article/S0002-9343%2899%2980015-abstract>
18. Mckenzie S and Means R. Extreme hyperferritinemia in patients infected with human immunodeficiency virus is not a highly specific marker for Disseminated Histoplasmosis. Clin Infec Dis [Serie en Internet] 1997 [Citado 12 de Abril de 2011]; 24: 519-20. Disponible en: URL: <http://cid.oxford.journals.org/>
19. Corcoran GR, Al-Abdely H, Flanders Cd, Geimer J, Patterson TF. Markedly elevated serum lactate dehydrogenase levels are a clue to the diagnosis of disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. Clin Infect Dis [Serie de Internet] 1997 May [Citado 10 de Abril de 2013]; 24 (6): 942 – 44. Disponible en: URL: <http://www.aegis.com/aidsline/1997/sep/m9790832.html>

ANEXOS

Tabla N° 1

Características demográficas de pacientes VIH/SIDA con infecciones oportunistas.

Unidad de Infectología. Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde".

Junio 2010 - 2012. Valencia - Estado Carabobo.

Parámetros	
Contaje CD₄⁺ (cel/mm³)	53,93 ± 43,99
Ferritina (ng/ml)	1475,66 ± 1236,21
LDH (UI/L)	684,12 ± 814,17
Hemoglobina (gr/dl)	9,49 ± 1,08
Hematocrito (%)	28,94 ± 3,54
Volumen Corpuscular Medio (fl)	85,84 ± 7,68
Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media (gr/dl)	32,46 ± 0,98

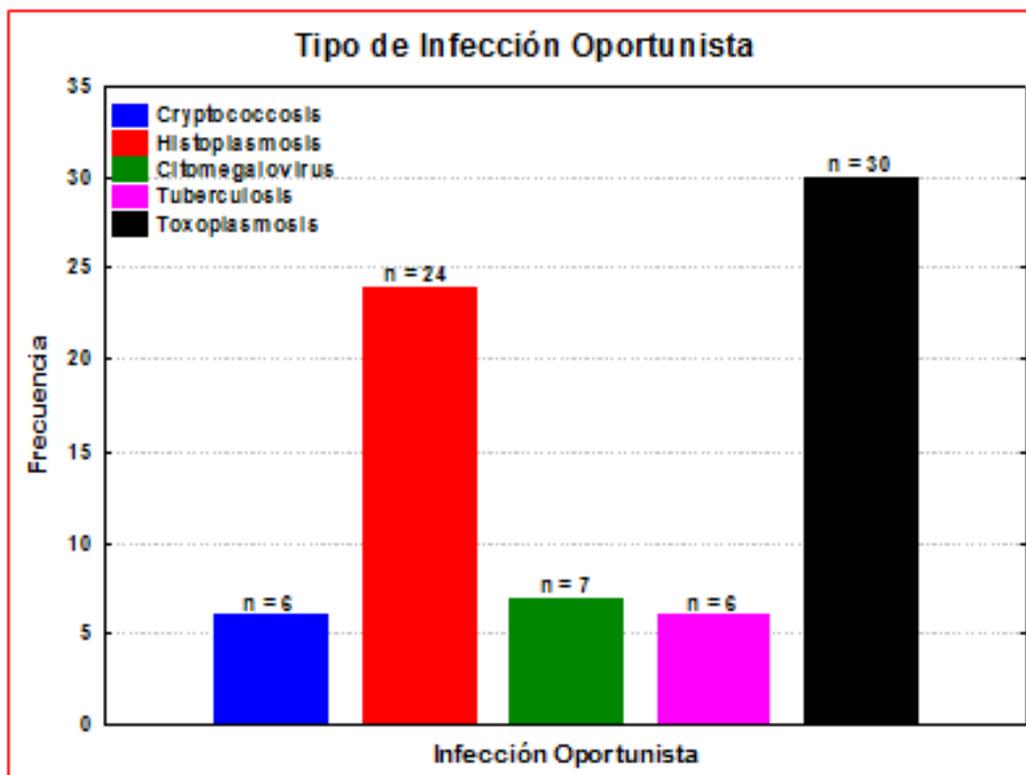
Fuente: Datos Propios de la investigación (Moreno; 2010-2012)

Gráfico N° 1

Infecciones oportunistas en pacientes VIH/SIDA.

Unidad de Infectología. Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde".

Junio 2010 - 2012. Valencia - Estado Carabobo.



