

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large, circular emblem in the background. It features a central figure of a knight on horseback, holding a lance and a shield. Above the knight is a crown with a cross on top. To the left and right of the crown are two lions rampant. The seal is surrounded by the Latin text "UNIVERSITAS CAROLINA ACADÉMIA COACTEMALENSIS" and "CETERA SPERANT CONSPICUA".

**CARACTERIZACIÓN DE LAS ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS EN
PACIENTES CON VIH Y VIH AVANZADO QUE ACUDEN A LA CLÍNICA
DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS DEL HOSPITAL ROOSEVELT**

HILLARY MELISSA RIVERA GARCÍA
MARÍA GABRIELA ORDÓÑEZ VILLATORO
MARCOS OTTONIEL ARRIAZA WESTENDORFF

QUÍMICOS BIÓLOGOS

GUATEMALA, JUNIO 2013

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

**CARACTERIZACIÓN DE LAS ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS EN
PACIENTES CON VIH Y VIH AVANZADO QUE ACUDEN A LA CLÍNICA
DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS DEL HOSPITAL ROOSEVELT**

SEMINARIO DE INVESTIGACIÓN

Presentado por

HILLARY MELISSA RIVERA GARCÍA
MARÍA GABRIELA ORDÓÑEZ VILLATORO
MARCOS OTTONIEL ARRIAZA WESTENDORFF

Para optar al Título de
QUÍMICOS BIÓLOGOS

GUATEMALA, JUNIO 2013

JUNTA DIRECTIVA

Oscar Cóbar Pinto, Ph.D.

Decano

Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto, M.A.

Secretario

Licda. Liliana Vides de Urizar

Vocal I

Dr. Sergio Alejandro Melgar Valladares

Vocal II

Lic. Luis Antonio Gálvez Sanchinelli

Vocal III

Br. Fayver Manuel de León Mayorga

Vocal IV

Br. Maily Graciela Córdova Audón

Vocal V

AGRADECIMIENTOS

A DIOS por darnos la vida, la fuerza, el entendimiento y la paciencia para poder culminar con éxito esta etapa de nuestras vidas.

A NUESTROS PADRES por el apoyo y el amor incondicional que nos han brindado desde siempre.

A LA TRICENTENARIA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA por habernos formado en sus aulas, acogernos durante nuestros años de estudio, y por darnos la oportunidad de egresar de sus gloriosas instalaciones.

A LA FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA, catedráticos, personal administrativo, personal de servicio y compañeros por todas sus enseñanzas y compañía a lo largo de la carrera.

A LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN DE INMUNOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA (UDIHEMA) del Departamento de Citohistología especialmente a la Licda. Margarita Paz y Licda. Karla Lange por la confianza, apoyo y la paciencia brindados durante el desarrollo de esta investigación.

A LA CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS DEL HOSPITAL ROOSEVELT en especial al Doctor Carlos Mejía y a la Licenciada Sandra Terraza por habernos brindado su tiempo y los medios necesarios para realizar esta investigación.

ÍNDICE

I.	ÁMBITO DE LA INVESTIGACIÓN	01
II.	RESUMEN	02
III.	ANTECEDENTES	
	A. Estructura, biología y ciclo de replicación del VIH	04
	B. Definición y clasificación de la infección por el VIH-1. El Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida	07
	1. Clasificación de la infección producida por el VIH y VIH avanzado	08
	C. Estadios de enfermedad producida por el VIH y VIH avanzado	11
	D. Transmisión del VIH	13
	E. Epidemiología del VIH en Guatemala	14
	F. Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Roosevelt	16
	1. Historia de la Organización	16
	2. Descripción de la población	18
	3. Estadísticas	19
	G. Prevalencia de las alteraciones hematológicas en pacientes Infectados por el VIH y VIH avanzado	20
	H. Alteraciones de la serie roja	22
	1. Anemia	23
	2. Policitemia	34
	I. Alteraciones de la serie blanca	35
	1. Neutrófilos	36
	2. Eosinófilos	37
	3. Basófilos	38
	4. Linfocitos	38
	5. Monocitos	41
	J. Alteraciones plaquetarias	42
	K. Aproximación diagnóstica	45
	L. Terapéutica	47
	1. Tratamiento del VIH y VIH avanzado	47

2.	Tratamientos para anemia en pacientes VIH y VIH avanzado	51
3.	Tratamiento para neutropenia en pacientes VIH y VIH avanzado	53
4.	Tratamientos para pacientes VIH-PTI	53
IV.	JUSTIFICACIÓN	55
V.	OBJETIVOS	56
VI.	HIPÓTESIS	57
VII.	MATERIALES Y MÉTODOS	58
VIII.	RESULTADOS	64
IX.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	71
X.	CONCLUSIONES	77
XI.	RECOMENDACIONES	78
XII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79
XIII.	ANEXOS	88

I. ÁMBITO DE LA INVESTIGACIÓN

La depresión de las series hematológicas en pacientes VIH y VIH avanzado es frecuente y ocurre por varios mecanismos: uno de ellos es la propia infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) u otros agentes oportunistas que interfieren con la hematopoyesis; otros incluyen la presencia de anticuerpos que destruyen los glóbulos rojos, glóbulos blancos o plaquetas y el uso de medicamentos con potencial tóxico sobre la médula ósea.

La anemia es la alteración más común de la serie roja sanguínea presentándose hasta en el 80% de la población durante el transcurso de la infección, predominando el tipo normocítico normocrómico. La neutropenia, suele ser leve y aparecer en los estados clínicos más avanzados de la enfermedad. La trombocitopenia ocurre independientemente de las anteriores y en cualquiera de los estadios de la infección por el VIH, pero se ha reportado la aparición de un estado crónico parecido a la púrpura trombocitopénica idiopática mientras progresa la enfermedad.

En el presente estudio se evaluaron y analizaron hemogramas y frotis sanguíneos de adolescentes y adultos infectados por el VIH y VIH avanzado que asisten a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, para caracterizar las alteraciones hematológicas cuali-cuantitativas que presentan, determinar su frecuencia y su relación con diversos factores como el estadio inmunológico del paciente y el esquema de tratamiento antirretroviral administrado.

Las muestras fueron obtenidas en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt durante el año 2012, y analizadas en la Unidad de Investigación de Inmunología y Hematología (UDIHEMA) en el Departamento de Citohistología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

II. RESUMEN

El protocolo del programa de atención integral del paciente con infección VIH y VIH avanzado no contempla dentro de su manual las manifestaciones hematológicas de estos pacientes. La literatura internacional describe que la anemia es la manifestación hematológica más común, llegando a afectar hasta un 80% de los pacientes en estados avanzados de la enfermedad.

Ante la importancia no sólo clínica sino también social que conlleva el estudio y el acompañamiento de los pacientes que viven con VIH, se hace necesario determinar las posibles consecuencias hematológicas y su frecuencia en nuestra población, prestando principal atención a la anemia como signo progresivo de la enfermedad, así también, como su relación con el esquema administrado, con base en las características de la población.

En el presente estudio se estableció las alteraciones hematológicas más frecuentes que presentan los pacientes con VIH y VIH avanzado. Se obtuvo y analizó 101 muestras sanguíneas de pacientes con VIH y VIH avanzado que asisten a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. Un total de 42 mujeres y 59 hombres participaron en el estudio, provenientes principalmente de las regiones metropolitana (30.69%), central (19.80%) y suroccidental (11.88%) de Guatemala.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos: pacientes sin TAR (pacientes recientemente diagnosticados y/o pacientes sin terapia antirretroviral) y pacientes con TAR, éste último grupo fue estratificado según el tiempo de medicación <12 meses, 12-24 meses y >24 meses. El grupo etario más frecuente tanto en pacientes sin TAR como en pacientes con TAR fue el comprendido entre los 31-40 años.

De un total de 20 pacientes sin TAR, el 70% presentó alteraciones cualitativas en la serie roja, siendo las más frecuentes la esferocitosis (33%), anisocitosis (33%) y éliptocitosis (21%); en cuanto a los pacientes con TAR, 75% presentó alteraciones

cualitativas, entre ellas se observó un alto porcentaje de células en diana y acantosis leve.

La alteración cuantitativa más frecuente en la serie roja tanto en pacientes sin TAR como en pacientes con TAR fue la anemia. Siendo más común la de tipo normocítica normocrómica en pacientes sin TAR (84%), y la de tipo macrocítica hiperocrómica en pacientes con TAR > 24 meses (67%).

De los 12 pacientes sin TAR con anemia, se determinó que 10 presentaban anemia de tipo normocítica normocrómica. El Odds Ratio (OR) establecido entre la presencia de anemia de tipo normocítica normocrómica y pacientes que no han recibido TAR fue de 13.33 (IC 95% 2.54-69.90, $p = 0.00042$).

Entre los pacientes que reciben TAR, se estableció una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de anemia de tipo macrocítica hiperocrómica y el uso de un esquema ARV que incluya el medicamento Zidovudina (AZT), mostrando un valor de OR=56.0 (IC 95% 6.11 -512.88, $p = 0.0000046$).

Tanto en pacientes sin TAR como en pacientes con TAR la desviación a la izquierda leve a moderada fue la alteración más frecuente con un porcentaje de 90 y 92%, respectivamente.

La alteración cuantitativa más frecuente de la serie blanca fue la leucopenia, seguida de neutrofilia, y linfocitosis tanto en pacientes sin TAR como en pacientes con TAR. En los linajes celulares correspondientes a monocitos y basófilos, no se presentaron alteraciones hematológicas.

La serie trombocítica fue la que presentó menor frecuencia de alteraciones, ya que únicamente el 30% de los pacientes sin TAR y el 18% de los pacientes con TAR presentaron alteraciones de tipo cuantitativo.

III. ANTECEDENTES

A. Estructura, biología y ciclo de replicación del VIH

El agente causal del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) es el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH-1 y VIH-2), que pertenece a la familia de los retrovirus humanos (Retroviridae) dentro de la subfamilia lentivirus.

La causa más frecuente de enfermedad por el VIH en todo el mundo, y ciertamente en Guatemala, es el VIH-1, que comprende varios subtipos con distinta distribución geográfica. El VIH-2 se identificó primero en 1986 en sujetos de África occidental y durante un tiempo permaneció confinado a dicha región; sin embargo, después se describieron casos en todo el mundo a los que se puede seguir el rastro hasta África occidental, o, que se originaron a partir de contactos sexuales con personas de esa zona. Tanto el VIH-1 como el VIH-2 son infecciones zoonóticas.

El VIH-1 está formado por una partícula esférica de 80-100nm, con una estructura en tres capas. La interna o nucleóide tiene en su interior ARN; la nucleoproteína, que contiene enzimas y la cápside; y la externa que es una envoltura derivada de la célula del huésped que incorpora a distintas proteínas del hospedador, entre las que se encuentran los antígenos del complejo de histocompatibilidad mayor (*major histocompatibility complex*, MHC) de clases I y II existentes en la bicapa lipídica (Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, ... Loscalzo, 2009; Naveira y Senés, 2010).

La estructura genética codifica 2 tipos de proteínas: las proteínas estructurales y las proteínas reguladoras comprometidas en la regulación de la infección, la producción viral y la patogenicidad. Cada una de ellas está regulada por un gen.

Genes estructurales:

- *gag*: Contiene el código del ARN para las proteínas de la cápsula y la matriz. El *gag* es específico porque cada grupo de virus tiene un tipo diferente de antígeno.

- *pol*: Contiene el código del ARN para tres enzimas; transcriptasa reversa, proteasa e integrasa.
- *env*: Contiene el código del ARN para la proteína de la membrana gp120. Esta proteína forma protuberancias en la superficie del VIH y le ayuda a entrar a la célula.

Genes reguladores:

- *tat*: Es la contracción de “Transactivador”. Es un gen regulador que acelera la producción de más VIH. De hecho, este gen es crucial para el virus, ya que el VIH falla completamente en su replicación sin éste.
- *rev*: Estimula la producción de proteínas del VIH. Pero suprime la expresión de los genes reguladores del VIH.
- *nef*: El factor de replicación negativa por sus siglas en inglés (*negative replication factor*), codifica una proteína que cierne en torno al citoplasma de la célula y retarda la replicación del VIH. Posiblemente lo hace mediante la modificación de las proteínas celulares que regulan la iniciación de la transcripción.
- *vif*: Este gen codifica el factor de infectividad viral, una proteína que aumenta la infectividad de la partícula del VIH. La proteína se encuentra dentro de las células infectadas con el virus, y funciona interfiriendo uno de los sistemas inmunes de defensa, una proteína celular llamada APOBC3G.
- *pvr*: El gen “Proteína viral R” acelera la producción de proteínas del VIH. También facilita la localización nuclear del complejo de pre-integración.
- *vpu* (no presente en el VIH-2): El gen “Proteína viral U” ayuda con el ensamblaje de nuevas partículas virales y les ayuda a gemar a partir de la célula huésped.
- *vpx* (No presente en el VIH-1): se encuentra presente en el VIH-2 y SIV (virus de la inmunodeficiencia de los simios). Está íntimamente relacionado con el *pvr* (si comparamos sus secuencias genéticas), lo que indica que su existencia podría haber surgido como una duplicación del gen *vpr* (Kuiken,

Leitner, Foley, Hahn, Marx,... Korber, 2009; Dimmock, Easton y Leppard, 2007; Cossarizza y Kaplan, 2002).

El VIH-2 se diferencia del VIH-1 en que la enfermedad que produce es menos agresiva, parece evolucionar más lentamente hacia la destrucción del sistema inmunitario, su transmisión vertical (madre-hijo) parece ser más difícil y existe variación en la regulación del virus a nivel genético; los genomas del VIH-1 y VIH-2 tienen una similitud de sólo el 40-50% y el VIH-2 presenta una homología del 75% con el SIV. Sin embargo ambos ocasionan una enfermedad clínicamente indistinguible (“VIH y SIDA”, 1997).

El VIH es un virus RNA cuya característica esencial es la transcripción inversa de su RNA genómico a DNA gracias a la actividad de la enzima transcriptasa inversa. El ciclo vital del VIH comienza con la unión de alta afinidad de la proteína gp120, a su receptor en la superficie de la célula hospedadora, la molécula CD4. La molécula CD4 es la proteína de 55 kDa que se encuentra de manera predominante en una subpoblación de linfocitos T encargada de la función colaboradora o inductora en el sistema inmunitario. Esta molécula también se expresa sobre la superficie de los macrófagos/monocitos y de las células dendríticas y de Langerhans. Una vez que la gp120 se fija a la molécula CD4, experimenta un cambio de configuración que facilita su fijación a un grupo de correceptores, factor determinante de primera importancia del tropismo celular del virus. Los dos correceptores principales para el VIH-1 son CCR5 y CXCR4.

Después de la fijación de la proteína de cubierta a la molécula CD4, la configuración de la cubierta vírica cambia de manera impresionante y se produce la fusión con la membrana de la célula hospedadora por medio de la molécula gp41, recién expuesta, con penetración de la membrana plasmática de la célula atacada. Después de la fusión, el RNA genómico del VIH se descubre e interna en la célula atacada. La enzima transcriptasa inversa, que está contenida en el virión infectante, cataliza la transcripción inversa del RNA genómico en DNA de doble banda. Este DNA se transfiere hacia el núcleo, en el que se integra en cierto grado al azar, pero no por

completo, en los cromosomas de la célula hospedadora por la acción de otra enzima codificada por el virus, la integrasa. Los sitios de integración del VIH en el DNA nuclear son preferenciales para los genes activos y los puntos calientes regionales. Este provirus puede persistir inactivo desde el punto de vista transcripcional (latente) o poner de manifiesto niveles variables de expresión génica, hasta la producción activa del virus. La activación celular desempeña un papel importante en el ciclo vital del VIH y resulta esencial para la patogenia de la enfermedad por este virus (Fauci y otros, 2009; Cossarizza y Kaplan, 2002).

Tras la transcripción, el mRNA del VIH es traducido a proteínas que sufren modificaciones mediante glucosilación, miristilación, fosforilación y escisión. La partícula vírica se forma por el ensamblaje de las proteínas, las enzimas y el RNA genómico del VIH en la membrana plasmática de la célula. Se produce la salida de la progenie de viriones a través de la membrana de la célula conocida como balsa lipídica, donde el núcleo adquiere su cubierta externa. La proteasa codificada por el virus cataliza entonces la escisión del precursor *gag-pol* para dar lugar al virión maduro. El progreso por el ciclo de replicación del virus está influido de manera profunda por diversos productos génicos reguladores víricos. De manera semejante, cada punto en el ciclo de replicación del virus es un blanco real o potencial para la intervención terapéutica (Naveira y Senés, 2010; Fauci y otros, 2009).

B. Definición y clasificación de la infección por el VIH-1. El Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida

La infección por VIH se caracteriza por producir un deterioro profundo, progresivo e irreversible de la función inmune que favorece el desarrollo de infecciones oportunistas (neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, tuberculosis, etc.) y otras enfermedades, tales como síndromes neurológicos y tumores malignos (fundamentalmente linfomas no hodgkinianos y sarcoma de Kaposi). La existencia de una o varias de estas manifestaciones, en presencia de infección por VIH, definen el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) de aquí en adelante también mencionado como VIH avanzado. (Costa, Damiano y Rubio, 1992).

El VIH avanzado representa la expresión clínica final de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Como todo lentivirus, el VIH infecta células tisulares de estirpe macrofágica y sin embargo a diferencia de otros lentivirus, presenta una capacidad especial para infectar los linfocitos CD4 (Naveira y Senés, 2010).

Aunque la definición del VIH avanzado es compleja y amplia, el médico no debe centrarse en si existe o no un VIH avanzado, sino que debe considerar la enfermedad por el VIH como un espectro que, partiendo de la primoinfección, con o sin síndrome agudo, pasa a un estadio asintomático y evoluciona hacia la enfermedad avanzada. La definición del SIDA no se estableció para la asistencia práctica de los pacientes, sino con fines de vigilancia (Fauci y otros, 2009).

1. Clasificación de la infección producida por el VIH y VIH avanzado

En el curso de la enfermedad se distinguen varias fases, que se han clasificado de diversas maneras. El actual sistema de clasificación (de 1993) de los “Centers for Disease Control” o CDC de Estados Unidos revisado para los adolescentes y adultos infectados por el VIH, otorga categorías según los cuadros clínicos asociados con la infección por el virus y el recuento de linfocitos T CD4, con el objetivo de disponer de un sistema de clasificación con un mayor valor pronóstico (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 1992).

El sistema se basa en tres niveles de recuento de los linfocitos en cuestión y en tres categorías clínicas, además de que está representado por una matriz de nueve categorías mutuamente excluyentes (Tabla No. 1). Con este sistema, cualquier paciente con infección por el VIH con un recuento de linfocitos T CD4 menor de 200/ μ l sufre, por definición, el SIDA, sin importar si presenta o no los síntomas de una o varias enfermedades oportunistas. Una vez que los enfermos entran en la situación clínica definida como categoría B, su enfermedad no puede volver ya a la categoría A, ni siquiera en caso de que el cuadro ceda; lo mismo sucede con la categoría C en relación con la B (Fauci y otros, 2009).

Tabla No. 1 Sistema de Clasificación de Pacientes Infeccionados con VIH (CDC, 1993)

Categorías CD4		Categorías Clínicas		
No. CD4	Porcentaje CD4	A Infección VIH asintomática o aguda o LPG	B Infección sintomática, *no A o C	C Condiciones indicativas de SIDA(VIH AVANZADO)
>499	>29	A1	B1	C1
200-499	14-28	A2	B2	C2
<200	<14	A3	B3	C3

Según la propuesta por los CDC y que ha entrado en vigor en enero de 1993. Los estadios C1-C2-C3 y A3-B3 se consideran afectados de SIDA.

*Los criterios sintomáticos pueden verse en la Tabla No. 2

LPG: Linfadenopatía generalizada persistente.

Fuente: Mandell, Bennett y Dolin, 2004, Vol. 1, p. 1432.