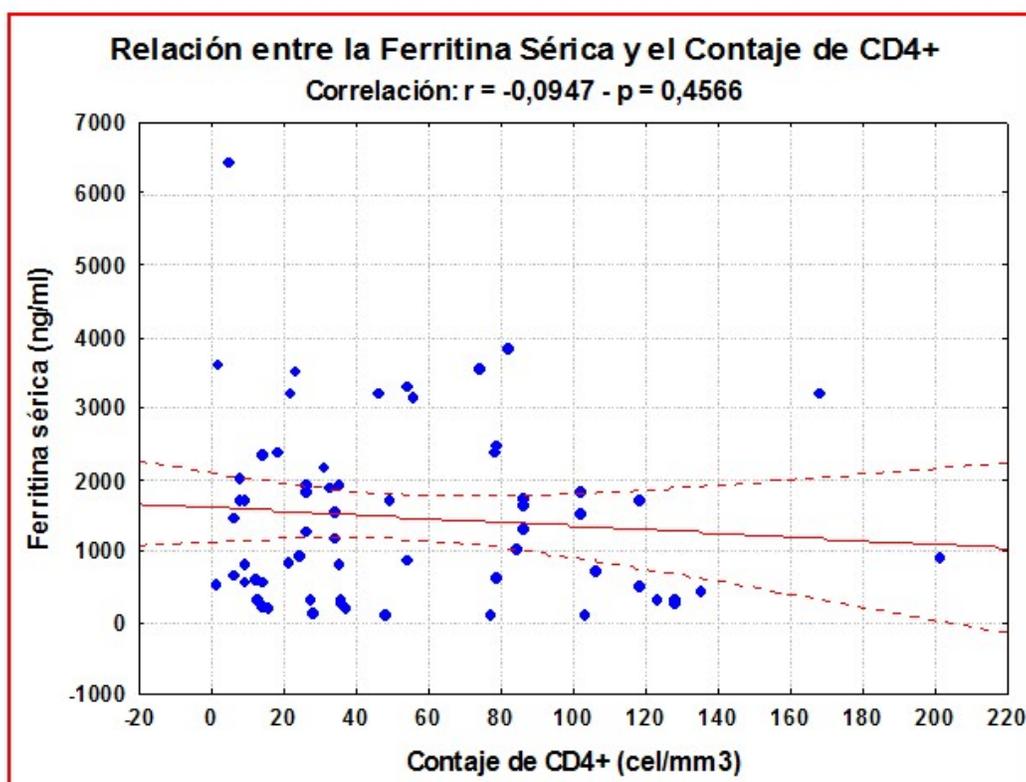
Fuente: Datos Propios de la investigación (Moreno; 2010-2012)

Gráfico N° 2

Relación entre niveles de ferritina sérica y linfocitos T CD₄⁺ en pacientes VIH/SIDA.

Unidad de Infectología. Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde".

Junio 2010 - 2012. Valencia - Estado Carabobo.



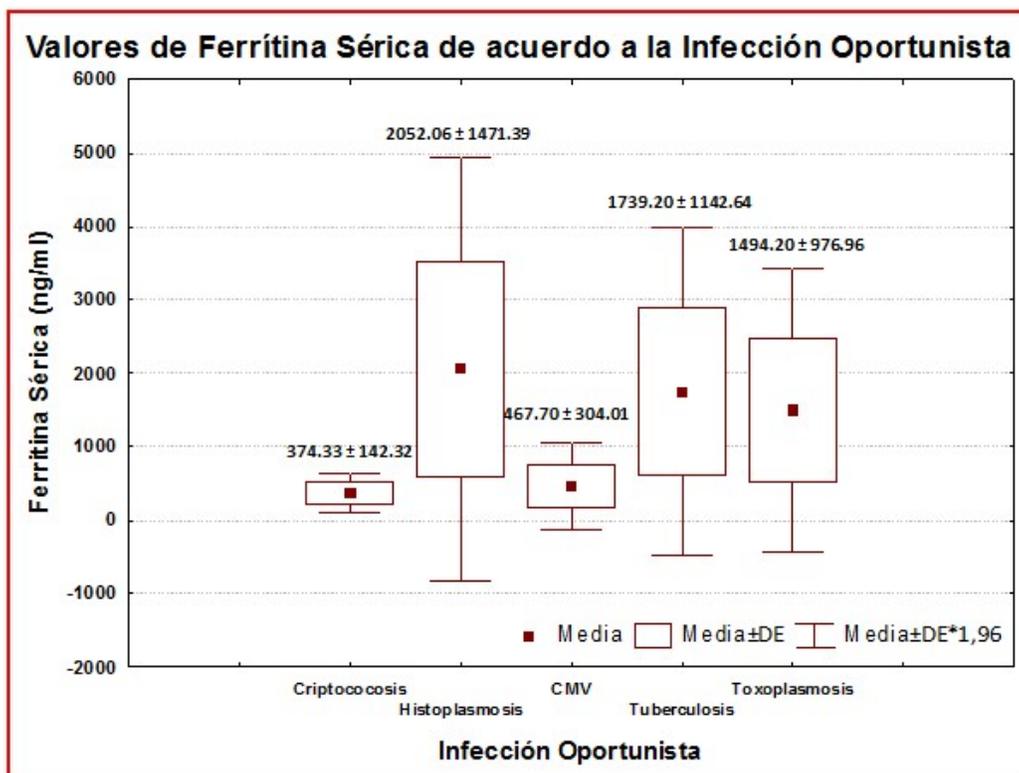
Fuente: Datos Propios de la investigación (Moreno; 2010-2012)

Gráfico N° 3

Valores de ferritina sérica de acuerdo a la infección oportunistas en pacientes VIH/SIDA.

Unidad de Infectología. Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde".

Junio 2010 - 2012. Valencia - Estado Carabobo.

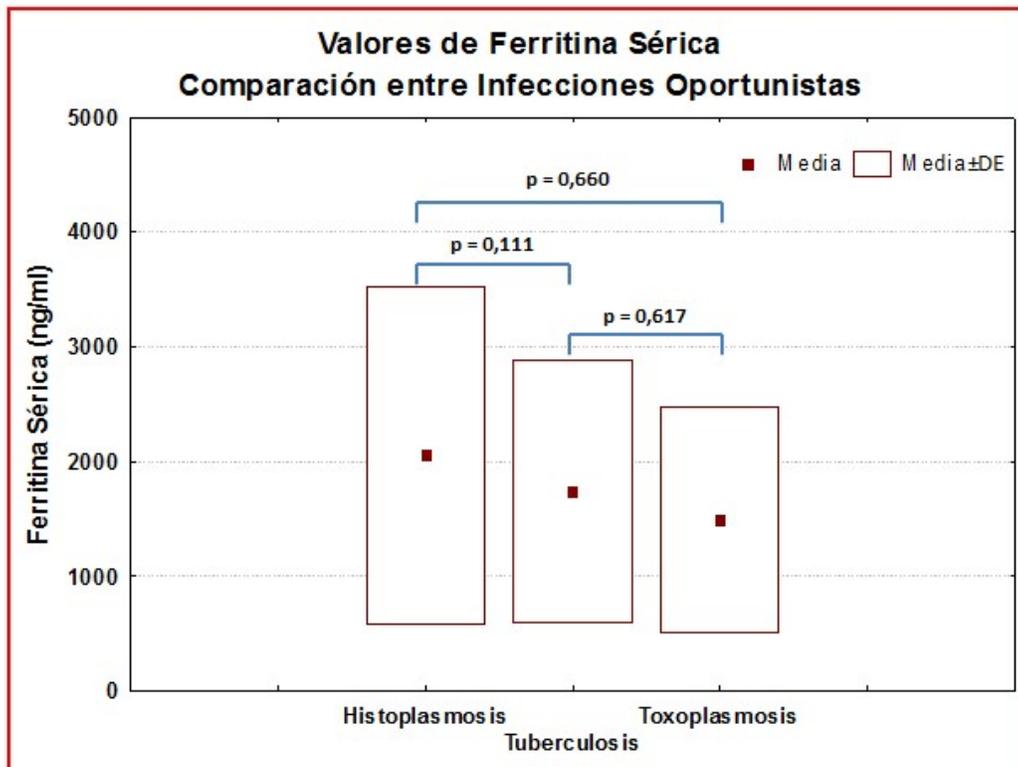


Fuente: Datos Propios de la investigación (Moreno; 2010-2012)

Gráfico N° 4

Valores de ferritina sérica. Comparación en infecciones oportunistas en pacientes VIH/SIDA. Unidad de Infectología. Hospital Universitario "Dr. Ángel

Larralde". Junio 2010 - 2012. Valencia - Estado Carabobo.