Tabla No. 2 Categorías Clínicas por la Infección del VIH (CDC, 1993)

Categoría A: uno o varios de los cuadros enumerados a continuación en un adolescente o un adulto (>13 años) con infección por el VIH comprobada. No deben haberse producido cuadros pertenecientes a las categorías B o C

- Infección asintomática por el VIH
- Linfadenopatía generalizada persistente
- Infección aguda (primaria) por el VIH con enfermedad acompañante o antecedentes de infección aguda por el VIH

Categoría B: aparición en un adolescente o adulto con infección por el VIH de cuadros sintomáticos que no están incluidos en los cuadros recogidos en la categoría C y que cumplen al menos uno de los siguientes criterios: 1) cuadros atribuidos a la infección por el VIH o que indican un defecto de la inmunidad celular o 2) cuadros cuya evolución clínica o sus necesidades terapéuticas están complicadas por la infección por VIH, en opinión del médico. Entre los ejemplos posibles se encuentran (aunque no se limitan a ellos) los siguientes:

- Angiomatosis bacilar

-
- Candidosis bucofaríngea (muguet)
 - Candidosis vulvovaginal; persistente, frecuente o que responde mal al tratamiento
 - Displasia cervicouterina (moderada o intensa)/carcinoma *in situ*
 - Consuntivos, síntomas, con fiebre (38.5°C) o diarrea de más de un mes de duración
 - Herpes zoster con al menos dos episodios distintos o que afecta a más de un dermatoma
 - Púrpura trombocitopénica ideopática
 - Listeriosis
 - Enfermedad inflamatoria pélvica: sobre todo complicada con abscesos tuboováricos
 - Neuropatía periférica
 - Leucoplasia bucal vellosa

Categoría C: cuadros recogidos en la definición de caso de vigilancia del VIH avanzado

- Candidosis de bronquios, tráquea o pulmones
 - Candidosis esofágica
 - Cáncer cervicouterino invasor
 - Enfermedad por citomegalovirus (no hepática, esplénica o ganglionar)
 - Retinitis por citomegalovirus (con pérdida de la visión)
 - Coccidioidomicosis, diseminada o extrapulmonar
 - Criptococosis extrapulmonar
 - Criptosporidiosis intestinal crónica (más de un mes de duración)
 - Síndrome de emaciación, debido al VIH
 - Encefalopatía relacionada con el VIH
 - Herpes simple: úlceras crónicas (más de un mes de duración) o bronquitis, neumonía o esofagitis
 - Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar
 - Isosporosis intestinal crónica (más de un mes de duración)
 - Sarcoma de Kaposi
 - Linfoma de Burkitt (o término equivalente)
 - Linfoma cerebral primitivo
 - *Mycobacterium avium*, complejo, o *M. kansasii* sistémico o extrapulmonar
-

-
- *Mycobacterium tuberculosis* de cualquier localización (pulmonar o extrapulmonar)
 - *Mycobacterium*, otras especies de, o especies no identificadas, diseminada o extrapulmonar
 - Neumonía de repetición
 - Neumonía por *Pneumocystis carinii*
 - Leucoencefalopatía multifocal progresiva
 - Septicemia recidivante por *Salmonella*
 - Toxoplasmosis cerebral
-

Fuente:<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>

2. Estadios de la enfermedad producida por el VIH y VIH avanzado

Las consecuencias clínicas de la infección por el VIH se extienden desde un síndrome agudo que se presenta en asociación con la infección primaria pasando por un estado asintomático prolongado hasta la fase de enfermedad avanzada. Es preferible considerar que la enfermedad por el VIH comienza en el momento de la infección primaria y que va progresando a través de diversos estadios (Fauci y otros, 2009).

La clasificación clínica de la enfermedad para adolescentes y adultos, propuesta y aceptada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2007, se divide en cuatro estadios clínicos que son:

Estadio Clínico 1 (asintomático)

- Pacientes asintomáticos
- Linfadenopatía generalizada persistente (LGP).

Estadio Clínico 2(síntomas leves)

- Moderada e inexplicable pérdida de peso, menos del 10% del Índice de Masa Corporal (IMC)
- Infecciones recurrentes del tracto respiratorio, sinusitis, otitis media y faringoamigdalitis

- Herpes zoster
- Manifestaciones cutáneas como queilitis angular, ulceraciones bucales recurrentes, dermatitis seborreica, erupciones papulares, infecciones fúngicas ungueales

Estadio Clínico 3 (síntomas avanzados)

- Pérdida de peso grave e inexplicable (más del 10% del IMC)
- Diarrea crónica inexplicable durante más de un mes
- Fiebre inexplicable y prolongada (alrededor de 37,6 °C, intermitente o constante por más de un mes)
- Candidiasis oral persistente
- Leucoplasia oral vellosa
- Tuberculosis pulmonar
- Infecciones bacterianas graves (bacteriemia, neumonías, empiemas, infecciones óseas o articulares, meningitis)
- Estomatitis ulcerativa aguda necrosante, gingivitis, o periodontitis.

Dentro de este estadio, pueden observarse alteraciones hematológicas que, cuando se presentan, indican la necesidad de realizar un test diagnóstico de infección por VIH: anemia inexplicable (< 8g/dL); neutropenia (< 500 cel/ μ L); trombocitopenia crónica (< 50.000 plaquetas/ μ L).

Estadio Clínico 4 (síntomas severos)

- Síndrome de Wasting (Desgaste)
- Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*
- Neumonías bacterianas recurrentes graves
- Infección crónica por Herpes simple (orolabial, genital o anorrectal con una duración mayor de un mes)
- Candidiasis esofágica (o en tráquea, bronquios o pulmones)
- Tuberculosis extrapulmonar
- Sarcoma de Kaposi

- Infección por citomegalovirus (retinitis o infección de otros órganos)
- Toxoplasmosis del Sistema Nervioso Central
- Encefalopatía por VIH
- Criptococosis extrapulmonar, incluida meningitis
- Infección diseminada por micobacterias no tuberculosas
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Criptosporidiasis crónica (con diarrea)
- Isosporidiasis crónica
- Coccidiosis o histoplasmosis diseminada
- Bacteriemia o sepsis recurrente por especies de *Salmonella* diferentes a la *S. typhi*
- Linfoma cerebral primario, no Hodgkin u otro tumor sólido asociado al VIH
- Carcinoma cervical invasivo
- Leishmaniasis atípica diseminada
- Nefropatía sintomática asociada al VIH o cardiomiopatía sintomática asociada al VIH (World Health Organization [WHO], 2007).

C. Transmisión del VIH

La mayor ruta de infección es a través de la transmisión de linfocitos T CD4 infectados o virus libres durante la actividad sexual, la propagación por actividad heterosexual o por actividad homosexual masculina es igual, sin embargo, es mayormente propagada por hombres infectados que por mujeres infectadas.

El VIH puede ser transmitido de una persona infectada a otra, a través de los siguientes fluidos: sangre (incluyendo la sangre menstrual), semen, secreciones vaginales, de la madre al bebé a través de la leche materna. La sangre contiene la concentración más alta de virus, seguido de semen y de fluidos vaginales. También se puede transmitir por: fluido pre-eyaculatorio (pre-semen). Aunque no se ha podido comprobar que este fluido transmita el VIH, éste puede contener pequeñas cantidades de semen y glóbulos blancos que sí lo hacen.

Los bebés nacidos de madres VIH-positivo pueden estar infectados. Afortunadamente, solo existe una posibilidad del 20% de infección, pero a esta edad el SIDA se desarrolla con un período de incubación mucho más corto, alrededor de 2 años. El riesgo es reducido dándole a la madre terapia antirretroviral. La exacta ruta de transmisión no es conocida, pero la lactancia aumenta el riesgo de infección, y por lo tanto no es recomendada (Dimmock y otros, 2007).

D. Epidemiología del VIH y VIH avanzado en Guatemala

Según el reporte del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (UNAIDS por sus siglas en inglés) sobre la epidemia mundial de SIDA del año 2010, a las estimaciones a nivel mundial para el año 2009 el número de personas que viven con VIH (adultos y niños) es de 33,3 millones y las nuevas infecciones esperadas son de 2,6 millones. Para Guatemala se estimó un total de 65,701 personas con VIH y 7,557 nuevas infecciones, esto significa 21 personas infectadas diariamente, con un aumento en la prevalencia de 0.5% (en el año 2001) a 0.8%, y un incidencia de <0.10 – 0.15. El número estimado reportado en diciembre del 2009 de personas recibiendo terapia antirretroviral es de 10,362, cubriendo en un 47 % a mujeres y un 53% a hombres (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS [UNAIDS], 2010).

El caso índice de SIDA en Guatemala se reportó en junio de 1984, en un hombre homosexual de 28 años de edad, guatemalteco proveniente de Estados Unidos. Todos los casos reportados durante los primeros dos años de la epidemia corresponden a hombres de nacionalidad guatemalteca, habitualmente residiendo en el extranjero que ya tenían diagnóstico de SIDA. En abril y julio de 1986 se reportaron los primeros dos casos en mujeres, residentes en Estados Unidos y que referían haber recibido transfusiones sanguíneas. Los primeros casos autóctonos reportados se producen cuatro años después del caso índice en 1990 y en 1993 se presentaron los tres primeros casos de transmisión de madre a hijo (Asamblea General de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA [UNGASS], 2010).

En Guatemala el total de casos acumulados VIH y VIH avanzado (SIDA) para diciembre del año 2010 es de 22,647. El 33% de los casos fueron notificados en los primeros 20 años de la epidemia en Guatemala, mientras que el 67% se han notificado en los últimos 6 años debido a la mejora en la vigilancia y notificación de casos. Para el año 2010 se han notificado un total de 1,434 casos (Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social [MSPAS], 2011).

La tasa de notificación de casos a mitad del período (1984 - 2010) es de 226.22 por 100,000 habitantes, esta tasa está superada en 8 departamentos a nivel nacional, encabezando Retalhuleu con una tasa de 495.17, le sigue Izabal (422.36), Escuintla (407.33), Suchitepéquez (307.13), Guatemala (305.23), Petén (303.86), San Marcos (244.65) y Quetzaltenango (231.57). (Ver anexo 1).

En relación al sexo se puede observar que el 68% de todos los casos corresponde al sexo masculino, observándose una relación de masculinidad de 2:1, y el grupo edad que más casos acumula en ambos sexos se encuentra entre 20 y 39 años con un 62%. El 5% de los casos corresponde al grupo de edad entre 0 a 4 años (563 femeninos-575 Masculinos) que es el resultado de la vigilancia en mujeres embarazadas y la captación de casos en los niños.

La epidemia de VIH en Guatemala, al igual de la mayoría de los países de Centro América, permanece concentrada en los grupos de mayor riesgo: hombres que tienen sexo con hombres (HSH), trabajadoras y trabajadores sexuales y sus clientes.

La vía de transmisión predominante sigue siendo la sexual con un 94% de todos los casos, en esta vía se incluye los grupos vulnerables: homosexual, bisexual y heterosexual. En el 5% se reportó la transmisión madre-hijo como el mecanismo responsable.

En relación al nivel de escolaridad, el 67% de los casos respondieron ser analfabetas (23%), alfabetas (17%) y de educación primaria (27%). Un 1% se identificaron como

universitarios. De acuerdo al estado civil el 78% son solteros (solteros, unión libre, viudo, divorciado) y el 22% son casados. Según identificación étnica: el 77% se autoidentificó como ladino, 22% como maya, 0.6% como garífuna y un 0.2% Xinca (Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social [MSPAS], 2011).

E. Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt

1. Historia de la Organización

La Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt es la División de Seguimiento por Consulta Externa de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt de la ciudad de Guatemala, está encargada de realizar la prueba de VIH de forma gratuita, a las personas mayores de 13 años, que de forma voluntaria se acercan a ella y la solicitan, además de realizar otras actividades con pacientes ingresados a los servicios del hospital.

La clínica inicia su funcionamiento de diagnóstico y seguimiento de personas infectadas con el VIH a partir de agosto de 1989 sin una sede fija. En 1992 debido al incremento de la epidemia y demanda de atención, se inició un proyecto de atención y tamizaje voluntario como un programa conjunto de la entonces: Asociación Guatemalteca para la Prevención y Control del SIDA (AGPCS), proyecto que duró hasta el año 1995. A partir de 1996 la Clínica de Enfermedades Infecciosas con ayuda de diversas entidades, inició su actividad de manera independiente.

En el año 1999 se inició la participación del equipo médico y para-médico en estudios de investigación clínica para el tratamiento de infecciones fúngicas, particularmente Candida y Criptococo, así como en dos proyectos de investigación con antirretrovirales (ARV) que se han constituido en las primeras experiencias de manejo de ARV en el país. El programa contempla el acceso a medicamentos para la prevención primaria y secundaria de la mayoría de las Infecciones oportunistas que aquejan a esta población, brindando a finales del

año 2010 tratamiento ARV a más de 3,800 personas y seguimiento a aproximadamente 1,000 más con infección VIH u otras infecciones crónicas, que requieren de manejo multidisciplinario.

Además de la Infección por VIH, la clínica atiende personas con Infecciones crónicas serias que requieren manejo más especializado, tales como: osteomielitis agudas y crónicas, artritis sépticas, hepatitis virales agudas y crónicas, micosis sistémicas fuera del contexto de la infección VIH, infecciones de transmisión sexual y tuberculosis complicadas. En el año 2002 se ha iniciado el seguimiento y tratamiento de la Enfermedad de Chagas en un proyecto conjunto con la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala y el Programa de Vectores del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. El apoyo de la Oficina Sanitaria Panamericana con proyectos que han fortalecido el diagnóstico microbiológico de las principales infecciones oportunistas que afectan a las personas que viven con VIH, ha contribuido con los esfuerzos locales tanto de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Departamento de Medicina, como de la Sección de Microbiología del Departamento de Laboratorios Clínicos, a mejorar el pronóstico de las personas afectadas por infecciones serias provocadas por *Criptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* y *Micobacterium tuberculosis*, y proveer a médicos, químicos biólogos, patólogos clínicos y farmacéuticos, en formación a desarrollar experiencia clínica en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos enfermos.

El proyecto de prevención de la transmisión vertical del VIH, ofrece tamizaje voluntario y gratuito de HIV, hepatitis B y sífilis a todas las mujeres que llegan a la consulta prenatal del Hospital Roosevelt desde el año 2002. Se ha desarrollado a partir de agosto del año 2006 el mismo tamizaje en la Sala de Emergencias de la Maternidad de Hospital Roosevelt, pudiendo afirmar que en la institución existe acceso universal al tamizaje de VIH en la población materno infantil (Mejía, Villatoro y Luarte, 2008).

La función de centro de referencia, para los casos de mayor complejidad, le ha permitido transformarse en una clínica con capacidad de entrenar tanto a personal de salud de pregrado como de postgrado, así como participar en investigaciones de tipo clínico y epidemiológico, para todas las áreas de las ciencias de la salud, la clínica cuenta ahora con facilidades de diagnóstico de laboratorio molecular, tanto en el área de cargas virales para VIH, Hepatitis B y C, así como de citometría de flujo, PCR en tiempo real para el diagnóstico de coinfecciones virales en personas viviendo con VIH, o con otras causas de inmunodeficiencia; microbiología avanzada para el diagnóstico de infecciones fúngicas, bacterianas y micobacterianas sistémicas, y en el último trimestre del 2010, la implementación del laboratorio de genotipaje para la determinación de mutantes de resistencia a los antirretrovirales.

Desde diciembre del año 2008, la Clínica de Enfermedades Infecciosas, publica trimestralmente revistas que contienen artículos de sobre los acontecimientos y estudios relevantes en su población, escritos por profesionales de diferentes áreas de la salud, tanto de la clínica como del Hospital Roosevelt; así como las estadísticas trimestrales de las diferentes áreas de atención de la clínica, además se describe casos clínicos de pacientes que asisten a la clínica. Todo este material, junto con información propia de la organización, noticias y temas de actualización pueden encontrarse en el sitio web www.infecciosashr.org (Mejía y otros, 2008).

2. Descripción de la población atendida

En la Clínica de Enfermedades Infecciosas se atienden a PVVS (Personas que viven con VIH y VIH avanzado), y sus familiares. Personas con Infecciones de Transmisión Sexual (ITS), Infecciones Oportunistas (IO) y Tuberculosis (TB).

La población atendida tanto en la clínica 17 como la hospitalizada en los servicios de las medicinas A, C, E y la D, del Hospital Roosevelt son hombres y mujeres originarios en su mayoría del interior del país principalmente de Suchitepéquez, Petén, Puerto de San José, Chimaltenango, Quiché, Escuintla, Izabal, Retalhuleu, Zacapa, Quetzaltenango y en su minoría extranjeros (Honduras y el Salvador).

Los pacientes que visitan la clínica son personas de escasos recursos, quienes en su mayoría tienen que viajar desde su lugar de origen para acudir a sus citas, lo que representa un gasto significativo en transporte y alimentación. Las personas de origen indígena presentan la barrera lingüística para que se les brinde la orientación y que se logre su comprensión, aunado muchas veces a que son analfabetas, sobre todo las mujeres. El idioma predominante en los pacientes es el español. Las religiones con más seguidores son: católica y evangélica.

Otra población que se atiende en la consulta externa de la clínica son las sobrevivientes de violencia sexual y sus afectados o como son llamadas en la clínica de “riesgo”, que son referidas a la clínica para su tratamiento de anticoncepción de emergencia y profilaxis para infecciones de transmisión sexual y VIH y VIH avanzado, niños y niñas en la consulta externa de pediatría, mujeres embarazadas VIH positivas, mujeres trabajadoras del sexo (MTS), hombres que tienen sexo con hombres (HSH) (Ramírez, 2009).

3. Estadísticas

La incidencia para la detección de casos VIH es de 2.2 por día. Dicho en otras palabras cada doce horas se detecta 1 caso VIH positivo en el Hospital Roosevelt.

En el año 2010 se realizaron 34680 pruebas en total, con un 2.11% de positividad (734/34680). En relación al sexo se observa que el 43.7% de los

casos son femeninos y 56.3% masculinos, observándose una relación de masculinidad de 1.3. El 3.1% de los casos son mujeres embarazadas y el 7.2% son niños.

Más de tres mil personas se encuentran actualmente en tratamiento ARV, iniciando el tratamiento 654 personas, durante el año 2010.

Para el año 2010, según las poblaciones seleccionadas de tamizaje anual voluntario con consejería, se determinó que las poblaciones con mayor porcentaje de positividad a la prueba de VIH son la consulta externa de adultos con un 4.66% de positividad correspondiendo en un 6.85% a hombres y 3.37% a mujeres; Pediatría consulta externa con 6.55% y el servicio de encamamiento de Medicina Interna de hombres con un 4.21% (Mejía, Barrios, Maldonado, Díaz, Lapola, González y otros, 2010a; Mejía, Yax, Estrada, Escobar, Navas, Mendizábal y otros, 2010b).

F. Prevalencia de las alteraciones hematológicas en pacientes infectados por el VIH y VIH avanzado

En la mayoría de los pacientes con SIDA se han descrito alteraciones hematológicas además de los trastornos inmunológicos. Una gran variedad de alteraciones hematológicas, que afectan a las células sanguíneas circulantes, a las células de la médula ósea y al sistema de coagulación están asociadas a la infección por el VIH. Tales alteraciones se han documentado en todos los estadios de la infección por el VIH, volviéndose de mayor frecuencia estadística con el deterioro inmunológico progresivo y el avance de la enfermedad (López, *et. al.* 1992).

En promedio, una persona tiene 70mL de sangre por Kilogramo (Kg) de peso corporal. La sangre, está compuesta en un 50 a 60% de un líquido llamado plasma, el resto son células. El plasma, a su vez, está compuesto de agua en un 90% y el resto incluye iones, glucosa, aminoácidos y otros metabolitos, hormonas y varias proteínas,

entre ellas los factores de la coagulación. Las células sanguíneas pueden ser divididas en eritrocitos (células rojas), leucocitos (células blancas) de varios tipos, y plaquetas.

Se denomina hematopoyesis al proceso de producción de células sanguíneas. El término viene del griego *haima* (sangre) y *poiein* (hacer). En un adulto promedio, la médula ósea produce aproximadamente 5×10^{11} células por día, esta producción es altamente regulada y balanceada (Kern, 2002).

Las alteraciones sanguíneas más frecuentes son las citopenias en sangre periférica debidas a la depresión de las series hematológicas, esto ocurre por varios mecanismos: uno de ellos es la propia infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) u otros agentes oportunistas que interfieren con la hematopoyesis, la presencia de anticuerpos que destruyen los glóbulos rojos, glóbulos blancos o plaquetas, y el uso de medicamentos con potencial tóxico sobre la médula ósea (Dimas y Hernández, 2002; Ruíz, Díaz, Castillo, Reyes, Marangoni y Ronceros, 2003).

Entre el 70% y el 80% de los pacientes infectados por el VIH desarrollan una anemia durante el curso de su enfermedad (aproximadamente en el 30% de los pacientes asintomáticos y en el 75-80% de los pacientes con SIDA), sin embargo, la anemia severa es poco habitual y se relaciona con tasas de progresión de enfermedad más rápida. El nivel de hemoglobina es un importante factor pronóstico independiente de muerte, comparando pacientes con recuento de CD4 y carga viral similares (Enberg, Yaquich, Piasi, Thompson, Oddó y otros, 2002; Fragman y Scaden, 2005).

En un estudio de cohorte realizado por Sullivan y otros (1998) se calculó la incidencia de anemia en 1 año en función del estado clínico de la enfermedad, obteniendo una incidencia de anemia del 37% en pacientes con signos clínicos de SIDA, 12% en pacientes con SIDA inmunológico, definido como un conteo celular de $CD4^+ < 200$ células/mm³ en ausencia de una condición clínica avanzada; y un 3% en individuos infectados por el VIH sin condiciones clínicas o inmunológicas de SIDA.

La anemia es una complicación común y seria de la infección por el VIH y su tratamiento, la anemia severa es una condición potencialmente fatal, sus causas en estos pacientes son múltiples, pero su frecuencia en nuestro país no es conocida.