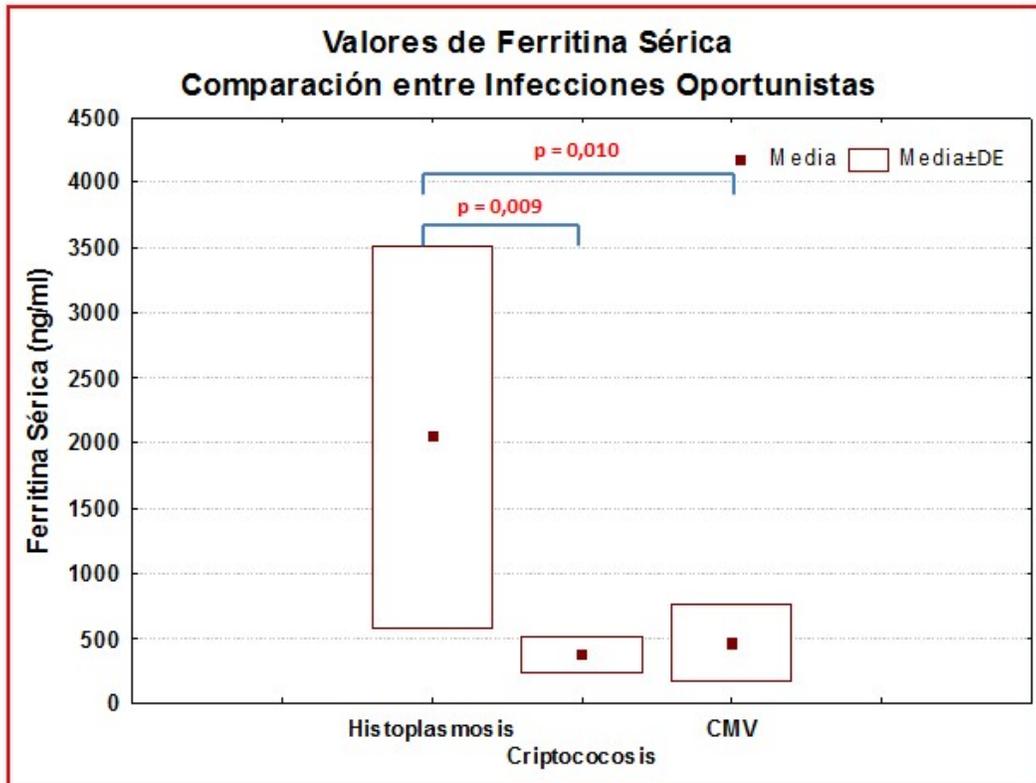


Fuente: Datos Propios de la investigación (Moreno; 2010-2012)

Gráfico N° 5

Valores de ferritina sérica. Comparación en infecciones oportunistas en pacientes VIH/SIDA. Unidad de Infectología. Hospital Universitario "Dr. Ángel

Larralde". Junio 2010 - 2012. Valencia - Estado Carabobo.

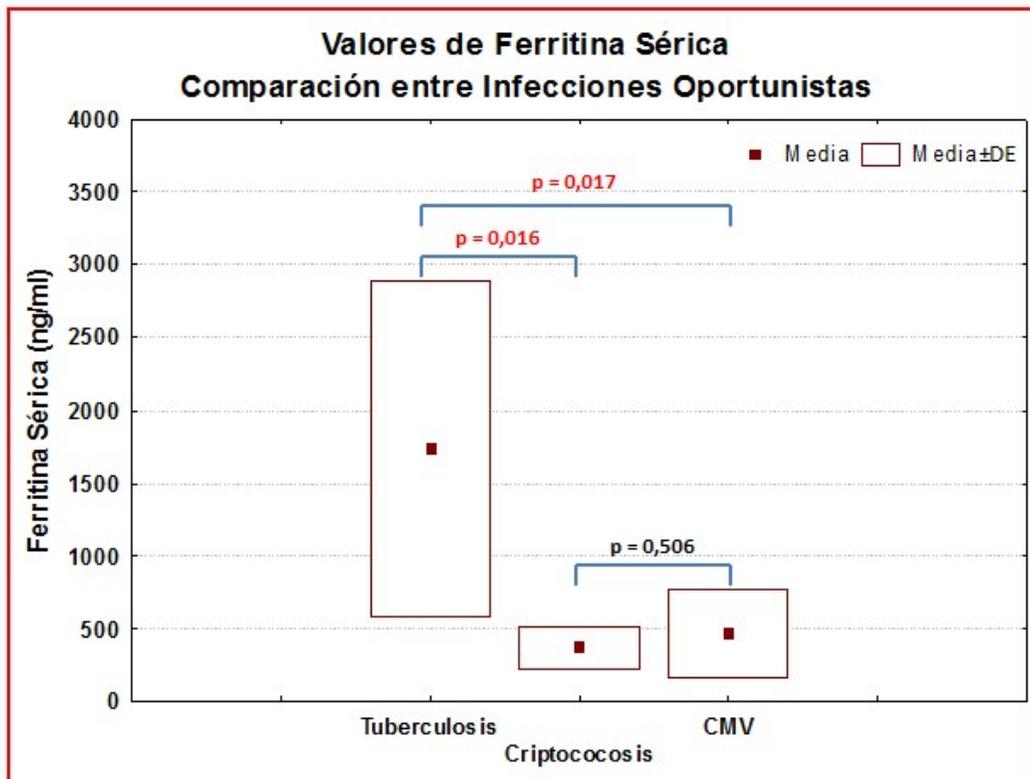


Fuente: Datos Propios de la investigación (Moreno; 2010-2012)

Gráfico N° 6

Valores de ferritina sérica. Comparación en infecciones oportunistas en pacientes VIH/SIDA. Unidad de Infectología. Hospital Universitario "Dr. Ángel

Larralde". Junio 2010 - 2012. Valencia - Estado Carabobo.

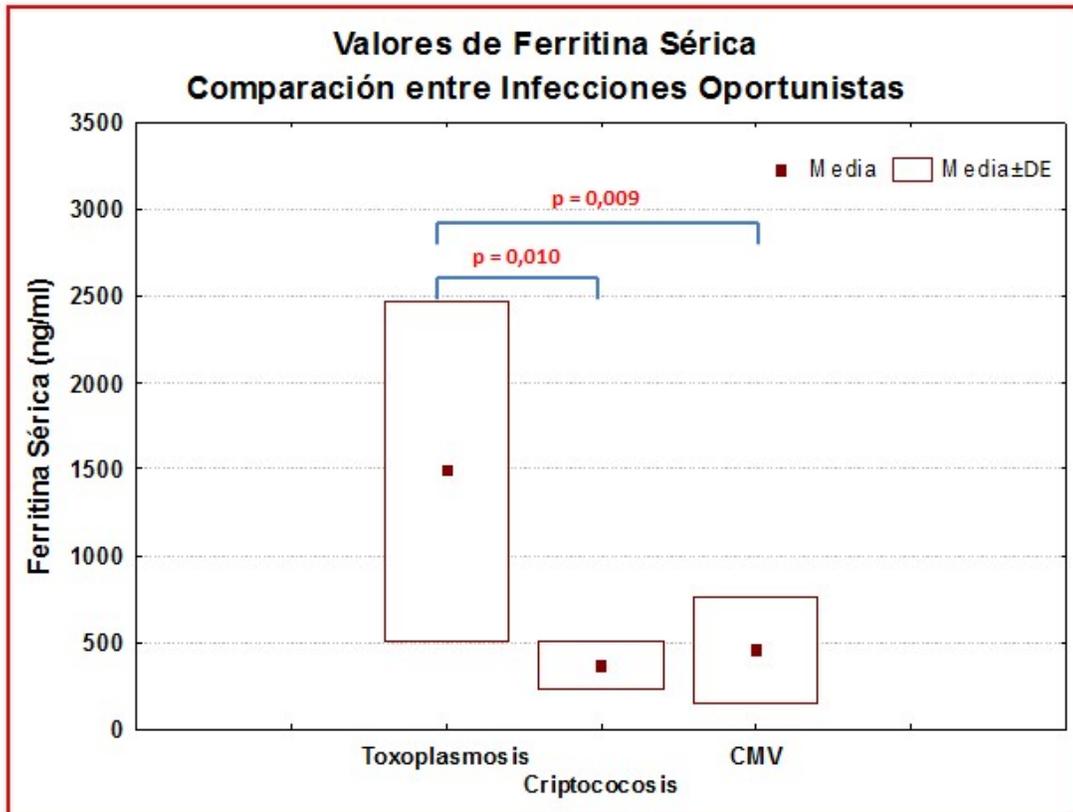


Fuente: Datos Propios de la investigación (Moreno; 2010-2012)

Gráfico N° 7

Valores de ferritina sérica. Comparación en infecciones oportunistas en pacientes VIH/SIDA. Unidad de Infectología. Hospital Universitario "Dr. Ángel

Larralde". Junio 2010 - 2012. Valencia - Estado Carabobo.