La leucopenia, al igual que la anemia, es también una citopenia frecuente; pueden resultar de linfocitopenia, granulocitopenia o ambos, más del 50% de los individuos con inmunodeficiencia avanzada desarrolla neutropenia. Entre las anormalidades observadas se incluyen: linfocitos atípicos, monocitos vacuolados y granulocitos hiposegmentados que claramente sugieren la activación mononuclear, bien sea producida por el mismo VIH u otro virus. La granulocitopenia puede deberse a la presencia de anticuerpos dirigidos contra los granulocitos, freno en la granulocitopoyesis y a toxicidad por medicamentos.

La trombocitopenia ocurre independientemente de las anteriores y en cualquiera de los estadios de la infección por el VIH; sin embargo, es más frecuente a medida que avanza la enfermedad y disminuye el recuento de células CD4, afectando al 40% de los pacientes con síntomas graves de la infección (Dimas y Hernández, 2002; Naveira y Senés, 2010).

G. Alteraciones de la serie roja

Los eritrocitos, son las células más comunes en la sangre, el conteo normal aproximado es de 4.5 – 6 millones de células/ μ L. Son células en forma de disco bicóncavo que miden de 7 - 8 μ m de diámetro, son anucleadas y contienen pocas organelas, una larga porción de su citoplasma consiste en la molécula transportadora de oxígeno llamada hemoglobina, y su vida promedio es de 120 días, por lo tanto, aproximadamente el 1% de los eritrocitos es remplazado cada día.

La función primaria de los eritrocitos es el intercambio gaseoso. Ellos transportan oxígeno desde los pulmones a los tejidos y retornan dióxido de carbono (CO₂) a partir de los tejidos hacia los pulmones para luego ser exhalado (Kern, 2002).

1. Anemia

La anemia es la anormalidad hematológica más común asociada con la infección por el VIH, la cual es más frecuente a medida que la infección progresa, existiendo correlación entre los niveles de CD4 y las cifras de hemoglobina; en un trabajo realizado en 2003 se desarrolla un algoritmo usando el número total de Linfocitos T y la hemoglobina como predictor del recuento de linfocitos CD4 (Naveira y Senés, 2010; Dimas y Hernández, 2002).

Anemia, es la disminución de glóbulos rojos, contenido de hemoglobina, o hematocrito en el paciente y se asocia con una disminución en la capacidad de la sangre para entregar oxígeno suficiente a los tejidos (hipoxia). La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido anemia en adultos, con un nivel de hemoglobina $<13\text{g/dL}$ en hombres y $<12\text{g/dL}$ en mujeres con sus correspondientes hematocritos $<39\%$ y $<36\%$, respectivamente. La anemia no es un diagnóstico por sí mismo, sino la manifestación de una enfermedad subyacente y sus efectos fisiológicos varían de persona a persona. Los síntomas y signos más comunes son fatiga y pérdida de energía, palidez en la conjuntiva, cara o palmas. Cuando se presentan anemias severas puede desarrollarse disnea debido a la hipoxia o falla congestiva cardíaca, los síntomas neurológicos incluyen mareos, desmayos, dolor de cabeza y pérdida de la concentración (Paz, De León, Martínez y Ramírez, 2008; Tkachuk, Hirschmann y McArthur, 2002).

Las numerosas causas de anemia son diversas; generalmente, han sido utilizados dos sistemas diferentes para clasificarlas: uno es por la morfología de los eritrocitos y el segundo sistema se basa en la fisiopatología de los glóbulos rojos.

El sistema morfológico divide las anemias determinando los índices hemáticos estudiando variaciones específicas de los eritrocitos, particularmente en el volumen corpuscular medio (VCM), y el frote periférico. La distinción principal está basada en el tamaño de las células rojas clasificándolas en

microcíticas (VCM < 80 fL), macrocíticas (VCM > 100 fL) y normocíticas (VCM 80-100 fL). La presencia de eritrocitos de forma anormal (poiquilocitos) puede sugerir un desorden específico o causa (Naveira y Senés, 2010; Paz y otros, 2008; Tkachuk y otros, 2002).

La anemia más frecuente en pacientes infectados por el VIH es de tipo normocítica y normocrómica, con un bajo recuento de reticulocitos, asociada a un impedimento de eritropoyesis efectiva donde influye una baja producción de eritropoyetina (EPO) endógena (Dimas y Hernández, 2002).

De acuerdo con el enfoque cinético o fisiopatología de los eritrocitos, existen 3 clases principales de anemia, basadas primariamente en el conteo de reticulocitos:

- Anemia hipoproliferativa o por defecto de producción medular, en ésta, la médula no responde apropiadamente a la anemia, pero las células producidas son normales. El recuento de reticulocitos o índice de producción es bajo. La morfología eritrocitaria no es relevante.
- Anemia por defecto de la maduración de los eritrocitos, la médula ósea intenta responder a la anemia, pero las células producidas son incapaces de entrar a la circulación y la mayoría mueren en la médula ósea (eritropoyesis ineficaz). El recuento de reticulocitos es bajo, y, en contraste con las anemias hipoproliferativas, la morfología eritrocitaria es anormal. Este tipo de anemias está subclasificada en: defectos en la maduración citoplasmática, que generalmente está asociada con eritrocitos microcíticos; y defectos en la maduración nuclear, que está asociada con eritrocitos macrocíticos.
- Anemia por disminución de la supervivencia de los eritrocitos ocasionada por pérdida o destrucción. La médula ósea intenta responder a la anemia produciendo eritrocitos maduros pero no puede compensarla totalmente por la creciente pérdida de células. El índice de producción de reticulocitos es

elevado y el VCM es frecuentemente alto ya que los reticulocitos son mayores que los eritrocitos maduros normales (Naveira y Senés, 2010; Paz y otros, 2008; Tkachuk y otros, 2002; Kern, 2002).

a. Fisiopatología y clasificación morfológica de anemia en pacientes VIH positivo

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 (Martí-Carvajal y Solá, 2008).

En el Anexo No. 2 se presenta una tabla con las causas y mecanismos de anemia en la infección por el VIH.

1) Anemias microcíticas

Anemia por deficiencia de hierro

Es considerada la anemia más común, por lo general es asintomática, pero algunas características clínicas de una anemia severa pueden surgir mientras decrece el hematocrito.

La causa más común de una deficiencia de hierro es la pérdida crónica de sangre. Ocasionalmente, y quizá la forma más frecuente en países en desarrollo, esta deficiencia es resultado de una ingesta alimentaria insuficiente. El hierro puede ser deficiente también, debido a una malabsorción del mismo en el duodeno o una biodisponibilidad inadecuada.

En este tipo de anemia, los niveles de hierro sérico disminuyen, la capacidad de unión al hierro aumenta, y el porcentaje de saturación decrece a menos del 20%. Además, los niveles de ferritina son usualmente bajos (Tkachuk y otros, 2002).

La anemia por deficiencia de hierro es clásicamente microcítica e hipocrómica (HCM <90) con un número normal o bajo de eritrocitos (en la talasemia su número es normal); sin embargo, en una deficiencia temprana de hierro, el VCM puede ser normal. Los niveles de hemoglobina comienzan a disminuir antes que el VCM decretezca. Lo contrario ocurre en la anemia megaloblástica: el VCM inicia a incrementar antes que la hemoglobina disminuya. En el frote periférico se observan poiquilocitos (eritrocitos de formas variadas) y células en diana, si la anemia es importante. Los reticulocitos son normales o bajos y aumentan rápidamente con el tratamiento. Puede existir trombocitosis moderada reactiva y/o leucopenia/leucocitosis (Kern, 2002; Morado, Adeva, Manso, Ruíz, Carceller y Cano, 2008).

Anemia sideroblástica

Existe una alteración de la síntesis del grupo *hem* con depósito de hierro (por sobrecarga) en el interior de las mitocondrias formando los llamados sideroblastos en anillo (eritrocitos con depósito de hierro alrededor del núcleo). Se caracterizan por una eritropoyesis ineficaz, aumento de sideroblastos en anillo en médula ósea o aumento del hierro en los depósitos tisulares.

Puede ser hereditaria por una mutación del gen *ALAS2* ligada al cromosoma X; o pueden ser adquiridas debido a un subtipo de síndrome mielodisplásico propiamente llamada anemia sideroblástica, o secundarias a químicos (plomo, alcohol), fármacos (isoniacida, piramicida, cloranfenicol) y déficit de cobre entre otras.

Se presenta como una anemia microcítica en el caso de las anemias sideroblásticas hereditarias y las adquiridas secundarias a saturnismo

(intoxicación por plomo); las anemias sideroblásticas adquiridas primarias pueden ser macro o normocíticas (Morado y otros, 2008).

2) Anemias normocíticas

Anemia de la enfermedad crónica

La anemia de enfermedad crónica (también llamada anemia de inflamación crónica) es una condición común caracterizada por bajos niveles de hierro sérico, y un adecuado almacenaje de hierro en la médula ósea. Otro nombre que describe de manera más precisa esta condición es *anemia hipoferrémica con siderosis reticuloendotelial*.

Esta anemia es por lo general media o moderada: con niveles de hemoglobina $\geq 8 - 10$ g/dL, sin embargo, la anemia puede ser más severa en enfermedades crónicas con marcada inflamación. Normalmente es normocítica normocrómica (HCM 0.9 – 1.10 pg) pero puede ser microcítica en casos severos, en estos casos, el VCM es levemente disminuido (≥ 70 fL). El recuento de reticulocitos es bajo. La velocidad de eritrosedimentación esta generalmente aumentada. El hierro sérico, transferrina y saturación de hierro son bajos, y la ferritina está aumentada; a menos que haya coexistencia con deficiencia de hierro (Kern, 2002).

Constituye la segunda causa más común de anemia, después de la deficiencia de hierro, y es probablemente la causa más común de anemia en pacientes hospitalizados y pacientes con VIH y VIH avanzado. Se presenta en personas que padecen un proceso crónico mayor de 2 meses, especialmente aquellos con inflamación, infección y neoplasias (Kern, 2002).

Son cinco los procesos básicos que se cree están involucrados en la anemia de enfermedad crónica:

- Las citocinas inflamatorias parecen jugar un rol central en esta anemia, particularmente la interleucina 1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral (TNF), y los interferones (α -INF, β -INF y γ -INF). Todos estos suprimen la eritropoyesis en la médula ósea y disminuyen la producción de eritropoyetina por el riñón.
- Disminución en la vida del eritrocito, parte de esto puede deberse a la deposición de complejos inmunitarios en los eritrocitos, llevándolos a ser fagocitados por los macrófagos del sistema reticuloendotelial.
- La producción de eritropoyetina en los riñones se altera, los niveles de eritropoyetina son por lo general elevados, pero menos de lo previsto para el grado de anemia.
- La médula no responde apropiadamente a la anemia, debido en parte a los niveles insuficientes de eritropoyetina, pero la respuesta de la médula a la eritropoyetina también puede estar alterada.
- A pesar de que los pacientes con anemia de la enfermedad crónica tienen adecuados almacenajes de hierro, el hierro sérico es bajo y la transferencia de hierro a los eritrocitos en desarrollo está bloqueada (Tkachuk y otros, 2002).

En los pacientes infectados por el VIH que presentan este tipo de anemia también se han descrito anticuerpos contra la eritropoyetina (Levine, 2001).

Anemia de la insuficiencia renal crónica (IRC)

Las alteraciones renales (desde formas mínimas y asintomáticas hasta formas graves que pueden llegar a requerir hemodiálisis) no son raras en los enfermos VIH y VIH avanzado y es de esperar que la mayor supervivencia y las comorbilidades de riesgo (anemia, diabetes, etc.) aumenten su prevalencia en el futuro (López-Aldeguer, González, Suárez, Estrada, Pedreira y Segura, 2002).

El riñón contribuye a la formación de glóbulos rojos ya que produce eritropoyetina (EPO) que da la orden a la médula para que esta produzca eritrocitos. La anemia es la alteración hematológica más importante de la insuficiencia renal. Es de tipo normocítico normocrómico con reticulocitos normales o bajos; morfológicamente lo más frecuente es la presencia de equinocitos, que son hematíes con espículas en su membrana, pudiendo aparecer también acantocitos y hematíes fragmentados o esquistocitos. (Peña, 2007)

La causa fundamental es la disminución de la producción renal de EPO, siendo una anemia fundamentalmente hipoproliferativa. También contribuye la presencia anticuerpos contra la EPO, toxinas urémicas y un cierto grado de hemólisis. (Peña, 2007)

3) Anemias macrocíticas

Anemia secundaria al tratamiento farmacológico

El factor toxicidad de medicamento debe tomarse en cuenta en la etiología de las citopenias. La alta incidencia de reacciones adversas medicamentosas al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes VIH y VIH avanzado puede afectar la calidad de vida y adherencia al tratamiento desde las etapas iniciales, siendo la anemia, trastornos gastrointestinales y rash las reacciones adversas más frecuentes. Los efectos a largo plazo son en cambio de tipo sistémico y metabólico, como lipodistrofia, parestesias, insuficiencia renal, osteoporosis, etc. (Astulvica, Arce-Villavicencio, Sotelo, Quispe Guillén y otros, 2007).

La Zidovudina (AZT) es capaz de producir anemia megaloblástica y leucopenia dependiendo de las dosis utilizadas ya que la semivida prolongada puede provocar toxicidad en medula ósea, inhibiendo la proliferación de las células progenitoras eritroides, esta anemia aparece

durante el primer trimestre de tratamiento evidenciándose un cuadro clínico de anemia (Dimas y Hernández, 2002; Iribarren, Labarga, Rubio, Berenguer, Miró y otros, 2004; López-Aldeguer y otros, 2002).

Otro fármaco que se emplea en los pacientes con infección por el VIH y que posee una acción selectiva sobre la serie eritroide es la dapsona, éste preparado provoca una anemia hemolítica grave en los pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (*glucose-6-phosphate dehydrogenase*, G6PD) y una anemia funcional en otros, induciendo un estado de metahemoglobinemia (Dimas y Hernández, 2002).

Entre los tratamientos utilizados para tratar una anemia por toxicidad de AZT se enumeran: suspensión de AZT, transfusión de hematíes (si la hemoglobina es menor a 8g/dL o hay cuadro clínico de anemia) o la eritropoyetina recombinante 100U/Kg SC o IV 3 veces a la semana (si es absolutamente necesario mantener en tratamiento con AZT) (Iribarren y otros, 2004).

Anemia megaloblástica

La anemia megaloblástica resulta de la interferencia en la síntesis de ADN. Aunque el término anemia implica que la manifestación primaria es en los eritrocitos en desarrollo, el mismo proceso afecta también a los precursores granulocíticos, megacariocitos, el revestimiento del tracto gastrointestinal (TGI) y otras células en replicación en todo el cuerpo (Ruíz y otros, 2003).

Las causas más comunes de anemia megaloblástica en la práctica clínica son la deficiencia de cobalamina (vitamina B12) y ácido fólico. Es importante diferenciar entre anemia megaloblástica y anemia macrocítica; ambas son asociadas con un incremento del tamaño celular, pero mientras la mayoría de casos de anemia megaloblástica son macrocíticos, muchos casos

de anemia macrocítica no son megaloblásticos. Entre las causas comunes de anemia macrocítica se incluyen la enfermedad hepática, reticulocitosis, y alcoholismo.

La anemia perniciosa, es una anemia megaloblástica debida a una gastritis crónica autoinmune con destrucción de las células parietales gástricas. La anemia perniciosa no es sinónimo de anemia megaloblástica, es más bien, un subconjunto de ésta (Fauci y otros, 2009).

La carencia de folatos se ha evidenciado en sujetos VIH y VIH avanzado con anemia megaloblástica, pudiendo ser ocasionada por falta de ingestión, la frecuente presencia de diarrea crónica y el uso profiláctico del trimetropin/sulfametoxazol (quimioterápico que bloquea la acción de la enzima tetrahidrofolato reductasa), impidiendo la absorción de ácido fólico, provocando además neutropenia y trombocitopenia (Dimas y Hernández, 2002).

Se ha documentado un balance negativo entre la ingesta y los niveles de vitamina B12 en aproximadamente un tercio de pacientes con VIH avanzado y SIDA, demostrándose en la mayoría defectos en la absorción de la vitamina (Levine, 2001).

En el laboratorio, se observa un conteo celular que demuestra una anemia que puede llegar a ser muy severa. El VCM está elevado (≥ 120 fL). El conteo de células blancas y plaquetas es por lo general bajo. En el frote sanguíneo se observa macrocitosis y ovalocitosis; en casos severos, pueden presentarse dacrocitos o células en lágrima y glóbulos rojos fragmentados, cuerpos de Howell-Jolly, y eritrocitos nucleados. El hallazgo característico en granulocitos es neutrófilos hipersegmentados definidos por la regla de los cinco: o más de cinco lóbulos nucleares distintos en alguna célula, o $\geq 5\%$ de los neutrófilos posee cinco lóbulos nucleares distintos (Kern, 2002).

Anemias hemolíticas

El término de anemias hemolíticas agrupa un conjunto de trastornos en los que se produce una destrucción acelerada de los hematíes, con disminución de su supervivencia (<120 días). Como mecanismo compensatorio para garantizar el adecuado transporte de oxígeno a los tejidos se produce un aumento de la eritropoyesis. Este aumento puede ser de hasta ocho veces el nivel basal, de modo que puede haber una hemólisis importante sin que llegue a haber una anemia (estado hemolítico compensado). Si el nivel de destrucción es mayor que la capacidad de la médula ósea para regenerar, aparecerá una anemia.

Los signos biológicos del aumento de destrucción celular incluyen la elevación de bilirrubina indirecta, urobilinógeno, lactato deshidrogenasa; hemoglobinemia, hemoglobinuria, esplenomegalia y disminución de folato sérico (por hiperconsumo). El índice de recuento de reticulocitos se encuentra elevado, y en el frote sanguíneo se observa macrocitosis, policromasia, poiquilocitosis, leucocitosis y trombocitosis. En la médula ósea existe una hiperplasia de la serie roja (Morado y otros, 2008).

Un incremento en la destrucción de los glóbulos rojos puede ser observada en pacientes infectados por el VIH con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) que están expuestos a drogas oxidantes, y en pacientes infectados por el VIH con coagulación intravascular diseminada (CID) o con púrpura trombocitopénica trombótica (TTP); en ambas condiciones pueden observarse fragmentos de células rojas y trombocitopenia en frote periférico, y cuerpos de Heinz en la deficiencia de G6PD.

Una causa adicional de la destrucción de los glóbulos rojos, provocando anemia, en pacientes con VIH es el desarrollo de

autoanticuerpos, que resulta en un test de Coombs positivo y una supervivencia corta de las células (Levine, 2001).

b. Factores de riesgo

Un estudio realizado en la ciudad de Miami (1996-1997) reflejó una mayor prevalencia de anemia en mujeres con VIH con respecto a los hombres con esta misma condición. Además, los pacientes descritos en este estudio tenían enfermedad por VIH avanzada. Más del 92% de los pacientes tenían SIDA (tomando únicamente el criterio del conteo de células CD4). La mayoría de los pacientes (34 de los 53 ó 64%) estaban recibiendo terapia antirretroviral y de ellos la mayoría (32 pacientes o 94%) tomaban AZT en el esquema. De los pacientes recibiendo terapia antirretroviral, 10 (29%) estaba tomando inhibidores de proteasa. Está ampliamente aceptado que el tratamiento de anemia debe ser dirigido a corregir la causa de la misma (Castro, Scerpella y Espinoza, 2007, p. 15-17).

También se han definido como factores de riesgo asociados con anemia en la infección por VIH la carga viral plasmática, un recuento de $CD4 < 200$ células/ μ L, raza negra, edad avanzada, bajo índice de masa corporal, uso de Zidovudina, historial de neumonía bacteriana, candidiasis oral e historial de fiebre (Volberding, Levine, Dieterich, Mildvan, Mitsuyasu y Saag, 2004).

c. Consecuencias de la anemia en pacientes VIH positivo

En pacientes HIV seropositivos, la anemia se ha asociado con disminución de la calidad de vida, estado funcional y supervivencia; ha sido generalmente relacionada con un empeoramiento del pronóstico en los pacientes infectados por el VIH y está correlacionada con un incremento de la mortalidad, siendo un factor independiente del recuento de los CD4 y de la carga viral (Castro y otros, 2007, p. 15). En un estudio de cohorte realizado por el Multistate Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease

Surveillance Project, el riesgo relativo de muerte determinado para individuos con anemia que iniciaron el estudio con un conteo celular CD4+ >200/mm³ fue 148% más alto que para los individuos con el mismo conteo celular CD4+ sin anemia (Levine, 2001).