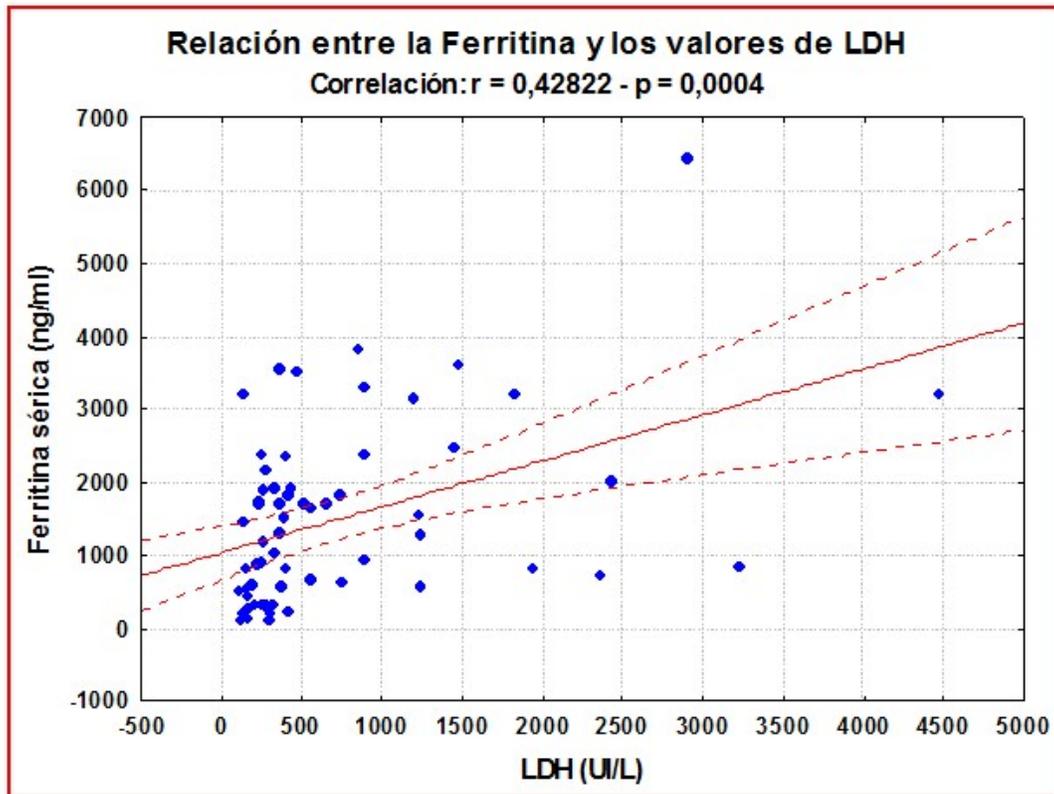


Fuente: Datos Propios de la investigación (Moreno; 2010-2012)

Gráfico N° 8

Relación entre niveles de ferritina sérica y deshidrogenasa láctica (LDH) en pacientes VIH/SIDA. Unidad de Infectología. Hospital Universitario "Dr. Ángel

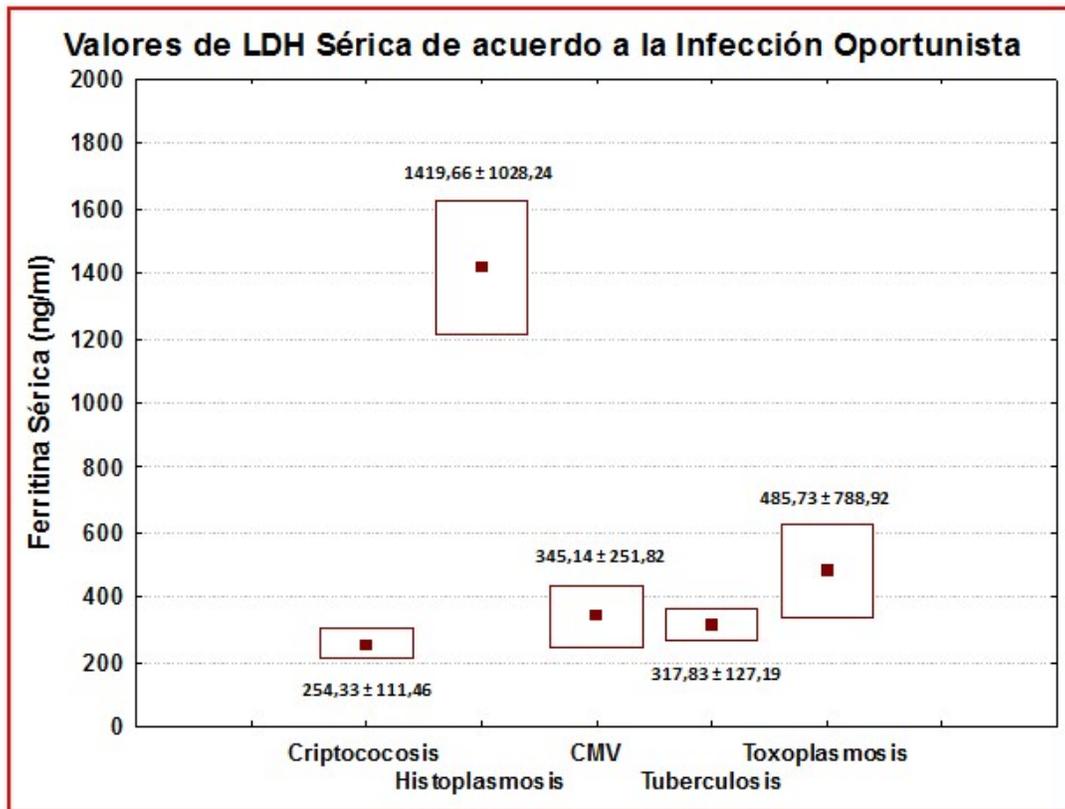
Larralde". Junio 2010 - 2012. Valencia - Estado Carabobo.