Los pacientes con VIH que sufren al mismo tiempo anemia y una etapa 4 (según la clasificación de la OMS) de la infección por el virus, presentan una probabilidad de morir del 59% (o superior), aun cuando las enfermedades oportunistas como la tuberculosis se estén tratando con antibióticos. Los hallazgos, presentados en la IV Conferencia Sudafricana sobre el SIDA, sugieren que la anemia constituye un factor de riesgo independiente que requiere ser tratado de forma separada del resto de dolencias relacionadas con el VIH; ya que la corrección de la anemia está relacionada con la reducción de la mortalidad en comparación con pacientes, con similar inmunología y parámetros virológicos, que no han sido tratados de su anemia (Jamieson, 2009; Naveira y Senés, 2010).

2. Policitemia

Un incremento en los niveles de hemoglobina es llamado eritrocitosis o policitemia. La eritrocitosis es definida como un incremento de las células rojas (o hemoglobina) por unidad de volumen; policitemia (también llamada eritrocitosis absoluta) indica un incremento absoluto en la masa eritrocitaria y refleja un aumento en la producción de eritrocitos.

Ya que el conteo de células rojas proviene del conteo celular total sanguíneo, refleja un promedio de células por unidad de volumen, es posible tener un conteo elevado de eritrocitos (hemoglobina o hematocrito) debido a un incremento en la masa celular (policitemia) o a un decremento en el volumen plasmático (eritrocitosis relativa).

La eritrocitosis relativa puede ser resultado de una baja ingesta de líquidos, aumento de pérdida de líquido por sudor, vómitos, o diarrea; aumento en la producción de orina ocasionada por diuréticos o diuresis osmótica o quemaduras graves. También puede ocurrir en alturas elevadas. En la mayoría de los casos, la causa es obvia.

La policitemia puede ser una respuesta a alguna otra condición que provoca hipoxemia (policitemia secundaria), puede resultar de una inapropiada secreción de eritropoyetina debida a una enfermedad renal o neoplasma, o puede representar un desorden mieloproliferativo crónico (policitemia verdadera).

La presencia de leucocitosis o trombocitosis sugiere una policitemia verdadera u otro desorden mieloproliferativo. En el frote periférico, deben buscarse granulocitos inmaduros, plaquetas gigantes u otras anormalidades celulares (Kern, 2002).

H. Alteraciones de la serie blanca

Los leucocitos o células blancas, cuyo conteo normal es aproximadamente de 4,500 a 10,000/ μ L en sangre periférica, son usualmente divididos en: granulocitos que poseen gránulos específicos y agranulocitos, que carecen de estos gránulos. Los granulocitos se dividen en neutrófilos, eosinófilos y basófilos. Los agranulocitos se dividen en linfocitos y monocitos.

Aunque son llamadas células sanguíneas, los leucocitos funcionan predominantemente en los tejidos, están en la sangre transitoriamente mientras viajan a su sitio de acción (Kern, 2002).

La infección por el VIH está asociada con numerosas anormalidades en la hematopoyesis, afectando tanto a la línea mieloide como a la linfoide, derivadas de las células pluripotenciales (Enberg y otros, 2002; Fragman y Scaden, 2005).

1. Neutrófilos

Los neutrófilos son el tipo de célula blanca más común en adultos, cuya función primaria es la fagocitosis, predominantemente de bacterias, representan la defensa primaria contra una infección bacteriana.

Se describen dos tipos: los segmentados y los neutrófilos en banda.

- Los neutrófilos segmentados, también llamados polimorfonucleares (PMN) poseen un núcleo dividido en múltiples lóbulos conectados por delgadas bandas de cromatina, el citoplasma contiene gránulos finos; y normalmente comprenden el 50 – 70% de la serie blanca.
- Los neutrófilos en banda o cayados, poseen un núcleo en forma de herradura de caballo, constituyen una etapa previa a los PMN pero son completamente funcionales, normalmente representan del 2 – 6% de la serie blanca.

Los neutrófilos circulan en la sangre por aproximadamente 10 horas y luego pueden vivir de 1 - 4 días en el espacio extravascular. Una vez que han abandonado la circulación para ingresar a los tejidos, no pueden regresar (Kern, 2002).

La neutropenia es definida como un conteo de neutrófilos en sangre periférica $<2.0 \times 10^9/L$, existiendo una variación racial, las personas de raza negra y de Asia pueden tener un conteo normal de neutrófilos $<1.5 \times 10^9/L$. La neutropenia puede ser congénita o adquirida. Entre las causas más comunes de neutropenia adquirida se menciona la infección por el virus de VIH, y algunos medicamentos supresores de la médula ósea administrados en esta enfermedad (Provan, Singer, Baglin y Lilleyman, 2004).

Al igual que otras citopenias periféricas sanguíneas, en el establecimiento de la infección por el VIH, múltiples etiologías pueden estar presentes en la neutropenia, ya sea solas o en conjunto. Entre ellas podemos mencionar: la

disminución del factor colonial de las célula progenitora, CFU-GM puede llevar a una disminución en la producción de ambos, granulocitos y monocitos; sustancias solubles inhibitorias, producidas por las células infectadas por VIH, han demostrado un poder supresor en la producción de neutrófilos in vitro; y el descenso en el factor de crecimiento G-CSF descrito en pacientes VIH positivos puede contribuir a una neutropenia persistente (Levine, 2001).

En pacientes infectados por el VIH, la neutropenia suele ser leve; sin embargo, a veces adquiere gravedad y coloca al paciente en una situación de mayor riesgo para adquirir infecciones bacterianas espontáneas. Esto se observa con más frecuencia en las personas con enfermedad avanzada grave y en aquellos que reciben cualquiera de los numerosos fármacos potencialmente mielosupresores. En los casos con neutropenia se pueden observar enfermedades poco habituales en los enfermos infectados por el VIH, como la aspergilosis o la mucormicosis (Fauci y otros, 2009).

2. Eosinófilos

Contienen grandes gránulos que se tiñen de rojizo-naranja (eosinofílicos) con las tinciones usuales para frotis sanguíneos. Su núcleo es segmentado (generalmente bilobulado). Sus funciones incluyen la fagocitosis de complejos antígeno-anticuerpo y defensa contra infecciones parasitarias. El conteo normal es de 2 -4 % del conteo total de glóbulos blancos (Kern, 2002).

Entre las causas más comunes de un aumento de eosinófilos o eosinofilia se enumeran una larga lista de fármacos, entre ellos sulfonamidas y penicilinas, infecciones parasíticas y síndromes alérgicos. La eosinopenia o disminución del conteo de eosinófilos en sangre periférica es muy rara y muchas veces pasa desapercibida (Povan y otros, 2004).

3. Basófilos

Los basófilos contienen grandes gránulos azul oscuro o violeta (basofílicos) que frecuentemente oscurecen el núcleo segmentado. Son las células blancas menos comunes, normalmente representa $\leq 1\%$ del conteo total de leucocitos. Sus gránulos contienen heparina (un anticoagulante), histamina (un vasodilatador rápido), una sustancia de reacción lenta a la anafilaxis (un vasodilatador lento), y otros componentes. Los basófilos parecen estar involucrados en reacciones de hipersensibilidad inmediata relacionada a la inmunoglobulina de clase E (IgE) (Kern, 2002).

4. Linfocitos

Son el segundo tipo de leucocitos más común en adultos (~20 – 40% del recuento total). Los linfocitos en reposo, son pequeños (7 – 10 μm), con un núcleo redondo u oval (aproximadamente del tamaño de un eritrocito normal) y un cantidad escasa de citoplasma azul pálido. Los linfocitos reactivos o atípicos, presenta un tamaño mayor, con más abundante citoplasma azul pálido y un núcleo grande con una cromatina menos condensada y quizá un nucléolo. Los linfocitos grandes granulares, son un poco mayores que el resto de linfocitos con gránulos azul-rojizos; esta apariencia generalmente corresponde a células asesinas naturales o NK (por sus siglas en inglés).

A diferencia de otros leucocitos, que pueden viajar únicamente de la sangre a los tejidos, los linfocitos pueden recircular entre la sangre, tejidos y fluido linfático (Kern, 2002).

Funcionalmente, existen dos tipos principales de linfocitos, las células B y las células T.

- Células B

Son los efectores primarios del sistema inmune humoral (mediado por anticuerpos), son desarrollados en la médula ósea, y encontrados en nódulos

linfáticos, el bazo y otros órganos, así como en la sangre. Luego de la estimulación por un antígeno, las células B se convierten en células plasmáticas productoras de anticuerpos (Kern, 2002).

El defecto predominante de las células B de los sujetos infectados por el VIH consiste en una activación celular aberrante, que se refleja como la proliferación y la secreción de inmunoglobulina en forma espontánea, así como por un aumento también espontáneo de la secreción de TNF- α e IL-6. Además, las células B de los pacientes con viremia por VIH manifiestan una disminución de la capacidad de montar una reacción proliferativa a la ligadura del receptor de antígeno de la célula B (IgM de superficie) al mismo tiempo que son capaces de efectuar la diferenciación precisa en la reacción a diversos estímulos (Fauci y otros, 2009; Cossarizza y Kaplan, 2002).

Las personas infectadas por el VIH responden mal a las inmunizaciones primarias y secundarias con antígenos proteínicos o polisacáridos. Es probable que estos defectos de las células B sean en parte la causa del mayor número de ciertas infecciones bacterianas que padecen los adultos con enfermedad avanzada por VIH, así como del importante papel de las infecciones bacterianas en la morbilidad y la mortalidad de los niños con infección por el VIH, que son incapaces de responder con una respuesta humoral ante las bacterias patógenas más frecuentes.

El número absoluto de células B circulantes puede estar disminuido en la infección primaria por el VIH; sin embargo, este fenómeno suele ser transitorio y es probable que dependa en parte de una redistribución de las células, que abandonan la circulación y se depositan en los órganos linfoides. En algunos pacientes, el número de células B disminuye en las fases avanzadas de la enfermedad (Fauci y otros, 2009).

- Células T

Son los principales efectores de la inmunidad mediada por células, estimulan o inhiben la función de las otras células del sistema inmune, incluyendo a las células B, monocitos y macrófagos, y otras células T. Los precursores de estas células se originan en la médula ósea, pero se desarrollan y maduran en el timo.

La mayoría de los linfocitos circulantes son células T, éstas se dividen en dos subtipos: Las células T ayudadores o T helper cells, que son las mayores reguladoras del sistema inmune y usualmente expresan en su superficie el antígeno designado CD4. Las células T supresoras/citotóxicas que están involucradas en la destrucción de las células infectadas viralmente y en el rechazo al trasplante de órganos, usualmente expresan el antígeno CD8 en su superficie (Kern, 2002).

Las alteraciones de las células T en la infección avanzada por el VIH son numerosas y abarcan defectos cuantitativos y cualitativos que afectan prácticamente a todos los elementos del sistema inmunitario, lo que indica que la integridad de dicho sistema depende en esencia de la función inductora/colaboradora de las células T CD4+.

En la enfermedad avanzada por el VIH, prácticamente todos los defectos inmunitarios pueden explicarse en última instancia por la disminución cuantitativa de las células T CD4+. Sin embargo, en el curso de la infección pueden demostrarse precozmente alteraciones funcionales de las células T incluso cuando el recuento de linfocitos T CD4+ se encuentra en los límites bajos de la normalidad. Estas alteraciones funcionales, como el defecto en la respuesta a los antígenos de recuerdo remotos o pérdida de proliferación, consisten en un rendimiento defectuoso de la clonación y la formación de colonias de linfocitos T; en menor expresión de los receptores de la IL-2; en la producción defectuosa de IL-2; y en una menor producción de IFN- γ en respuesta a los antígenos.

La expresión de una molécula coestimuladora fundamental para la activación normal de las células T (CD28), está disminuida durante la infección por el VIH, por lo que no responden a las señales de activación y pueden expresar marcadores de finalización de la activación, como HLA-DR, CD38 y CD45RO.

Es difícil explicar por completo la profunda inmunodeficiencia que se observa en los individuos infectados por el VIH basándose sólo en la infección directa y en la disminución cuantitativa de las células T CD4+. El inexorable descenso del número de linfocitos T CD4+ que se produce en la mayoría de los individuos con infección por el VIH puede deberse en parte a la incapacidad del sistema inmunitario para regenerar la reserva de linfocitos T CD4+ en rápido recambio con la suficiente eficiencia para compensar tanto la destrucción de las células mediada por el VIH como la destrucción normal de las células.

En general, hay una linfocitosis relativa de células CD8+ que acompaña a la concentración vírica elevada en plasma y puede reflejar en parte la expansión de las clonas de CTL CD8+ específicas del VIH. Durante las etapas tardías de la infección por el VIH puede ocurrir una reducción importante de los números de células T CD8+ a pesar de la presencia de niveles elevados de viremia (Fauci y otros, 2009; Cossarizza y Kaplan, 2002).

Entre otras causas comunes de linfocitopenia, además del VIH, se mencionan enfermedades malignas como la enfermedad de Hodgkin, daño renal y deficiencias de hierro (Povan y otros, 2004).

5. Monocitos

Los monocitos son células grandes, con abundante citoplasma finamente granular color grisáceo o celeste, el núcleo posee una cromatina muy finamente granulada y frecuentemente está doblado, en forma de frijol o forma irregular.

Poseen dos funciones principales: Fagocitosis de microorganismos (particularmente hongos y micobacterias) y debris; presentación y procesamiento de antígenos cuyo rol es crítico en la iniciación de reacciones inmunes.

Normalmente comprenden del 3 – 8% de los leucocitos. Después de 8 a 14 horas en la circulación, penetran a los tejidos convirtiéndose en macrófagos tisulares llamados Histiocitos (Kern, 2002).

Las personas con infección por el VIH generalmente tienen un número normal de monocitos circulantes. Los monocitos expresan en su superficie la molécula CD4 y varios correceptores del VIH como CCR5, CXCR4 y CCR3 y por tanto son elementos diana para la infección por el VIH. Hay que tener en cuenta que el efecto citopático del VIH sobre las células de la estirpe monocítica es poco intenso y que el VIH puede replicarse ampliamente en las células de esta línea con escasos efectos citopáticos. Por tanto, las células de la estirpe monocítica funcionan como reservorios de la infección y representan un obstáculo en la erradicación del VIH por los fármacos antirretrovíricos (Fauci y otros, 2009).

I. Alteraciones plaquetarias

Las plaquetas, ocasionalmente llamadas trombocitos, son fragmentos celulares anucleados con un diámetro de 1 – 4 μm que poseen un citoplasma azul pálido con gránulos rojo-violeta. Son derivados de los megacariocitos en la médula ósea a partir de la segmentación del citoplasma de éstos.

Las plaquetas están involucradas en la hemostasia, se adhieren a los desgarres en el epitelio endotelial de los vasos sanguíneos, formando un tapón plaquetario. Los diferentes gránulos, designados gránulos alfa y cuerpos densos, contienen factores de coagulación, adenosina difosfato (ADP), adenosina trifosfato (ATP), calcio, serotonina

y catecolaminas, que estimulan la agregación plaquetaria o son importantes en la cascada de la coagulación.

El conteo normal de plaquetas es de 150,000 a 350,000/ μ L, y tienen una vida útil de aproximadamente 10 días, luego son removidas por el bazo (Kern, 2002).

La trombocitopenia es relativamente común durante el curso de la infección por el VIH, ocurriendo en aproximadamente el 40% de los pacientes y puede ser una consecuencia temprana de la infección, sirviendo como primer síntoma o signo de la infección en aproximadamente el 10% (Fauci y otros, 2009).

Cerca del 3% de los pacientes infectados y con cifras de linfocitos T CD4 + de 400/ μ l o más, tienen recuentos de plaquetas inferiores a 150,000/ μ l. Cuando el número de linfocitos es menor de 400/ μ l, la incidencia aumenta al 10%.

La mayor causa de trombocitopenia en los pacientes con VIH es la púrpura trombocitopénica ideopática (PTI) en la cual las plaquetas con anticuerpos adheridos son removidas de la circulación por los macrófagos en el bazo. La trombocitopenia resultante puede provocar sangrados o hematomas, predominantemente en las membranas mucosas y piel. Sin embargo, la mayoría de pacientes con PTI relacionada con HIV no experimentan sangrados o han presentado manifestaciones menores de sangrado. No obstante, el potencial riesgo existente de un sangrado letal en el sistema nervioso central por el establecimiento de la PTI, le da a ésta condición un grado de preocupación (Pechere, Samii y Hirschel, 1993 ;Levine, 2001).

Se ha sugerido que la trombocitopenia de los pacientes con infección por el VIH puede deberse a algún efecto directo del VIH sobre los megacariocitos a través de dos mecanismos:

Destrucción plaquetaria aumentada

Al igual que en la PTI primaria, en los pacientes con VIH también se ha demostrado un aumento en la destrucción plaquetaria vía fagocitosis por los macrófagos en el bazo. En la circulación y en la superficie de las plaquetas de los individuos con infección por el VIH se han encontrado inmunocomplejos que contienen anticuerpos anti-gp 160/120 y anti-anti-gp 160/120. Se ha observado que estos pacientes tienen también anticuerpos antiplaquetarios dirigidos contra un componente de 25 kDa situado en la superficie de las plaquetas, guiando a una destrucción inmune. Otro mecanismo de destrucción inducido por anticuerpos se deriva de la absorción de complejos inmunes contra el VIH en el receptor Fc de las plaquetas, proporcionando una porción “libre” del Fc con la consiguiente unión al macrófago y fagocitosis (Ballem, Belzberg, Devine y otros, 1992; Levine, 2001).

Producción plaquetaria disminuida

Se ha determinado que la supervivencia media de las plaquetas está significativamente disminuida en pacientes con VIH-PTI ocurriendo en igual proporción en pacientes recibiendo Zidovudina y aquellos sin tratamiento. La vida media plaquetaria también es significativamente menor en pacientes VIH con un conteo normal de plaquetas (Levine, 2001).

La causa de esta reducción en la producción de plaquetas en el establecimiento del VIH, puede ser la infección directa del virus sobre los megacariocitos. Kouri y otros (1993) demostraron que los megacariocitos humanos tienen un receptor CD4 capaz de unirse al VIH-1, mientras que Zucker-Franklin y otros (1990) demostraron que el VIH-1 puede ser internalizado por los megacariocitos humanos. También se ha demostrado la presencia del correceptor CXCR4 en los progenitores megacariocíticos, megacariocitos y plaquetas. Por lo tanto, utilizando técnicas de hibridación in situ se han detectado transcripciones del VIH en 5 de 10 pacientes con VIH-PTI, indicando que los megacariocitos han sido infectados por el VIH en esos casos.

La documentación de un aumento significativo en la producción de plaquetas después de la medicación con Zidovudina en pacientes con VIH-PTI es consistente con la hipótesis que el mecanismo principal de este desorden es la infección directa de los megacariocitos por el VIH (Levine, 2001).

En los pacientes con infección reciente por el VIH se ha descrito trombocitopenia consecutiva a la púrpura trombótica trombocitopénica clásica. Este síndrome clínico, caracterizado por fiebre, trombocitopenia, anemia hemolítica y disfunción neurológica y renal, es una complicación rara de la infección reciente por el VIH. Otras causas de trombocitopenia son los linfomas y las infecciones por micobacterias y por hongos, y en última instancia al efecto tóxico de medicamentos (Dimas y Hernández, 2002; Fauci y otros, 2009).

J. Aproximación diagnóstica

Los trastornos del sistema hematopoyético, como las linfadenopatías, la anemia, la leucopenia y la trombocitopenia, son frecuentes a lo largo de la evolución de la infección por el VIH y pueden ser una secuela directa del virus, una manifestación de las infecciones y neoplasias secundarias o efectos secundarios del tratamiento farmacológico. El estudio histológico directo y el cultivo de los ganglios linfáticos o de la médula ósea a menudo son diagnósticos (Fauci y otros, 2009).

En las anemias de debe de determinar la causa, en el Anexo 3 se observa el flujograma que se debe de realizar para la evaluación de la anemia en pacientes infectados por el VIH.

Los primeros pasos claves en la evaluación de una anemia microcítica son los índices de hierro y la evaluación del frote sanguíneo. La causa más común de este tipo de anemia es la deficiencia de hierro. Si los índices de hierro confirman su deficiencia, el siguiente paso es descubrir la causa (pérdida de sangre, ingesta insuficiente). Si los estudios no revelan una deficiencia de hierro, el siguiente paso es evaluar por medio de una electroforesis de hemoglobina para el diagnóstico de β -Talasemia (Hemoglobina

A2 aumentada), hemoglobinopatía o α -Talasemia, en el frote periférico se busca encontrar células en diana y punteado basófilo. Se debe considerar la posibilidad que un proceso inflamatorio crónico pueda estar causando anemia de enfermedad crónica. Si ninguno de los casos mencionados parece ser responsable por la anemia, se debe examinar la médula ósea en busca de sideroblastos en anillo (Kern, 2002).