Fuente: Datos Propios de la investigación (Moreno; 2010-2012)

Gráfico N° 9

Valores de deshidrogenasa láctica (LDH), de acuerdo a la infección oportunista en pacientes VIH/SIDA. Unidad de Infectología. Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde". Junio 2010 - 2012. Valencia - Estado Carabobo.



Fuente: Datos Propios de la investigación (Moreno; 2010-2012)

Tabla N° 3

Valores de deshidrogenasa láctica (LDH).

Comparación entre infecciones oportunistas en pacientes VIH/SIDA.

Unidad de Infectología. Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde".

Junio 2010 - 2012. Valencia Estado Carabobo.

	Criptococosis t/gl/p	Histoplasmosis t/gl/p	CMV t/gl/p	Tuberculosis t/gl/p	Toxoplasmosis t/gl/p
Criptococosis t/gl/p	-	2,37/28/0,011	-0,81/11/0,433	-0,92/10/0,379	-0,71/24/0,708
Histoplasmosis t/gl/p	2,37/28/0,011	-	2,71/29/0,011	2,58/28/0,015	3,77/52/0,000
CMV t/gl/p	-0,81/11/0,433	2,71/29/0,011	-	0,24/11/0,814	-0,46/35/0,461
Tuberculosis t/gl/p	-0,92/10/0,379	2,58/28/0,015	0,24/11/0,814	-	-0,51/34/0,514
Toxoplasmosis t/gl/p	-0,71/24/0,708	3,77/52/0,000	-0,46/35/0,461	-0,51/34/0,514	-

Fuente: Datos Propios de la investigación (Moreno; 2010-2012)

Valor del Estadístico t (t), Grados de libertad (gl), Valor de p (p)

Tabla N° 4

Correlación entre la ferritina sérica y los parámetros hematimétricos en pacientes VIH/SIDA. Unidad de Infectología. Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde". Junio 2010 - 2012. Valencia - Estado Carabobo.

Ferritina	R	F (gl)	P
-----------	---	--------	---

Ferritina	- 0,467	4,11 (4,59)	0,005
Regresión Múltiple			
Hemoglobina	- 0,253	4,23 (1,62)	0,044
Hemotocrito	- 0,348	8,55 (1,62)	0,005
VCM	- 0,046	0,13 (1,62)	0,716
CHCM	- 0,052	0,18 (1,62)	0,684

Coeficiente de Correlación (R), Valor del Estadístico F (F), Grados de Libertad (gl), Valor de p (p)

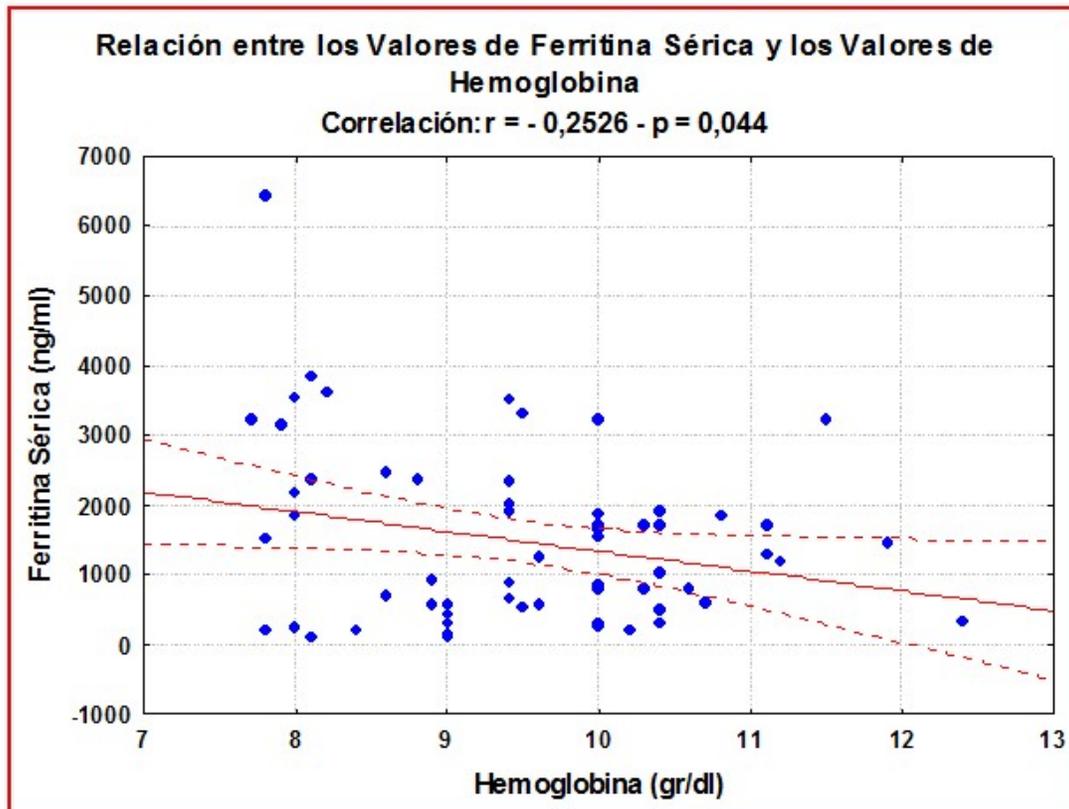
Fuente: Datos Propios de la investigación (Moreno; 2010-2012)