El primer paso para valorar una anemia normocítica es revisar el historial clínico del paciente, para determinar si presenta algún proceso que pueda causarle una anemia de enfermedad crónica. El VCM puede ser normal en una deficiencia nutricional combinada (deficiencia de hierro y cobalamina o ácido fólico), sin embargo, en el frote sanguíneo puede observarse neutrófilos hipersegmentados y posiblemente un dimorfismo con ambas células: microcíticas y macrocíticas. Si el recuento de reticulocitos es elevado, se debe proseguir con electroforesis de hemoglobina en busca de una hemoglobinopatía, deficiencia de la enzima G6PD y un Coombs directo. Si el recuento de reticulocitos es bajo, considerar una anemia de enfermedad crónica, insuficiencia renal crónica, enfermedad tiroidea o algún daño en la médula ósea.

En la evaluación de una anemia con VCM elevado, el primer paso es diferenciar la anemia megaloblástica de una anemia macrocítica no megaloblástica. El descubrimiento de neutrófilos hipersegmentados y macrocitos ovoides sugiere una anemia megaloblástica. El VCM también puede ser útil, en la anemia megaloblástica el VCM es a menudo ≥ 120 fL, mientras que en una anemia no megaloblástica, es usualmente ≤ 115 fL. Si los niveles de cobalamina y folato séricos son normales, se debe realizar un conteo de reticulocitos para comprobar si hay un proceso hemorrágico o hemolítico. Una evaluación cuidadosa del frote sanguíneo puede ser útil; por ejemplo, la presencia de policromasia indica reticulocitosis, y la presencia de células en diana sugiere una enfermedad hepática. Algunos análisis que ayudan a determinar un proceso hemorrágico o hemolítico incluyen el test de Coombs, electroforesis de hemoglobina y deficiencia de la enzima glucosa-6- fosfato deshidrogenasa (G6PD) (Kern, 2002).

K. Terapéutica

1. Tratamiento del VIH y VIH avanzado

a. Uso del TARGA

El inicio del TARGA (Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad) o HAART por sus siglas en inglés, resulta en la corrección de la mayor parte de las complicaciones hematológicas que son resultado directo de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Fauci y otros, 2009).

El inicio del tratamiento antirretroviral (TAR) y la elección TARGA más adecuado en cada situación sigue siendo hoy día un punto importante de debate científico, según la Guía Nacional de Tratamiento de VIH algunos de los criterios para el inicio de tratamiento en adultos son: cuando el paciente presenta signos clínicos que definen SIDA o infecciones oportunistas definitorias de SIDA; cuando exista un conteo de linfocitos totales menor de 1,200cel/mL (debido a que es un marcador indirecto de que la cantidad de linfocitos CD4 está por debajo de 200cel/mL); cuando los pacientes presentan un descenso de conteo de linfocitos CD4 mayor del 30% con respecto al conteo previo; cuando presentan un conteo de linfocitos CD4 ≤ 350 cel/mL y cuando la carga viral es mayor a 100,000 copias/mL.

El tratamiento de elección de la infección por VIH en el momento actual consiste en una combinación de al menos tres fármacos que incluyan dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) y un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (ITINN) o un inhibidor de la proteasa (IP). Con la mayoría de estas combinaciones se puede conseguir carga viral plasmática (CVP) <50 copias/mL en $>70\%$ de casos a las 48 semanas (Grupo de Estudio del SIDA-SEIMC [GESIDA], 2011).

En el esquema de primera línea se administra la combinación de 2 ITIANs más un ITINN, en la tabla No. 4 se presentan las combinaciones preferentemente elegidas (Programa Nacional de ITS VIH y SIDA, 2010, p. 10).

Tabla No. 4: Esquemas de primera línea

A	+	B
Tenofovir + Emtricitabina (300mg + 200mg)c/24 hrs.	+	Efavirenz 600 mg c/24hrs o Nevirapina *
	Ó	
Zidovudina + Lamivudina (300mg + 150 mg)c 12 hrs	+	Efavirenz 600 mg c/24hrs o Nevirapina *
	+	Efavirenz 600 mg c/24hrs o Nevirapina *

Administrar medicamentos de la columna A + B

* 200 mg c/24 hrs. por 15 días, si es el esquema de inicio; si no hay rash se sigue con 200 mg. c/12 hrs. Si se cambia de EFV a NVP se inicia con 200mg. c/12 hrs.

Fuente: http://www.aidstar-one.com/part_2_guia_de_tratamiento_antirretroviral_y_de_infecciones_opportunistas_en_guatemala_pdf_749_mb

El objetivo del TAR inicial es lograr una carga viral plasmática indetectable, evitando la aparición de síntomas y la progresión a SIDA en los enfermos asintomáticos, así como evitar el desarrollo de sin TAR episodios oportunistas o la muerte en los pacientes con SIDA. Por lo tanto, la aparición de una infección oportunista (tanto nueva como una recidiva si el paciente tomaba correctamente la profilaxis), de síndrome consuntivo asociado al VIH o de una neoplasia relacionada con el SIDA debe considerarse como un fracaso terapéutico, que en general ha estado precedido de un fracaso inmunológico y virológico. Se ha valorado la efectividad de los tratamientos en términos de niveles de linfocitos T CD4+

y ARN-VIH en sangre, y la seguridad de los mismos, mediante el análisis de los efectos adversos; siendo los motivos habituales para cambiar de TAR: el fracaso terapéutico, la intolerancia o toxicidad aguda y la falta de adherencia (Cilveti-Sánchez, Arenere, Navarro, Rabaneque, Allende y Mendoza, 2005; Iribarren y otros, 2004).

Los tratamientos de segunda línea (Tabla No. 5) se requieren cuando existe un fracaso clínico, virológico o inmunológico del tratamiento actual, se requerirá evaluación inicial en el Tercer nivel de Atención en la capital: Hospital General San Juan de Dios u Hospital Roosevelt, antes de ser continuados en los centros de Atención de los Hospitales distritales, regionales o departamentales, los regímenes de segunda línea usualmente requieren del uso de inhibidores de la proteasa, presentando un mayor riesgo de hepatotoxicidad y necesidad de vigilancia estrecha. Luego de identificados los factores que desencadenaron la falla, evolución y tolerancia al nuevo esquema, experiencia del personal de la clínica de origen, el paciente podrá retomar el seguimiento con su clínica de origen (Programa Nacional de ITS VIH y SIDA, 2010).

El esquema de tercera línea, se utiliza si ocurre fallo al tratamiento de segunda línea basado en los criterios de fallo previamente descritos, el esquema de tercera línea se decidirá de manera individualizada solamente en los centros de Atención de Tercer Nivel, en donde se encuentren especialistas en Enfermedades Infecciosas: Clínica de Enfermedades Infecciosas- Hospital Roosevelt, Clínica Familiar Luís Ángel García-ASI y Hospital General San Juan de Dios. Es requisito haber realizado un genotipo. En éste nivel ya individualizado y apoyado en opinión de expertos entre los medicamentos que podrían ser utilizados se encuentra: Darunavir, Etravirina, Raltegravir, Efavirtide, Tipranavir, Maraviroc (Programa Nacional de ITS VIH y SIDA, 2010).

Tabla No. 5: Esquemas de segunda línea

A	+	B
Zidovudina 300 mg c/12 hrs		Lopinavir/ritonavir 400mg/100 mg c/12 hrs.
+		o
Didanosina 250 mg o 400* mg c/24 hrs	+	Saquinavir/ritonavir 1000/100 mg c/12 hrs.
		o
		Atazanavir/ritonavir 300/100 mg. c/12 hrs.
		Ó
Abacavir 300 mg c/12 hrs		Lopinavir/ritonavir 400mg/100 mg c/12 hrs.
+		o
Didanosina 250 mg ó 400* mg c/24 hrs	+	Saquinavir/ritonavir 1000/100 mg c/12 hrs.
		o
		Atazanavir/ritonavir 300/100 mg. c/12 hrs.

Administrar medicamentos de la columna A + B

* La dosis de la Didanosina (ddI) se ajusta de acuerdo al peso del paciente. Si pesa menos de 60 Kg. se da 250mg por dosis/día y si es mayor de 60 kg. 400 mg por dosis/día.

Fuente:http://www.aidstar-one.com/part_2_guia_de_tratamiento_antirretroviral_y_de_infecciones_oportunistas_en_guatemala_pdf_749_mb

La falta de adherencia al TAR es la primera causa de fracaso terapéutico. Las características virológicas del VIH determinan que cuando existen niveles subterapéuticos de los fármacos antirretrovirales, el virus puede multiplicarse y desarrollar resistencias. Se han identificado varios factores pronósticos de mala adherencia, entre los cuales destacan los siguientes: mala relación médico-paciente, consumo activo de drogas y/o alcohol, enfermedad mental, falta de educación del paciente, falta de acceso por parte del paciente a un seguimiento correcto y a la medicación, efectos secundarios de los fármacos y, más recientemente, miedo acerca de la aparición de efectos metabólicos y morfológicos secundarios al tratamiento (Iribarren y otros, 2004; Programa Nacional de ITS VIH y SIDA, 2010).

La toxicidad es un factor limitante del TAR, aunque los beneficios superan los posibles prejuicios. Los pacientes reconocen y atribuyen a los antirretrovirales como los causantes de sus molestias, de tal modo que

interfieren con sus actividades diarias y conducen a la interrupción del tratamiento (Astulvica y otros, 2007; Iribarren y otros, 2004).

2. Tratamiento para anemia en pacientes VIH y VIH avanzado

a. Uso de TARGA

El uso del TARGA ha sido asociado con un marcado descenso en el desarrollo de anemia, y con la resolución de una anemia pre-existente en la mayoría de los pacientes. Estudios recientes han confirmado la habilidad del TARGA de corregir y mejorar la anemia de la infección por VIH después de aproximadamente 6 meses o más tiempo de uso (Levine, 2001).

b. Uso de eritropoyetina

La eritropoyetina (EPO) es una hormona glucoproteica, secretada principalmente por el riñón, que estimula y regula la producción de los eritrocitos y síntesis de la hemoglobina. La disminución del contenido arterial de oxígeno asociado a la anemia o a la hipoxia es el principal estímulo para la producción de EPO (Sánchez, Martínez y Santana, 2004).

Los pacientes con infección por VIH pueden tener concentraciones peligrosamente bajas de EPO; se postuló que las citocinas proinflamatorias quizá reduzcan la síntesis de EPO renal, otro estudio plantea la hipótesis de que la zidovudina puede disminuir la expresión de receptores de EPO y la función de las células hematopoyéticas eritroides. Se registraron autoanticuerpos circulantes para la EPO asociada con la anemia del VIH-1. Por estos motivos, se utilizó esta hormona 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 rHuEPO, estos investigadores concluyeron que se observó la mejor respuesta en pacientes con niveles de EPO endógena

inferiores a 500 UI/L al inicio del estudio, pero no en pacientes con niveles superiores a 500 UI/L.

La rHuEPO, que puede ser beneficiosa para los requerimientos de transfusión, el nivel de hemoglobina y la calidad de vida, presenta varias desventajas: se asocia con hipertensión, transcurren entre cuatro y ocho semanas antes de que los efectos sean clínicamente significativos y es costoso (Martí-Carvajal y Solá, 2008).

c. Uso de Darbepoetina alfa

La Darbepoetina alfa, conocida también como la nueva proteína estimuladora de eritropoyesis (NESP por sus siglas en inglés), estimula la producción de glóbulos rojos de la misma manera que la eritropoyetina, sin embargo es químicamente distinta. La presencia de un residuo de ácido siálico adicional incrementa su vida media permitiendo una dosificación menos frecuente que con la tradicional eritropoyetina (Levine, 2001).

d. Uso de transfusiones

Está ampliamente aceptado que el tratamiento de anemia debe ser dirigido a corregir la causa de la misma. Aunque las transfusiones sanguíneas pueden corregir temporalmente la anemia y paliar los síntomas, su uso se asocia a efectos adversos como: la transmisión de otras infecciones (Hepatitis B y C e infección por virus como el citomegalovirus, malaria, etc.), sobrecarga de hierro, y reacciones transfusionales. Aún más, como lo sugerido en recientes estudios, en pacientes con infección por el VIH, la transfusión sanguínea puede alterar la función inmune. Esta reducción en la función inmune en pacientes infectados por el VIH puede acelerar la progresión de la enfermedad (Castro y otros, 2007).

Existe una constelación de efectos inmunes relacionados con la transfusión, llamados efecto TRIM (transfusión-related immunomodulation)

o IMITA (Inmunomodulación Inducida por Transfusión de sangre Alogénica). La acumulación de sustancias bioactivas, se producen durante el tiempo de almacenaje de la sangre, incluidas, histamina, lípidos, citokinas, fragmentos de membrana celular, antígenos solubles (HLA) antígenos clase I, muchos derivados de los leucocitos, jugando un papel muy importante en la aparición del efecto TRIM. Aunque los mecanismos provocados por la TRIM no son muy claros, la transfusión de sangre alogénica es la causa del descenso de los Linfocitos T helper/supresores, el descenso de la función de las células NK, la supresión de la blastogénesis, la reducción de la hipersensibilidad retardada y el aumento de la tolerancia a los injertos.

Por ello el uso indiscriminado de las transfusiones en los pacientes VIH + no se debe realizar y se debe intentar dejar la transfusión sólo para los casos urgentes con hemoglobinas por debajo de 8 g/dL (Naveira y Senés, 2010).

3. Tratamiento para la neutropenia en pacientes VIH y VIH avanzado

La utilidad de los factores estimulantes de las colonias en el tratamiento de los sujetos con infección por VIH y neutropenia ha sido objeto de una intensa investigación. Tanto el factor estimulante de colonias de granulocitos (*granulocyte colony stimulating factor*, G-CSF) como el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF) aumentan el recuento de neutrófilos en los enfermos con infección por el VIH, sin importar la causa de la neutropenia. Las primeras dudas sobre la posibilidad de que estos fármacos también aumentaran los valores del VIH no se confirmaron en los ensayos clínicos controlados (Fauci y otros, 2009).

4. Tratamiento para pacientes VIH-PTI

Es raro que la trombocitopenia sea un problema clínico serio en estos pacientes y por lo general responde bien al tratamiento antirretrovírico. En los enfermos con menos de 20,000 plaquetas/ μ l se debe empezar a administrar Inmunoglobulina intravenosa o Inmunoglobulina anti-Rh para obtener una mejoría inmediata asociada con un tratamiento antirretrovírico para prolongar esa mejoría. La esplenectomía no es recomendada en pacientes VIH-PTI ya que se ha reportado una rápida progresión a SIDA en los pacientes post-esplenectomía (Fauci y otros, 2009; Levine, 2001).

IV. JUSTIFICACIÓN

El protocolo del programa de atención integral del paciente con infección VIH y VIH avanzado no contempla dentro de su manual las manifestaciones hematológicas de estos pacientes. La literatura internacional describe que la anemia es la manifestación hematológica más común, llegando a afectar hasta un 80% de los pacientes en estados avanzados de la enfermedad. Los individuos con infección por VIH que contraen anemia presentan mayor probabilidad de morir precozmente. En los pacientes con neutropenia, se hacen presentes enfermedades poco habituales que deterioran grandemente su estado de salud. Es importante, por consiguiente, contar con pruebas convincentes con respecto a las intervenciones que se podrán utilizar para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Los analizadores automatizados modernos de hematología, suelen producir resultados cuantitativos precisos y confiables y, la mayoría de veces, proveen toda la información necesaria. Sin embargo, sigue siendo muy útil examinar los frotos sanguíneos, ya que nos brindan una información completa acerca de las características morfológicas celulares, así como signos de procesos generales del organismo.

Ante la importancia no sólo clínica sino también social que conlleva el estudio y el acompañamiento de los pacientes que viven con VIH, se hace necesario determinar las posibles consecuencias hematológicas y su frecuencia en nuestra población, prestando principal atención a la anemia como signo progresivo de la enfermedad, así también, como su relación con el esquema administrado, con base en las características de la población.

V. OBJETIVOS

A. General

Establecer las alteraciones hematológicas más frecuentes que presentan los pacientes con VIH y VIH avanzado.

B. Específicos

1. Establecer las alteraciones hematológicas más frecuentes de la serie roja que presentan los pacientes con VIH y VIH avanzado.
2. Establecer las alteraciones hematológicas más frecuentes de la serie blanca que presentan los pacientes con VIH y VIH avanzado.
3. Establecer las alteraciones hematológicas más frecuentes de la serie trombocítica que presentan los pacientes con VIH y VIH avanzado.
4. Asociar las alteraciones hematológicas observadas con el género de las personas.
5. Determinar la relación y frecuencia entre las alteraciones hematológicas presentes y el estadio inmunológico de los pacientes.
6. Asociar las alteraciones hematológicas presentes con el esquema antirretroviral administrado.
7. Relacionar las alteraciones hematológicas presentes con el tiempo de medicación.

VI. HIPÓTESIS

La alteración hematológica más frecuente, diferente de la linfocitopenia progresiva de linaje CD4 característico de la enfermedad, es la anemia de tipo normocítico normocrómico en personas con VIH y VIH avanzado.

VII. MATERIALES Y MÉTODOS

A. UNIVERSO DE TRABAJO

1. Universo

El universo de trabajo lo constituyen todas las personas con VIH y VIH avanzado que asisten a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt.

2. Muestra

Ciento un pacientes seleccionados al azar que cumplieron con los criterios de inclusión, que asistieron a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt durante el período de muestreo y aceptaron participar en el estudio.

a. Criterios de inclusión:

- Personas diagnosticadas con VIH y VIH avanzado que asisten a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt
- Mayores de 18 años
- Ambos sexos
- Alfabetos

b. Criterios de exclusión:

- Embarazadas
- Diagnosticados con anemia autoinmune, hemoglobinopatías o algún otro tipo de anormalidad hematológica hereditaria
- Que no acepten participar en el estudio
- Tratamiento reciente para anemia y/o hemorragia, etc.

B. RECURSOS

1. Humanos

Investigadores: Br. Hillary Melissa Rivera García
Br. Marcos Ottoniel Arriaza Westendorff
Br. María Gabriela Ordoñez Villatoro

Asesores: Lic. Ana Margarita Paz de Ramírez
Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro

2. Institucionales

- Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Roosevelt
- Unidad de Investigación de Inmunología y Hematología

3. Físicos

a. Materiales

- Tubos con aguja múltiple para sistema al vacío de 4.5 mL con EDTA
- Agujas para sistema al vacío
- Jeringas de 5cc
- Algodón
- Láminas portaobjetos
- Frotadoras
- Tubos capilares sin heparina
- Papel limpiantes
- Bandeja para tinciones

b. Equipo

- Microscopio de luz
- Analizador de Hematología Automatizado (Mythic 18 ®)

c. Reactivos

- Tinción de Wright

- Aceite de inmersión
- Alcohol al 70%

C. METODOLOGÍA

1. Toma de muestra

La muestra de estudio fue tomada totalmente al azar, con un número de muestra (n) aproximado a 100 (para una población adulta mayor de 3000 personas, con una prevalencia esperada del 50% y una precisión del 10%, estableciendo un nivel de confianza del 95% se determinó un número de muestra $n=94$) dividido proporcionalmente según el porcentaje correspondiente a cada grupo de interés: pacientes sin tratamiento antirretroviral (sin TAR) (20%) y pacientes con TAR (80%). A partir de los listados de los pacientes que utilizan en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, se realizó una selección al azar de los pacientes a entrevistar basándose en el día que al paciente le correspondía su cita. De esos grupos de pacientes que llegaron cada día tanto de pacientes en tratamiento antirretroviral como pacientes sin tratamiento, fueron entrevistados cada día los pacientes que se encontraron presentes. Si por algún motivo el paciente escogido no cumplió con los requisitos, no deseaba participar o no llegó a su cita, se entrevistó a otro paciente hasta agotar el número de pacientes seleccionados para ese día, y se continuó así los demás días hasta completar el número requerido de pacientes.

Todo paciente seleccionado al azar, debió contestar las preguntas correspondientes al inciso primero y segundo del instrumento de recolección de datos por medio de entrevista, si éste rechazó participar o no cumplió con los criterios de inclusión, se tomó el siguiente paciente. Posteriormente se realizó la extracción sanguínea en los miembros superiores, ligando el brazo para la venopunción con aguja múltiple para sistema al vacío, depositando la sangre en los tubos correspondientes con EDTA debidamente identificados.

2. Procedimiento experimental

A las muestras se les realizó una hematología completa automatizada rutinaria en el laboratorio de la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, donde se realizó también 2 frotos sanguíneos por paciente, y fueron teñidos con la tinción de Wright. Posteriormente, los frotos teñidos fueron almacenados en contenedores herméticos y transportados de forma segura a UDIHEMA donde fueron analizados microscópicamente.

a. Preparación de los frotos sanguíneos

- Se colocó una gota de sangre (de alrededor de 2-3 mm de diámetro) en un extremo del portaobjetos. El tamaño de la gota es importante: si es demasiado grande crea un extendido muy largo o muy grueso y si es demasiado pequeña a menudo forma un extendido corto o delgado.
- Se sostuvo el portaobjetos extensor (frotadora) con firmeza con la mano dominante a un ángulo de 30-45° y se llevó hacia atrás hasta tocar la gota de sangre, dejando que ésta se esparciera en todo el ancho del portaobjetos.
- Se empujó con rapidez y suavidad hacia delante hasta el final del portaobjetos para crear el extendido. Es importante que toda la gota se incluyera en el extendido.
- Se dejó secar el frote al aire libre.

b. Tinción de Wright

- Se colocó el frote secado al aire sobre una rejilla o cubeta de tinción con la sangre hacia arriba.
- Se cubrió completamente el portaobjetos o cubreobjetos con el colorante de Wright gota a gota. Se dejó que permaneciera en el frote aproximadamente de 5-8 minutos, para fijar los glóbulos sanguíneos. El colorante cubrió completamente el portaobjetos, sin

derramarse por los bordes. Se agregó una cantidad adicional si éste se comenzó a evaporar.

- Se agregó directamente al colorante un volumen igual de agua desmineralizada, para evitar la coloración débil. Se esperó la formación de brillo metálico. Dejándolo actuar de 10-15 minutos.
- Se lavó con agua en el chorro cuidadosamente hasta que la extensión presentara un aspecto rosado al examinarlo a simple vista.
- Se limpió el dorso del portaobjetos con una gasa o algodón humedecido en alcohol para eliminar cualquier resto de colorante.
- Se secó al aire y se observó con el microscopio con el objetivo de inmersión.

3. Análisis de resultados

Los resultados de la evaluación microscópica de las muestras, los datos plasmados en el formulario de recolección de datos, los resultados de la hematología basal realizada a todos los pacientes cuando son diagnosticados con VIH y los datos de la boleta de historia clínica, fueron tabulados en una base de datos en Microsoft Excel versión 2007, estableciendo las variables como presencia o ausencia de alteraciones en las células sanguíneas, y se determinaron las frecuencias de las anomalías observadas. También se registró el recuento de linfocitos CD4+ para establecer el estadio inmunológico de los pacientes.

D. DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio prospectivo, descriptivo. Todos los datos obtenidos de la boleta de historia clínica, así como de la evaluación del frote periférico de las muestras y el formulario de recolección de datos, fueron debidamente tabulados e ingresados en el programa Microsoft Excel versión 2007 y posteriormente fueron analizados utilizando el programa Epi Info™ versión 7.1.1.0, diseñado por el Centro de Control de Enfermedades de Atlanta (CDC), con el fin de evaluar factores asociados en la población de estudio, tales como género, estadio inmunológico del paciente,

esquema antirretroviral administrado y tiempo de medicación, para que con los resultados obtenidos de los frotis periféricos realizados, se establecieran las variables existentes como presencia o ausencia de alteraciones en las células sanguíneas, y así, se determinó la frecuencia de las anormalidades observadas, utilizando un intervalo de confianza del 95%.

La frecuencia de presencia o no de alteraciones hematológicas en las tres series hemáticas, tanto cuantitativas como cualitativas, se estableció a través de cálculo de porcentajes.

Se llevó a cabo un análisis univariado a través de las frecuencias, y un análisis bivariado por la prueba estadística de asociación de chi-cuadrado (X^2).

Se realizó un cruce de variables en tablas de contingencia para determinar algunas relaciones o asociaciones posibles entre los tipos de anemia más frecuentes y distintas condiciones como el tipo de paciente (nuevo o con terapia antirretroviral) y la terapia antirretroviral administrada, determinando el Odds Ratio (OR) –razón de oportunidades-, de cada contexto.

VIII. RESULTADOS

Se obtuvieron y analizaron 101 muestras sanguíneas de pacientes con VIH y VIH avanzado que asisten a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt y cumplieron con los criterios definidos por este estudio para determinar la presencia y/o ausencia de las alteraciones hematológicas que dichos pacientes presentan. Un total de 42 mujeres y 59 hombres participaron en el estudio, provenientes principalmente de las regiones metropolitana (30.69%), central (19.80%) y suroccidente (11.88%) de Guatemala, El Salvador y Honduras. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: pacientes sin TAR (pacientes recientemente diagnosticados y/o pacientes sin terapia antirretroviral [TAR]) y pacientes con TAR, éste último grupo fue estratificado según el tiempo de medicación <12 meses, 12-24 meses y >24 meses. El grupo etario más frecuente tanto en pacientes sin TAR como en pacientes con TAR fue el comprendido entre los 31-40 años con 50 y 37% respectivamente, seguido por el grupo etario de 18-30 en pacientes sin TAR (30%) y de 41-50 en pacientes con tratamiento (28%).

Según el estadio inmunológico, un mayor porcentaje de pacientes sin TAR (55%) presentó un conteo de células CD4<200/ μ , y un mayor porcentaje de pacientes con TAR (84%) presentó conteos superiores a 200CD4/ μ . En relación a la carga viral, se observó que la mayor parte de personas con TAR presentó cargas indetectables o menores a <50 copias/ μ , y de los pacientes sin TAR un 42% presentó una carga viral superior >100,000 copias/ μ -criterio según el Grupo de Estudio de SIDA (GESIDA) para el inicio de TAR- (Tabla No. 6).

Tabla No. 6: Estadio inmunológico y carga viral en pacientes con y sin TAR

Tipo de paciente	Estadio Inmunológico (CD4/ μ)			Carga Viral (copias/ μ)		
	<200	200-499	>499	<50	50-100,000	>100,000
Sin TAR (20%)	55%	30%	15%	5%	53%	42%
Con TAR (80%)	16%	43%	41%	79%	17%	4%

Fuente: Datos experimentales

De un total de 20 pacientes sin TAR, 14 presentaron alteraciones cualitativas en la serie roja (70%), siendo las más frecuentes la esferocitosis (33%), anisocitosis (33%) y eliptocitosis (21%); en cuanto a los pacientes con TAR, 61 de 81 pacientes (75%) presentaron alteraciones cualitativas, entre ellas se observó un alto porcentaje de células en diana y acantocitosis leve. En ningún paciente se reportó presencia de inclusiones ni se observaron parásitos intracelulares (Tabla No. 7).

Tabla No. 7: Alteraciones hematológicas de la serie roja

Alteraciones de la Serie Roja					
Cualitativa	Tipo de paciente		Cuantitativa	Tipo de paciente	
	Sin TAR¹	Con TAR²		Sin TAR¹	Con TAR²
	(14) 70%	(61) 75%		(12) 60%	(44) 54%
-Células en diana	(2) 14%	(43) 70%	-Anemia	(7) 60%	(25) 57%
-Acantocitos	(1) 7%	(14) 23%	-Normocitemia	(5) 40%	(18) 42%
-Esferocitosis	(5) 33%	(7) 11%	-Policitemia	0	(1) 1%
-Roleaux	(2) 14%	(7) 11%			
-Eliptocitosis	(3) 21%	(2) 3%			
-Anisocitosis	(5) 33%	(1) 2%			
-Agglutinación	(2) 14%	(4) 7%			
-Equinocito	(1) 7%	(5) 8%			
-Estomatocitos	(1) 7%	(5) 8%			
-Dacrocitos	(1) 7%	(3) 5%			
-Poiquilocitosis	(1) 7%	(1) 2%			

¹n=20 pacientes sin TAR

²n=81 pacientes con TAR.

Fuente: Datos experimentales

Según la definición de anemia en adultos propuesta por la OMS (un nivel de hemoglobina <13g/dL en hombres y <12g/dL en mujeres con hematocrito <39% y <36% respectivamente), quedan fuera de clasificación pacientes con recuentos celulares bajos, por lo tanto, en el presente estudio la presencia de anemia se definió a través de un índice

numérico calculado a partir del recuento total de glóbulos rojos (RCB) expresado en millones/ μ dividido 5, con un resultado <0.90 (hipocitemia), valor que representa un recuento bajo de glóbulos rojos respecto a la población en general. Tomando en consideración dos casos que exhibían un recuento normal de glóbulos rojos, con hemoglobina y hematocritos bajos, presentando una anemia de tipo microcítica hipocrómica.

De los 56 pacientes con anemia, se determinó que 31 pacientes son de género femenino y 25 de género masculino. El Odds Ratio (OR) establecido entre la presencia de anemia y el género femenino fue de 3.83 (IC 95% 1.622 – 9.058, $p = 0.001731$) (Tabla No. 8).

Tabla No. 8: Asociación de la presencia de anemia según género

Género	Presencia de anemia		Total
	Si	No	
Femenino	31	11	42
Masculino	25	34	59
TOTAL	56	45	101

Fuente: Datos experimentales. OR: 3.83 (IC 95% 1.622 – 9.058, $p = 0.001731$)

La alteración cuantitativa más frecuente en la serie roja tanto en pacientes sin TAR como en pacientes con TAR fue la anemia. Siendo más común la de tipo normocítica normocrómica en pacientes sin TAR (84%), y la de tipo macrocítica hiperocrómica en pacientes con TAR > 24 meses (67%) que incluyan el medicamento Zidovudina (AZT) dentro de su esquema antirretroviral (ARV) (Tabla No. 9).

Tabla No. 9: Clasificación de anemias

		Anemia ¹			Tipo de Anemia		
		Si	No	NoNo	MiHipo	MaHiper	Otro ²
Sexo	Femenino	(31) 74%	(11) 26%	(11) 35%	(3) 10%	(14) 45%	(3) 10%
	Masculino	(25) 42%	(34) 58%	(11) 44%	0	(14) 56%	0
Estadio	<200CD4/μ	(15) 62%	(9) 38%	(11) 74%	(2) 13%	(2) 13%	0
Inmunológico	200-499 CD4/μ	(17) 41%	(24) 59%	(3) 18%	(1) 6%	(12) 70%	(1) 6%
	>499 CD4/μ	(24) 67%	(12) 33%	(8) 33%	0	(14) 58%	(2) 9%
Tipo de paciente	Sin TAR	(12) 60%	(8) 40%	(10) 84%	(1) 8%	(1) 8%	0
	Con <12 meses	(3) 75%	(1) 25%	(1) 33%	0	(1) 33%	(1) 34%
	TAR 12-24 meses	(5) 45%	(6) 55%	(2) 40%	0	(2) 40%	(1) 20%
	>24 meses	(36) 55%	(30) 45%	(9) 25%	(2) 5%	(24) 67%	(1) 3%
Esquema ARV	TDF/FTC/EFV	(8) 30%	(19) 70%	(4) 50%	0	(2) 25%	(2) 25%
	AZT/3TC/EFV	(13) 93%	(1) 7%	0	0	(13) 100%	0
	AZT/3TC-LPV/RTV	(8) 89%	(1) 11%	0	(1) 12%	(7) 88%	0
	TDF/FTC/NVP	(2) 25%	(6) 75%	(2) 100%	0	0	0
	TDF/3TC/NVP	(3) 50%	(3) 50%	(1) 33%	0	(1) 33%	(1) 34%
	TDF/FTC-LPV/RTV	(2) 40%	(3) 60%	(1) 50%	(1) 50%	0	0
	ABC/DDI-LPV/RTV	(3) 75%	(1) 25%	(3) 100%	0	0	0
	ABC/TDF-LPV/RTV	(1) 33%	(2) 67%	(1) 100%	0	0	0
Otros ³	(4) 80%	(1) 20%	(1) 25%	0	3 (75%)	0	

NoNo: Normocítica normocrómica; **MiHipo:** Microcítica hipocrómica; **MaHiper:** Macroscítica hiperocrómica; **TDF:** Tenofovir; **FTC:** Emtricitabina; **EFV:** Efavirenz, **AZT:** Zidovudina; **3TC:** Lamivudina; **LPV/RTV:** Lopinavir/Ritonavir; **NVP:** Neviparina; **ABC:** Abacavir; **DDI:** Didanosina.

¹ La presencia o no de anemia se definió a través de un índice numérico <0.90 (hipocitemia).

² Incluye anemias de tipo macrocítica normocrómica, microcítica normocrómica, normocítica hipocrómica y normocítica hiperocrómica.

³ Incluye esquemas con una frecuencia = 1 (ABC/3TC/EFV, ABC/3TC-LPV/RTV, ABC/DDI/EFV, ABC/TDF/NVP y AZT/3TC/NVP)

Fuente: Datos experimentales

De los 12 pacientes sin TAR con anemia, se determinó que 10 presentaban anemia de tipo normocítica normocrómica. El Odds Ratio (OR) establecido entre la presencia de anemia de tipo normocítica normocrómica y pacientes que no han recibido TAR fue de 13.33 (IC 95% 2.54-69.90), χ^2 12.42 y un valor de “p” de 0.00042 (Tabla No.10). El OR, también conocido como riesgo relativo estimado, es utilizado para determinar el grado de asociación existente entre dos variables estudiadas, un valor de OR >1, indica que existe una asociación significativa entre las variables estudiadas (Vicéns y Medina, 2005).

Tabla No. 10: Asociación de la presencia de anemia de tipo normocítica normocrómica y pacientes con y sin TAR.

Tipo de paciente	Tipo de Anemia		Total
	Normocítica Normocrómica	No Normocítica Normocrómica	
Sin TAR	10	2	12
Con TAR	12	32	44
TOTAL	22	34	56

Fuente: Datos experimentales. OR: 13.33 (IC 95% 2.54-69.90, p = 0.00042).

Entre los pacientes que reciben TAR, se estableció una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de anemia de tipo macrocítica hiperocrómica y el uso de un esquema ARV que incluya el medicamento Zidovudina (AZT), mostrando un valor de OR=56.0 (p = 0.0000046) (Tabla No. 11).

En pacientes sin TAR se presentó un mayor número de alteraciones cualitativas de la serie blanca (5) en relación a los pacientes con tratamiento que presentaron tres alteraciones diferentes, siendo en ambos grupos la desviación a la izquierda leve a moderada la alteración más frecuente con un porcentaje de 90 y 92% respectivamente. Es importante mencionar que las alteraciones cualitativas observadas raramente se encontraban simultáneamente (Tabla No. 12).

Tabla No. 11: Asociación de la presencia de anemia de tipo macrocítica hipercrómica y pacientes cuyo esquema ARV incluye AZT

TAR	Tipo de Anemia		Total
	Macroscítica Hipercrómica	No Macroscítica Hipercrómica	
Esquema con AZT	21	1	22
Esquema sin AZT	6	16	22
TOTAL	27	17	44

TAR: Terapia antirretroviral; **AZT:** Zidovudina

Fuente: Datos experimentales. OR: 56.00 (IC 95% 6.11-512.88, p = 0.0000046).

Tabla No. 12: Alteraciones hematológicas de la serie blanca

Alteraciones de la Serie Blanca						
Línea celular	Cualitativa	Tipo de paciente		Cuantitativa	Tipo de paciente	
		Sin TAR ¹	Con TAR ²		Sin TAR ¹	Con TAR ²
		(10) 50%	(12) 15%		(17) 85%	(49) 60%
Recuento				Leucocitosis	(1) 6%	(2) 4%
Total				Leucopenia	(8) 47%	(18) 37%
Neutrófilos	-Granulación tóxica	(1) 10%		Neutrofilia	(4) 23%	(13) 27%
	-Vacuolas tóxicas	(1) 10%		Neutropenia	(3) 18%	(12) 24%
	-Polisegmentación		(1) 8%			
	-Desviación a la izquierda	(9) 90%	(11) 92%			
Linfocitos	-Linfocitos atípicos	(1) 10%		Linfocitosis	(4) 24%	(18) 37%
	-Linfocitos vacuolados	(4) 40%	(2) 17%	Linfocitopenia	(1) 6%	(7) 14%
Eosinófilos				Eosinofilia	(5) 29%	() 20%

¹n=20 pacientes sin TAR

²n=81 pacientes con TAR.

Fuente: Datos experimentales

La alteración cuantitativa más frecuente de la serie blanca fue la leucopenia, seguida de neutrofilia, y linfocitosis tanto en pacientes sin TAR como en pacientes con TAR. En 5 de los 27 casos con leucopenia se determinó una neutropenia con linfocitosis concomitante, y en 2 de 27 se determinó presencia de neutrofilia; el resto de los casos presentó una distribución celular dentro de los valores de referencia. La eosinofilia predominante fue de tipo leve y fue observada en el 50% de los casos con presencia de neutropenia.

En los linajes celulares correspondientes a monocitos y basófilos, no se presentaron alteraciones hematológicas (Tabla No. 12).

La serie trombocítica fue la que presentó menor frecuencia de alteraciones hematológicas tanto en pacientes sin TAR (30%) como en pacientes con TAR (18%) predominando las de tipo cuantitativo. No se describen alteraciones de tipo cualitativo (Tabla No. 13).

Tabla No. 13: Alteraciones hematológicas de la serie trombocítica

Alteraciones de la Serie Trombocítica		
Cuantitativa	Tipo de paciente	
	Sin TAR¹	Con TAR²
	(6) 30%	(15) 18%
- Trombocitosis	(3) 50%	(13) 87%
- Trombocitopenia	(3) 50%	(2) 13%

¹n=20 pacientes sin TAR

²n=81 pacientes con TAR.

Fuente: Datos experimentales

IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El SIDA representa la expresión clínica final de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, que se caracteriza por producir un deterioro profundo, progresivo e irreversible de la función inmune que favorece el desarrollo de infecciones oportunistas y otras enfermedades (Naveira y Senés, 2010).

Las anormalidades hematológicas clínicamente significativas son comunes en las personas con infección por VIH. Defectos en la hematopoyesis, citopenias autoinmunes y alteración en los mecanismos de coagulación han sido descritos en individuos infectados por el VIH. Estas anormalidades pueden ocurrir como resultado de la propia infección por el VIH, como secuelas de infecciones oportunistas o neoplasias malignas relacionadas con el virus, o como consecuencia de las terapias utilizadas para tratar la infección y condiciones asociadas (Donald y Northfelt, 1998).

En el presente estudio participaron un total de 42 mujeres y 59 hombres, esto puede deberse a los criterios de exclusión que favorecen la participación masculina debido a escolaridad y autonomía.

Se determinó que más del 50% de pacientes nuevos o sin TAR presentaban cargas $<200 \text{ CD4}/\mu$ (candidatos para inicio de TAR), esto puede ser debido a que la mayoría de los pacientes esperan a presentar sintomatología o deterioro de salud para acudir al médico según indicaron en la encuesta. Muchos de los pacientes nuevos o sin TAR desconocían las implicaciones de la infección por VIH y no acudieron de forma temprana a realizarse sus chequeos. En contraste casi el 80% de los pacientes que ya se encuentran con TAR obtuvieron una medición de carga viral $<50 \text{ copias}/\mu$, lo cual indica que el TAR es adecuado para los pacientes, que el inicio del tratamiento fue temprano, y que la adherencia al tratamiento que reciben es adecuada (Tabla No. 6), como lo mencionaron Rubio y otros (2002) en el documento de consenso Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral, el cual describe que en los pacientes asintomáticos el inicio de TAR se basará en la cifra de linfocitos CD4 y en la carga viral plasmática: en pacientes con linfocitos CD4 $<200 \text{ CD4}/\mu$ se recomienda iniciar el TAR ya

que se ha demostrado que el TAR puede restaurar el sistema inmunológico, al menos parcialmente, incluso en fases avanzadas de la infección.

En los resultados obtenidos se puede concluir que aunque los niveles de CD4 en algunos pacientes son bajos el porcentaje de pacientes con resultados de carga viral no deseados ($>100,000$ copias/ μ) es menor de la mitad en el caso de pacientes sin TAR y sólo un 4% en pacientes con TAR (fallo virológico), lo que sugiere un buen estado general del paciente, pues según se indica en las recomendaciones antes mencionadas que el objetivo del tratamiento en los pacientes que no han recibido TAR previo, debe ser disminuir la carga viral por debajo de los límites de detección de los métodos comerciales actualmente disponibles, de ser posible mediante técnicas ultrasensibles (< 20 a <50 copias/ μ), durante el mayor tiempo posible y mejorar el grado de inmunosupresión, expresado por la elevación de las cuentas de linfocitos T CD4+ (Rubio y otros, 2002; Centro Nacional Para la Prevención y el Control del VIH/SIDA e ITS, 2003).

En la actualidad, el TAR con combinaciones de al menos 3 fármacos constituye el tratamiento de elección de la infección crónica por el VIH ya que retrasa la progresión clínica, disminuye los ingresos hospitalarios y los costos asociados y aumenta significativamente la supervivencia, hechos comprobados desde el año 1996 (Rubio y otros, 2002).

En el presente estudio, se analizaron las tres series celulares hematológicas -serie roja, serie blanca y serie trombocítica-en dos etapas, la primera a través del equipo automatizado de 18 parámetros Mythic 18® que utiliza el principio de la impedancia, espectrofotometría a 555 nm e integración de volumen a través del cual se obtuvieron los recuentos celulares totales de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas, que se utilizaron para determinar si los pacientes presentaban alteraciones hematológicas cuantitativas; y la segunda etapa, mediante la observación microscópica del frote periférico donde se observaron las características morfológicas de las células (esferocitosis, anisocitosis, células en diana, granulación tóxica, desviación a la izquierda, etc.), parámetros como aglutinación, células en rouleaux, búsqueda de inclusiones (cuerpos Howell-Jolly, punteado basófilo) y parásitos, los cuales no se observaron en ninguno de los 101 frotos analizados.