Gráfico N° 10

Relación entre niveles de ferritina sérica y hemoglobina en pacientes VIH/SIDA.

Unidad de Infectología. Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde".

Junio 2010 - 2012. Valencia - Estado Carabobo.



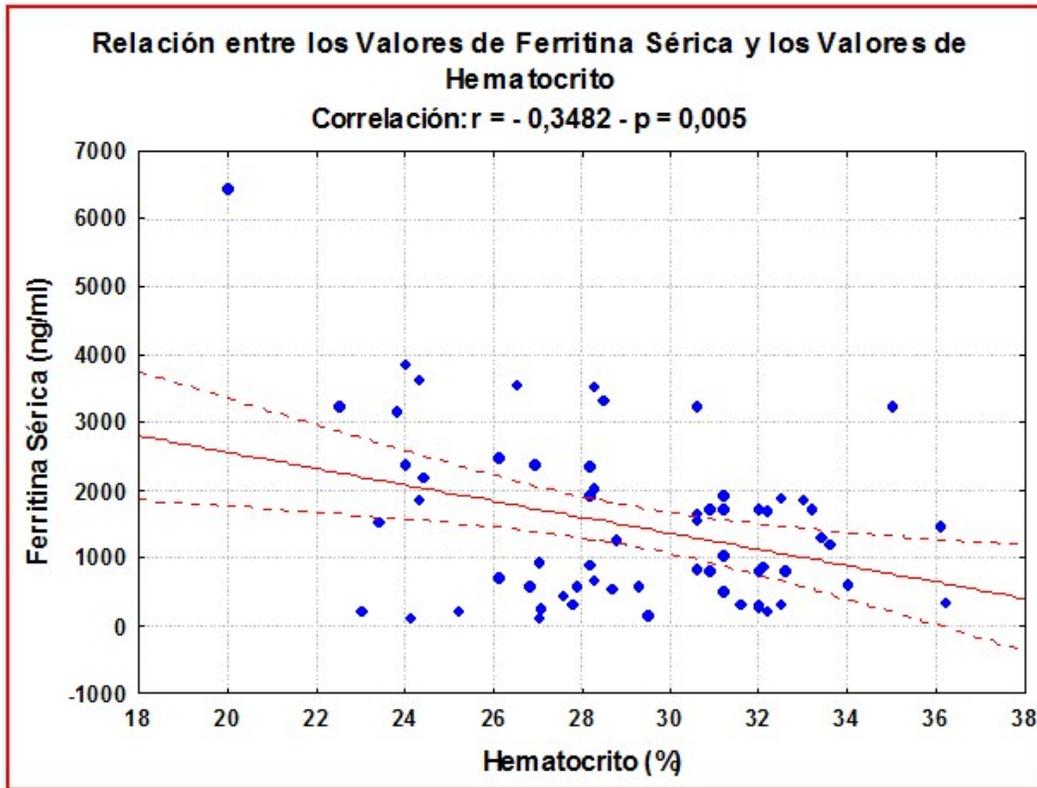
Fuente: Datos Propios de la investigación (Moreno; 2010-2012)

Gráfico N° 11

Relación entre niveles de ferritina sérica y hematocrito en pacientes VIH/SIDA.

Unidad de Infectología. Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde".

Junio 2010 - 2012. Valencia Estado Carabobo.



Fuente: Datos Propios de la investigación (Moreno; 2010-2012)




UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. ÁNGEL LARRALDE

RELACIÓN DE LOS NIVELES DE FERRITINA SÉRICA CON INFECCIONES OPORTUNISTAS EN PACIENTES VIH/SIDA.
UNIDAD DE INFECTOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO
“DR. ÁNGEL LARRALDE”.

AUTOR (A):
MORENO CASTILLO, JENNIFER CAROLINA.
TUTOR ESPECIALISTA: CASTILLO T. DELIA ZENAIDA
TUTOR METODOLÓGICO: DELGADO L. ANTONIO

VALENCIA, OCTUBRE DE 2013