En cuanto a las alteraciones cuantitativas de la serie roja, se determinó que tanto los pacientes sin TAR como los pacientes con TAR presentan anemia (Tabla no. 7) ya que en ambos casos existen alteraciones morfológicas de los eritrocitos, que conlleva al aumento de su destrucción extravascular. La alteración cualitativa de la serie roja con mayor prevalencia en pacientes con TAR determinada a través del frote periférico es la presencia de células en diana (Tabla No. 7), que sugieren una enfermedad y/o compromiso hepático por el uso de medicamentos hepatotóxicos como por ejemplo el AZT. Por otra parte en los pacientes sin TAR se determinó a través de la observación microscópica del frote periférico mayor prevalencia de alteraciones cualitativas como la esferocitosis y anisocitosis, ya que agentes infecciosos como malaria y el propio VIH pueden causar daño directo a la estructura del eritrocito. Parte de lo anterior puede deberse a la deposición de complejos inmunitarios en los eritrocitos, propio de la infección, llevándolos a ser fagocitados por los macrófagos del sistema retículo endotelial (Clinton, 2008; Tkachuk y otros, 2002).

Un estudio realizado en la ciudad de Miami (1996-1997) reflejó una mayor prevalencia de anemia en mujeres con VIH con respecto a los hombres con esta misma condición (Castro, Scerpella y Espinoza, 2007).

El presente estudio demostró que el mayor porcentaje de pacientes con anemia pertenecen al género femenino (74%) con un riesgo relativo (OR) de 3.83 veces más que los hombres (Tabla No.8), hallazgo que ha sido ampliamente descrito en estudios anteriores (Willis, Nadler, Somboowit, Vincent, Leitz & Marino 2004).

Se observó que tanto en pacientes sin TAR como en pacientes con TAR existen altos índices de anemia, en los primeros la más común fue normocítica normocrómica (84%), ya que en ausencia de TAR uno de los grandes inductores de anemia es el propio VIH que causa una enfermedad crónica por lo tanto podemos correlacionar el resultado de la tabla No. 9 con la fisiopatología de la anemia de la enfermedad crónica que es la causa más común de anemia en pacientes hospitalizados y pacientes con VIH y VIH avanzado (Kern, 2002).

La asociación entre el tipo de paciente (con TAR y sin TAR) y el tipo de anemia presente (normocítica normocrómica y no normocítica normocrómica) queda evidenciada al observar los valores de OR y el valor “*p*” establecidos en la Tabla No. 10.

El valor “*p*” <0.001 evidencia que existe una asociación estadísticamente significativa entre las variables, con un OR de 13.33, lo que indica que se tiene 13.33 veces más presencia de anemia normocítica normocrómica en pacientes sin TAR que en pacientes con TAR.

En los pacientes con TAR la anemia más común fue la de tipo macrocítica hiperocrómica que es causada por el antirretroviral AZT, ya que este último provoca inhibición de la proliferación de las células progenitoras eritroides, lo que causa un aumento de reticulocitos en sangre, los cuales poseen un volumen corpuscular medio mayor al de los eritrocitos normales. (Dimas y Hernández, 2002; Ordoñez y Delgado, 2008). La tabla No. 8 denota que a mayor tiempo de medicación, existe mayor porcentaje de anemia macrocítica hiperocrómica, ya que los pacientes con <12 meses de TAR presentan 33%, pacientes entre 12 a 24 meses 40% y pacientes con >24 meses de TAR 67%.

Entre los esquemas de tratamiento que incluyen AZT administrados a los pacientes se encuentran AZT/3TC/EFV y AZT/3TC-LPV/RTV, estos pacientes presentaron frecuencia de anemia del tipo macrocítica hiperocrómica, del 100% y del 88% respectivamente, lo que concuerda con lo anteriormente descrito.

La asociación entre el tipo de anemia presente (macrocítica hiperocrómica y no macrocítica hiperocrómica) y el tipo de TAR administrado (Esquema con AZT y esquema sin AZT) queda evidenciada al observar los valores de OR y el valor “*p*” establecidos (Tabla No. 11)

El valor “*p*” <0.001 muestra la asociación significativa entre el esquema de TAR y el tipo de anemia, por lo que se tiene 56 veces más presencia de anemia macrocítica hiperocrómica en pacientes con un esquema que incluya AZT.

Se puede correlacionar que el 55% de pacientes sin TAR tienen recuento de <200CD4/ μ y del total de pacientes que tienen <200CD4/ μ la mayoría (74%) presentó

anemia normocítica normocrómica. Por el contrario, los pacientes con estadios inmunológicos entre 200 y ≥ 499 CD4/ μ que representan el 84% de pacientes con TAR, a su vez exhibieron anemia macrocítica hipercrómica predominantemente (Tabla No. 6 y Tabla No.9).

En la enfermedad avanzada por el VIH, prácticamente todos los defectos inmunitarios pueden explicarse en última instancia por la disminución cuantitativa de las células T CD4+ por eso no es extraño que la alteración hematológica más frecuente de la serie blanca sea la leucopenia, la cual es común en pacientes con VIH y parece estar correlacionada con la severidad de la enfermedad (Fauci y otros, 2009, Vol. 1, p. 1132-1204), como se muestra en la Tabla No. 11 el 85% de pacientes sin TAR y el 60% de los pacientes con TAR presentan alteraciones cuantitativas de la serie blanca, en ambos grupos la alteración más frecuente es la leucopenia con 47% (8) y 37% (18) respectivamente.

Leucopenia es el término utilizado para indicar la disminución, con relación al valor mínimo esperado para la edad, el estado fisiológico y el origen étnico, en el recuento total de leucocitos; usualmente se presenta a expensas de los polimorfonucleares neutrófilos (neutropenia), aunque también se puede presentar por disminución de linfocitos (linfocitopenia) o la combinación de ambos (Campuzano, 2008).

La presencia de alteraciones cuantitativas diferenciales de la serie blanca en pacientes sin TAR y con TAR, no revelan una irregularidad predominante (Tabla No. 12). Y en cuanto a las alteraciones cualitativas, la alteración de la serie blanca más relevante es la desviación a la izquierda con un porcentaje del 90% y 92% respectivamente.

Estudios realizados indican que el AZT produce leucopenia y neutropenia en ratones, con un descenso significativo, superior al 35% en el recuento de leucocitos en sangre periférica (Ramirez, 2009)

La granulocitopenia es una característica menos reconocida en la infección por VIH, la desviación a la izquierda de la serie granulocítica es un hallazgo común y puede ser reflejo de la condición clínica del paciente. En la desviación a la izquierda característicamente hay aumento de bandas, y otras formas menos maduras como metamielocitos, mielocitos y promielocitos, y clásicamente se han asociado con infecciones, incluida la tuberculosis, intoxicaciones, en pacientes con síndromes urémicos y

con hemopatías (anemia aplásica, policitemia, agranulocitosis, leucemia mieloide) y en las neoplasias sobreinfectadas. La patogénesis de la neutropenia en pacientes con VIH y VIH avanzado no es clara, aunque existen varios factores que pueden ser importantes como infecciones recurrentes, fármacos que suprimen la médula ósea y probablemente, en algunos casos, un proceso inmune (Campuzano, 2008; Costello, 1988).

La infección directa de los precursores medulares por el VIH puede contribuir a una maduración mieloide con desviación a la izquierda, sin embargo, este tema aún continúa siendo controversial (Tripathy y otros, 2005).

Aunque bajos recuentos de granulocitos usualmente se asocian a la toxicidad de las terapias utilizadas para la infección del VIH o condiciones asociadas, estudios en pacientes no tratados han demostrado una alta incidencia de granulocitopenia, particularmente en pacientes con una inmunodeficiencia severa.

La terapia con AZT es probablemente la causa más común de recuentos bajos de granulocitos en pacientes con VIH; algunos medicamentos generalmente utilizados en el contexto de infección por VIH (Trimetropin-sulfametoxazol y antibióticos) pueden causar granulocitopenia, sin embargo, ayudan a prevenir el desarrollo de infecciones bacterianas (Donald y Northfelt, 1998).

A diferencia de otros, este estudio no muestra alteraciones plaquetarias significativas ya que únicamente el 30% (50% trombocitosis y 50% trombocitopenia) de los pacientes sin TAR y el 18 % de los pacientes con TAR presentan alteraciones cuantitativas (Tabla No. 13), tal como lo descrito por Fauci y otros (2009), *“la trombocitopenia es relativamente común durante el curso de la infección por VIH en aproximadamente el 40% de los pacientes”*, esta discrepancia posiblemente se deba a la situación clínica de cada paciente, el momento en que fue realizado el estudio y la medicación administrada.

X. CONCLUSIONES

1. Las alteraciones hematológicas más frecuentes que presentan los pacientes con VIH y VIH avanzado en la serie roja fue la anemia (56%) y en la serie blanca fue la leucopenia (26%).
2. La anemia de tipo normocítica normocrómica fue la alteración hematológica cualitativa más común de la serie roja en pacientes sin TAR, con un OR de 13.33 (IC 95% 2.54-69.90, $p = 0.00042$).
3. La anemia de tipo macrocítica hiperocrómica fue la alteración hematológica más común de la serie roja de los pacientes con TAR cuyos esquemas ARV incluían AZT, con un OR=56.0 (IC 95% 6.11-512.88, $p = 0.0000046$).
4. La leucopenia fue la alteración hematológica más común de la serie blanca tanto en pacientes con TAR como en pacientes sin TAR.
5. No existieron alteraciones trombocíticas significativas tanto en pacientes con TAR como en pacientes sin TAR.
6. El género con mayor tendencia a desarrollar anemia, fue el género femenino con 74% OR de 3.83 (IC 95% 1.622 – 9.058, $p = 0.001731$).
7. A menor recuento de CD4/ μ se presentó mayor frecuencia de anemia normocítica normocrómica y a mayor recuento de CD4/ μ , se presentó mayor frecuencia de anemia macrocítica hiperocrómica.
8. El AZT es el fármaco que está más relacionado con el desarrollo de anemia de tipo macrocítica hiperocrómica.
9. A mayor tiempo de medicación, aumenta la probabilidad de desarrollar una anemia de tipo macrocítica hiperocrómica.

XI. RECOMENDACIONES

1. Evaluar a través de un estudio la efectividad de utilizar el diagnóstico de anemia como predictor de mortalidad.
2. Ya que el AZT es el medicamento de primera elección para las mujeres embarazadas por su baja toxicidad y afección a la gesta, se recomienda evaluar el desarrollo de anemia de tipo macrocítica hiperocrómica y probables efectos adversos en el niño en gestación.
3. Evaluar, con apoyo de nutricionistas, si es posible mejorar el estado de anemia y/o eliminarla, a través de una dieta adecuada con dosis seguras de los elementos carentes para pacientes cuyos esquemas ARV incluyan AZT (que desarrollan en su mayoría anemia de tipo macrocítica hiperocrómica) y pacientes sin TAR (que desarrollan en su mayoría anemia de tipo normocítica normocrómica).
4. Tomar en cuenta a población analfabeta para estudios posteriores.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Asamblea General de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA. (2010). Reporte UNGASS Guatemala 2010, Seguimiento de la Declaración de Compromiso sobre VIH y Sida. Recuperado de: http://www.unaids.org/en/dataanalysis/monitoringcountryprogress/2010progressreportsubmittedbycountries/guatemala_2010_country_progress_report_en.pdf
- Astulvica, J., Arce-Villavicencio, Y., Sotelo, R., Quispe, J., Guillén, R., Peralta, L., *et al.* (2007). Incidencia y factores asociados con las reacciones adversas del tratamiento antirretroviral inicial en pacientes con VIH. [Versión electrónica] *Rev Perú Med Exp Salud Pública*, 24(3), 218-224. Recuperado de: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v24n3/a04v24n3.pdf>
- Ballem, P., Belzberg, A., Devine, D., *et al.* (1992). Kinetic studies of the mechanism of thrombocytopenia in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl Journal Medicine*. 327, 1779-1784.
- Campuzano, G. (2008). Utilidad del extendido de sangre periférica: los leucocitos*. [Versión electrónica] *Medicina & Laboratorio*, 14, 411-455. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2008/myl089-10b.pdf>
- Castro, J., Scerpella, E., y Espinoza, L. (2007). Anemia severa en pacientes adultos hospitalizados VIH seropositivos en el Jackson Memorial Hospital de la ciudad de Miami. [Versión electrónica] *Acta Médica Peruana*, 24(1), 15-17. Recuperado de: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v24n1/a04v24n1.pdf>
- Centers for Disease Control and Prevention. (1992, Diciembre 18). 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. [Versión electrónica] *MMWR Recomm*

Rep, 41(RR-17), 1-19. Recuperado de:
www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm.

Centro Nacional Para la Prevención y el Control del VIH/SIDA e ITS. (2003). Criterios para el Inicio del tratamiento antirretroviral en adultos. [Versión electrónica] *Enfermedades infecciosas y Microbiología*. 23(1). 3-4. Recuperado de:
<http://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2003/ei031c.pdf>

Civelti-Sánchez, U., Arenere, M., Navarro, H., Rabanaque, M. J., Allende-Bandrés, M. A., y Mendoza, M. (2005). Estudio de la efectividad, supervivencia y seguridad de las terapias antirretrovirales de inicio en pacientes VIH+. [Versión electrónica] *Farmacia Hospitalaria*, 29(5), 323-330. Recuperado de:
http://www.aafhospitolaria.org.ar/uploads/artv_al_inicio_tto.pdf

Clinton, J. (2008). Síndrome de Anemia Hemolítica. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, LXV (583), 85-90.

Cossarizza, A., Kaplan, D. (2002). *Cellular Aspects of HIV Infection*. New York: Wiley-Liss.

Costa, J. R., Damiano, A., y Rubio, R. (1992). *La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Patogenia, diagnóstico y tratamiento*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo.

Costello, C. (1988). Haematological abnormalities in human immunodeficiency virus (HIV) disease. [Versión electrónica] *J Clin Pathol* 41, 711-715. Recuperado de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1141573/>

Dimas, E., y Hernández, M. (2002). *La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH): estudio descriptivo y experimental del compromiso de órganos y sistemas, infecciones y neoplasias*. Caracas: Universidad Central de Venezuela.

Dimmock, N. J., Easton, A. J., y Leppard, K. N. (2007). Introduction to modern virology (6th ed.). USA: Blackwell publishing.

Donald W. y Northfelt, M. D. (1998). Hematologic Manifestations of HIV.HIV InSite Knowledge Base Chapter.Comprehensive, up-to-date information on HIV/AIDS treatment, prevention, and policy from the University of California San Francisco. Recuperado de: <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-04-01-09>

Enberg, M., Yaquich, P., Pilasi, M., Thompson, M., Oddó, D., y Bronfman, L.*et. al.* (2002). Anemia hemolítica autoinmune en paciente infectado por virus de inmunodeficiencia humana y enfermedad de Castleman. [Versión electrónica] Rev. chil. infectol. 19(4), 231-236. doi: 10.4067/S0716-10182002000400004.

Fauci, A. S., Braunwald, E., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D. L.,... Loscalzo, J. (2009). Principios de Medicina Interna de Harrison (17a ed.)(Vols. 1-2). México, D. F.: McGraw Hill Interamericana.

Fragman J., y Scaden, D. (2005). Anemia in HIV-infected adults: epidemiology, pathogenesis, and clinical management. *Curr Hematol Rep*, 4(2), 95-102.

Grupo de Estudio del SIDA-SEIMC. (2011). Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Recuperado de: http://www.mspsi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/DocConsensoTARGESIDA_PNSEnero2011.pdf

Iribarren, J. A., Labarga, P., Rubio, R., Berenguer, J., Miró, J. M., Antela, A., et al. (2004). Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el VIH (octubre

2004). Enfermedades Infecciosas, Microbiología Clínica, 22(10), 564-642.
Recuperado de:
<http://www.msc.es/fr/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/GESIDA2004.pdf>

Jamieson, C. (2009). The investigation of the effects of anaemia on the outcome of patients with stage 4 AIDS. Fourth South African AIDS Conference in Durban, South Africa. Abstract recuperado de:
<http://www.aidsmap.com/page/1434156/#item1434158>

Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). (2010). Global report:UNAIDS report on the global AIDS epidemic. Recuperado de:
http://www.unaids.org/globalreport/Global_report.htm.

Kern, W. (Ed).(2002). PDQ Hematology.[USA]: s.n.

Kouri, Y., Borkowsky, W., Nardi, M., Karpatkin, S., y Basch, R. (1993). Human megakaryocytes have a CD4+ molecule capable of binding human immunodeficiency virus-1. Blood. 81, 2664-2670.

Kuiken, C., Leitner, t., Foley, B., Hahn, B., Marx, P.,... Korber, B. (2009). HIV Sequence Compendium 2009. [Versión electrónica] Los Alamos, Nuevo México:Theoretical Biology and Biophysics Group. Recuperado de:
<http://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/MAP/landmark.html>

Levine, M. (2001).Anemia, Neutropenia, and Thrombocytopenia: Pathogenesis and Evolving Treatment Options in HIV-Infected Patients. Recuperado de:
<http://www.medscape.org/viewarticle/420904>

López, A. *et. al.* (1992). Enciclopedia Iberoamericana de Hematología. Volumen II. Ediciones Universidad de Salamanca. Primera edición. España.

- López-Aldeguer, J., González, J., Suárez, I., Estrada, V., Pedreira, D., y Segura, F. (2002). Tratamiento de la infección por VIH en el paciente con comorbilidad. [Versión electrónica] *Enfermedades Infecciosas, Microbiología Clínica*, 20 (Supl. 2), 10-18. Recuperado de: <http://www.sogaisida.org/documentos/guias/tcomorb.pdf>
- Mandell, G., Bennett, J., y Dolin, R. (2004). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. (6a ed.)(Vols. 1-2).New York: Churcill Livingstone.
- Martí-Carvajal, A. J., y Solá, I. (2008). Tratamiento para la anemia en personas con SIDA. [Versión electrónica] Update software. Retribuido de: <http://www.update-software.com/pdf/CD004776.pdf>
- Mejía, C., Villatoro, G., y Luarte, M. E. (2008, diciembre). Antecedentes. *Revista Científica*. 1, 12-16. Recuperado de: <http://infecciosashr.org/category/revistas-clinica/>
- Mejía, C., Barrios, A., Maldonado, G., Díaz, F., Lapola, L., González, A., et al. (2010, junio). Estadística general, enero-junio 2010. *Revista Científica*. 2, 53-60. Recuperado de: <http://infecciosashr.org/category/revistas-clinica/>
- Mejía, C., Yax, E., Estrada, C., Escobar, I., Navas, S., Mendizábal, R., et al. (2010, diciembre). Estadística general, segundo semestre año 2010. *Revista Científica*. 4, 31-35. Recuperado de: <http://infecciosashr.org/category/revistas-clinica/>
- Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (2011) Boletín No. 1, Estadísticas VIH y VIH avanzado. Guatemala enero 1984 - diciembre 2010. Recuperado de: <http://www.osarguatemala.org/userfiles/Boletin%20VIH-VIHavanzado%20enero2011.pdf>

- Morado, M., Adeva, J., Manso, L. M., Ruiz, B., Carceller, F., y Cano, O. (2008). Manual AMIR: Hematología. (3a ed.). Madrid: Grafinter.
- Naveira, E., y Senés, A. (2010). La anemia en pacientes portadores del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH+). *Revista anemia*, 3(1), 5-12. Recuperado de: http://www.revistaanemia.org/contenido/Vol3Num1/revision_1.pdf
- Ordóñez, O., Delgado, M. (2008). Anemia: Concepto y Diagnóstico. *Economía de la salud*, 5(4), 224-228. Recuperado de: http://www.economiadelasalud.com/ediciones/54/08_pdf/anemia.pdf
- Paz, A. M., De León, M. P., Martínez, P. P., y Ramírez, K. P. (2008). Manual de Procedimientos de Laboratorio de Hematología. Guatemala: s. n.
- Pechere, M., Samii, K., y Hirschel, B. (1993). HIV related thrombocytopenia. *N Engl Journal Medicine*.328, 1785-1786.
- Peña, A. (2007). Anemia de enfermedades crónicas. Recuperado de: <http://anemiaenfermedadescronicas.blogspot.com/>
- Programa Nacional de ITS VIH y SIDA. (2010). Guía de tratamiento antirretroviral y de infecciones oportunistas en Guatemala. (3ra. Versión). Recuperado de: http://www.aidstar-one.com/part_2_guia_de_tratamiento_antirretroviral_y_de_infecciones_oportunistas_en_guatemala_pdf_749_mb
- Provan, D., Singer, C.R., Baglin, T., y Lilleyman, J. (2004). *Oxford Handbook of Clinical Haematology* (2d ed.). New York: Oxford University Press.
- Ramírez, A. P. (2009). Los factores psicosociales que predisponen la adherencia al tratamiento antirretroviral en los pacientes viviendo con VIH/SIDA que asisten a la

Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. (Tesis de Grado).
Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.

Ramírez, I. (2009). Estudio de los efectos del AZT sobre la médula ósea y el riñón en ratones: prevención con vitaminas C y E. Recuperado de: <http://tesis.com.es/documentos/estudio-efectos-azt-medula-osea-rinon-ratones-prevencion-vitaminas-c/>

Rubio, R., Berenguer, J., Miró, J., Antela, A., Iribarren, J., Gonzalez, J.,... Pompeyo, V. (2002). Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2002. [Versión electrónica] Enfermedades infecciosas, Microbiología Clínica. 20 (6), 244-303. Recuperado de: http://www.cure4kids.org/private/courses_documents/m_50/c4k_48_guidelines.pdf

Ruiz, O., Díaz, D., Castillo, O., Reyes, R., Marangoni, M., y Ronceros, G. (2003). Anemia carencial y SIDA. [Versión electrónica] Anales de la Facultad de Medicina, 64(4), 233-238. Recuperado de: <http://revistas.concytec.gob.pe/pdf/afm/v64n4/a06v64n4.pdf>

Sánchez, M., Martínez, S., y Santana, L. (2004). Anemia en el paciente crítico: Una simulación de tratamiento con eritropoyetina humana recombinada. [Versión electrónica] Medicina Intensiva, 28(9), 457-461. Recuperado de: <http://external.doyma.es/pdf/64/64v28n09a13069505pdf001.pdf>

Sullivan, P. S., Hanson, D. L., Chu, S., Jones, J., y Ward, J. (1998). Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus infected persons: results from the Multistate Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Surveillance Project. Blood. 91, 301-308.

- Tripathi, A. K., Misra, R., Kalra, P., Gupta, N. y Ahmad, R. (2005). Bone Marrow Abnormalities in HIV Disease. [Versión electrónica] Japi. 53, 705-710. Recuperado de:<http://www.japi.org/august2005/R-705.pdf>
- Tkachuk, D. C., Hirschmann, J. V., y McArthur, J. R. (2002). Atlas of clinical hematology. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company.
- VIH y SIDA. (1997). Variabilidad Genética del VIH. Recuperado de: <http://www.ctv.es/USERS/fpardo/vihvarge.htm#Inicio>
- Vicéns, J. y Medina, M. (2005). Análisis de datos cualitativos. Universidad Autónoma de Madrid. Recuperado de: http://www.uam.es/personal_pdi/economicas/eva/pdf/tab_conting.pdf
- Volberding, P., Levine, A. M., Dieterich, D., Mildvan, D., Mitsuyasu, R., y Saag, M. (2004). Anemia in HIV Infection: Clinical Impact and Evidence-Based Management Strategies. *Clinical Infectious Diseases*, 38(10), 54–63.
- Willis, T., Nadler, J., Somboowit, C., Vincent, A., Leitz, G. & Marino, K. (2004). Anemia prevalence and associated risk factors in a single-center ambulatory HIV clinical cohort. *AIDS Reader*, 14(6), 305-315
- World Health Organization. (2007). WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. Recuperado de: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf>

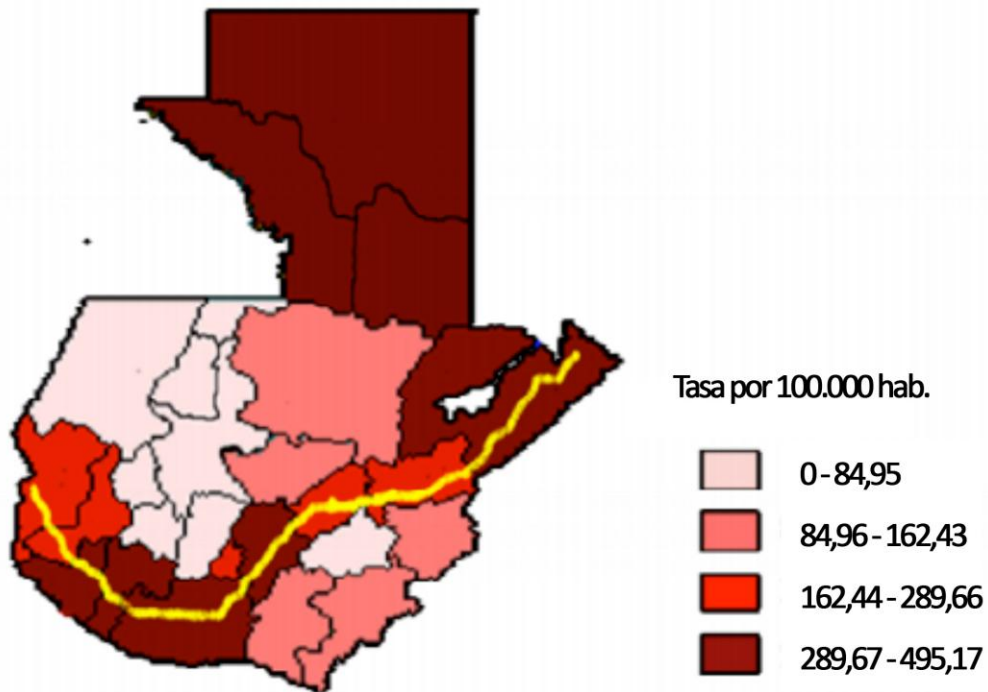
Zucker-Franklin, D., Seremetis, S., y Heng, Z. Y. (1990).Internalization of human immunodeficiency virus type I and other retroviruses by megakaryocytes and platelets.Blood. 75, 1920-1923.

ANEXOS

Anexo 1

Tasa de prevalencia de VIH/SIDA según municipio de residencia, Guatemala, 1984 – 2010

VIH y VIH avanzado: corredor geográfico Guatemala, 1984 - 2010



Fuente: base de datos CNE, 2010

Fuente: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (2011). Boletín No. 1, Estadísticas VIH y VIH avanzado. Guatemala enero 1984 - Diciembre 2010. <http://www.osarguatemala.org/userfiles/Boletin%20VIH-VIHavanzado%20enero2011.pdf>

Anexo 2

Causas y mecanismos de anemia en pacientes con infección por VIH

Tabla No. 1: Causas y mecanismos de anemia en la infección por VIH

Causa de anemia	Mecanismo
<p>Producción de GR disminuida (bajo recuento de reticulocitos, bilirrubina indirecta normal o baja)</p>	<p>A. Infiltración neoplásica en médula ósea</p> <ul style="list-style-type: none"> • Linfoma • Sarcoma de Kaposi • Enfermedad de Hodgkin • Otros <p>B. Infección</p> <ul style="list-style-type: none"> • Complejo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) • <i>Mycobacterium tuberculosis</i> • Citomegalovirus (CMV) • Parvovirus B19 • Infecciones fúngicas • Otros <p>C. Drogas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ver Tabla No. 2 <p>D. VIH</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crecimiento anormal de las BFU-E • Anemia de la enfermedad crónica • Deficiente producción/respuesta de la eritropoyetina <p>E. Deficiencia de hierro y anemia secundaria a pérdida de sangre</p>
<p>Producción inefectiva (recuento de reticulocitos bajo, bilirrubina indirecta alta)</p>	<p>A. Deficiencia de ácido fólico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dieta • Patología en el yeyuno: malabsorción <p>B. Deficiencia de B12</p> <ul style="list-style-type: none"> • Malabsorción en el íleo • Patología gástrica con disminución en la producción del factor intrínseco • Producción de anticuerpos contra el factor intrínseco, como en la anemia perniciosa.
<p>Destrucción de GR aumentada, hemólisis (recuento de reticulocitos alto, bilirrubina indirecta alta)</p>	<p>A. Anemia hemolítica con Coombs positivo</p> <p>B. Síndrome hemofagocítico</p> <p>C. Púrpura trombocitopénica</p> <p>D. Coagulación intravascular diseminada (CID)</p> <p>E. Drogas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sulfonamidas, dapsona • Drogas oxidantes en pacientes con deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD).

Fuente: Levine, M. (2001). Recuperado de: <http://www.medscape.org/viewarticle/420904>

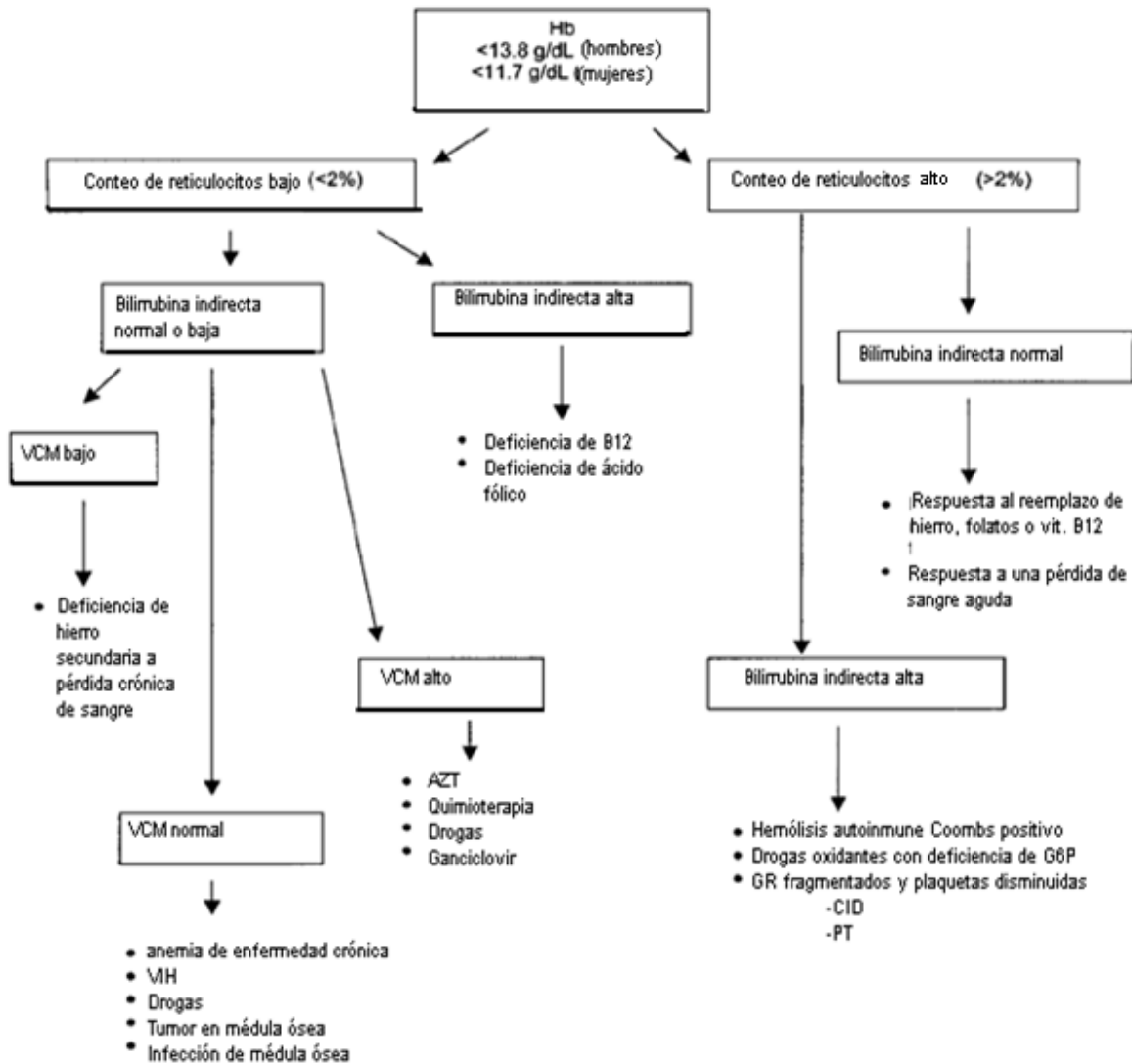
Tabla No. 2. Drogas que comúnmente causas mielosupresión en pacientes con VIH.

Antiretrovirales	Zidovudina Lamivudina Didanosina Zalcitabina Stavudina
Agentes antivirales	Ganciclovir Foscarnet Cidofovir
Agentes antifúngicos	Flucitosina Amfotericina
Agentes anti-<i>Pneumocystis carinii</i>	Sulfonamidas Trimetroprim Pirimetamina Pentamidina
Agentes antineoplásicos	Ciclofosfamida Doxorubicin Methotrexate Paclitaxel Vinblastina Liposomal doxorubicin Liposomal daunorubicin
Moduladores de la respuesta inmune	Interferon-alfa

Fuente: Levine, M. (2001). Recuperado de: <http://www.medscape.org/viewarticle/420904>

Anexo 3

Evaluación de anemia en pacientes infectados con VIH



Fuente: Levine, M. (2001). Recuperado de: <http://www.medscape.org/viewarticle/420904>



Caracterización de las alteraciones hematológicas en pacientes con VIH y VIH avanzado que acuden a la

Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Formulario de recolección de datos:

1. DATOS GENERALES	
No. de historia clínica:	_____
Edad: _____	Sexo: (F) (M) Estado civil: _____
Procedencia: _____	Ocupación: _____

2. ANTECEDENTES	
Fecha de diagnóstico:	_____
¿Ha padecido de fiebre en las últimas semanas?	Sí () No () No sabe ()
¿Ha padecido de gripe en las últimas semanas?	Sí () No () No sabe ()
¿Ha padecido de diarrea en las últimas semanas?	Sí () No () No sabe ()
¿Se ha sentido cansado y con mucho sueño últimamente?	Sí () No () No sabe ()
¿Fuma? Sí () No ()	¿Cuántos cigarrillos al día? _____
¿Bebe licor? Sí () No ()	¿Con qué frecuencia? _____

3. EVALUACIÓN FÍSICA INICIAL	
Mucosas y/o conjuntiva:	_____
Presencia de moretones o signos de púrpura: :	Se observa () No se observa ()

4. TRATAMIENTO	
¿Recibe actualmente tratamiento antirretroviral?	Si () No () Fecha de inicio: / /
¿Cuál?:	_____
Tiempo de medicación:	< 12 meses () 12 – 24 meses () > 24 meses ()
¿Ha tenido cambios en su esquema antirretroviral?	Si () No () Fecha de inicio: / /
¿Cuál?:	_____
Tiempo de medicación:	< 12 meses () 12 – 24 meses () > 24 meses ()
¿Por qué cambio de esquema?	_____
¿Toma otros medicamentos?	Sí () No ()
¿Cuáles? (¿para qué?)	_____

5. DATOS DE LABORATORIO	
Rto. de GR: _____	Hb: _____ Ht: _____
VCM: _____	HCM: _____ VHCM: _____
Rto. de GB: _____	
Fórmula diferencial: Neutrófilos: _____	Rto. de plaquetas: _____
Linfocitos: _____	Monocitos: _____
Eosinófilos: _____	Paciente sin TAR
Basófilos: _____	Conteo de CD4: _____
Estado clínico VIH: _____	

6. ANÁLISIS DEL FROTE PERIFÉRICO			
SERIE ROJA			
Número:			
Anemia ()	Policitemia ()		
Tamaño:			
Microcitosis ()	Normocitosis ()	Macrocitosis ()	Anisocitosis ()
Color:			
Hipocromía ()	Normocromía ()	Hiperchromía ()	Policromatofilia ()
Forma:			
Normal ()	Esferocitos ()	Eliptocitos ()	Drepanocitos ()
Acantocitos ()	Equinocitos ()	Esquistocitos ()	Estomatocitos ()
Dacrocitos ()	Células en diana ()		
Inclusiones:			
Cuerpos de Howell-Jolly ()	Cuerpos de Pappenheimer ()	Punteado basófilo ()	
Otros:			
Células en rouleaux ()	Células inmaduras ()		
Parásitos ()			

Observaciones:			

SERIE BLANCA

Anormalidades cuantitativas:

Leucopenia ()	Leucocitosis ()	Basofilia ()
Neutropenia ()	Neutrofilia ()	Eosinofilia ()
Linfocitopenia ()	Linfocitosis ()	

Anormalidades cualitativas:

Neutrófilos:

Granulación tóxica ()	Vacuolas tóxicas ()	Cuerpos de Dohle ()
Palillo de tambor ()	Polisegmentación ()	Desviación a la Izq. ()

Linfocitos:

Linfocitos atípicos ()	Linfocitos binucleados ()	Linfocitos vacuolados ()
-------------------------	----------------------------	---------------------------

Monocitos:

Eritrofagocitosis ()

Observaciones:

PLAQUETAS

Anormalidades cuantitativas:

Trombocitopenia ()	Trombocitosis ()
---------------------	-------------------

Anormalidades cualitativas:

Plaquetas gigantes ()	Plaquetas agregadas ()
------------------------	-------------------------

Observaciones:



UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia Paciente en Tratamiento ARV

Código:

Caracterización de las alteraciones hematológicas en pacientes con VIH y VIH avanzado que acuden a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt

Boleta de datos Historia Clínica:

No. de Historia Clínica: _____

Fecha de diagnóstico de VIH	Conteo de CD4
Fecha de diagnóstico de SIDA	Conteo de CD4

HEMOGRAMA REALIZADO AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

Rto. de GR: _____ Hb: _____ Ht: _____
VCM: _____ HCM: _____ VHCM: _____
Rto. de GB: _____
Fórmula diferencial: Neutrófilos: _____
Linfocitos: _____ Rto. de plaquetas: _____
Monocitos: _____
Eosinófilos: _____
Basófilos: _____

Padece alguna enfermedad oportunista: Sí () No ()

Cuál(es) enfermedad(es) oportunista(s): _____

Medicamentos que han sido administrados: _____

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO
DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

**CARACTERIZACIÓN DE LAS ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS EN PACIENTES CON VIH Y VIH AVANZADO
QUE ACUDEN A LA CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS DEL HOSPITAL ROOSEVELT**

Hospital Roosevelt, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala

Investigadores: María Gabriela Ordoñez, Hillary Melissa Rivera y Marcos Ottoniel Arriaza.

Asesores: Licenciada Ana Margarita Paz y Dr. Carlos Mejía Villatoro.

Usted está invitado a participar como voluntario dentro de un estudio de investigación que trata sobre la evaluación de las células sanguíneas y patologías asociadas en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) que acuden a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Procedimientos: En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos y si estos están de acuerdo a los requerimientos del estudio se le tomará una muestra de 5mL de sangre (equivalente a 2 cucharaditas) a partir de donde se realizarán los estudios para determinar las alteraciones hematológicas que se quieren buscar.

Riesgos: No existen riesgos específicos relacionados con su participación en el estudio que difieran de los riesgos mínimos asociados al seguimiento clínico regular que se realiza a todos los pacientes de la clínica. Cuando se le realice la extracción de sangre puede sentir un pinchazo o sensación de picadura. Posterior a la toma de sangre se puede presentar dolor, o llegar a un morete en el brazo en la región donde fue tomada la muestra de sangre, o puede haber una sensación pulsátil.

Beneficios: Si usted desea participar, recibirá información acerca de su condición, su tratamiento y prevención. Su participación ayudará a adquirir un mejor enfoque del tratamiento, prevención y control de las condiciones asociadas a la presencia de alteraciones hematológicas que afectan frecuentemente a las personas infectadas por el VIH.

Confidencialidad: La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores. Su nombre no será utilizado en ningún reporte o publicación resultante de este estudio.

Consideraciones financieras: Su participación en el estudio no implicará ningún gasto para usted. No se le dará compensación directa por participar en el estudio.

Preguntas: En el transcurso del estudio podrá solicitar información actualizada sobre el mismo al investigador responsable.

Participación voluntaria: Su participación en este estudio es voluntaria. Usted puede decidir no ser parte del estudio o salir de él en cualquier momento y sin ningún perjuicio en su tratamiento médico.

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____, de _____ años de edad y con cédula de vecindad No. _____, manifiesto que he leído o se me ha leído la información anterior, y he comprendido los beneficios y riesgos que podría suponer mi participación en el estudio de investigación titulado: "Caracterización de las alteraciones hematológicas en pacientes VIH y VIH avanzado que acuden a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt".

He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos, doy el permiso a los investigadores de este estudio para usar la información recolectada en el cuestionario y concedo el acceso a mi archivo médico del Hospital.

Tomando ello en consideración, OTORGO mi CONSENTIMIENTO de participación en este estudio.

Firma del participante

Fecha

Firma del investigador

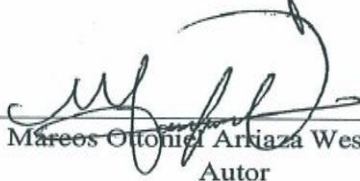
Fecha



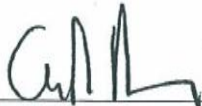
Hillary Melissa Rivera García
Autora



María Gabriela Ordóñez Villatoro
Autora



Marcos Otoniel Arriaza Westendorff
Autor



M. A. Ana Margarita Paz de Ramírez
Asesora



Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro
Asesor



Licda. Karla Lange de Kiesling
Revisora



M. A. María Eugenia Paredes Sánchez
Directora



Dr. Oscar Cobar Pinto
Decano