



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. SIGLO XXI**

**Frecuencia de enfermedades oportunistas en personas que viven con virus de inmunodeficiencia humana con alteraciones hematológicas en un hospital de tercer nivel**

**TESIS DE POSGRADO**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE  
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:**

**Dra. Julia Hernández Carlsen**

**Médico Residente de Medicina Interna**

**TUTORES:**

**Dr. Luis Alberto Guizar García**

**Médico Internista Adscrito al Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.**

Ciudad Universitaria, CDMX 2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# DICTAMEN DE AUTORIZACIÓN

18/1/23, 13:27

SIRELCOI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



## Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601,  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIÉRREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Miércoles, 18 de enero de 2023

Dr. Luis Alberto Guizar Garcia

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Frecuencia de enfermedades oportunistas en personas que viven con virus de inmunodeficiencia humana en alteraciones hematológicas en un hospital de tercer nivel** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional

R-2023-3601-011

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico sobre el desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

APENTAMENTE  
  
Dr. José Luis Martínez Ochoa  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Impreso

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

## ÍNDICE

PORTADA	1
ÍNDICE	3
ABREVIATURAS	4
RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	7
MARCO TEÓRICO	8
JUSTIFICACIÓN	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	15
OBJETIVOS	16
MATERIAL Y MÉTODOS	16
DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	17
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	28
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	29
ASPECTOS ÉTICOS	29
CONSENTIMIENTO INFORMADO	30
RECURSOS E INFRAESTRUCTURA	30
FINANCIAMIENTO	30
RESULTADOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	31
DISCUSIÓN	36
CONCLUSIONES	38
TIEMPO PARA DESARROLLAR EL ESTUDIO	39
BIBLIOGRAFÍA	40

## Abreviaturas

<b>ARN</b>	<b>Ácido ribonucleico</b>
<b>CPH</b>	<b>Células progenitoras hematopoyéticas</b>
<b>G-CSF</b>	<b>Factor estimulante de colonias de granulocitos endógeno</b>
<b>Hb</b>	<b>Hemoglobina</b>
<b>OMS</b>	<b>Organización mundial de la salud</b>
<b>PVVIH</b>	<b>Persona que vive con virus de inmunodeficiencia humana</b>
<b>SALVAR</b>	<b>Sistema de Administración, Logística y Vigilancia de Antirretrovirales</b>
<b>TARV</b>	<b>Terapia antirretroviral</b>
<b>TARGA</b>	<b>Terapia antirretroviral de alta eficacia</b>
<b>VIH</b>	<b>Virus de inmunodeficiencia humana</b>
<b>ZDV</b>	<b>Zidovudina</b>

# **Frecuencia de enfermedades oportunistas en personas que viven con virus de inmunodeficiencia humana con alteraciones hematológicas en un hospital de tercer nivel**

Hernández Carlsen, J. Guizar García L.

Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, Centro Médico Siglo XXI, CDMX, México.

## **Resumen**

**Antecedentes:** Las alteraciones hematológicas en personas que viven con virus de inmunodeficiencia humana (PVVIH) son altamente prevalentes. La etiología de estas alteraciones es multifactorial y se ha demostrado que es dependiente del estadio de la enfermedad. En pacientes que no han iniciado terapia antirretroviral (TAR), las alteraciones hematológicas suelen asociarse a enfermedades oportunistas. Se ha observado que las alteraciones hematológicas en PVVIH se asocian a mayor morbimortalidad y menor calidad de vida. Es importante determinar los factores asociados a las citopenias en estos pacientes para implementar medidas de prevención y tratamientos dirigidos a la causa.

**Objetivo:** Determinar la frecuencia de enfermedades oportunistas en personas que viven con virus de inmunodeficiencia humana con alteraciones hematológicas.

**Material y métodos:** Estudio transversal de los pacientes con diagnóstico de virus de inmunodeficiencia humana con alteraciones hematológicas ingresados al servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se determinarán los siguientes parámetros: hemoglobina, volumen corpuscular medio, plaquetas, leucocitos, neutrófilos, infecciones oportunistas, carga viral de ARN VIH, tratamiento antirretroviral, tratamiento con fármacos como profilaxis de infecciones oportunistas, antecedente de sangrado de tubo digestivo, enfermedad renal crónica, o neoplasias hematológicas. Con estos resultados, se clasificarán a los pacientes según la presencia de anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia o pancitopenia y se determinarán las enfermedades oportunistas que presenten como causa de las citopenias.

**Análisis estadístico:** Se realizó un análisis descriptivo. En el caso de las variables cualitativas se expresaron en frecuencias absolutas y porcentajes, y en el caso de las variables cuantitativas se expresaron en su medida de tendencia central y de dispersión, acorde a la forma de distribución de los datos.

**Resultados:** Se analizaron a 165 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión en el periodo establecido, 147 hombres y 18 mujeres. 125 (75.8%) pacientes se clasificaron en estadio 3 del CDC y 126 (76.4%) en estadio 4 de la OMS. El 66% de los pacientes presentó un conteo de CD4<200 cel/mm<sup>3</sup>. La frecuencia de las citopenias fue de 92 (55.8%) pacientes con

anemia, 35 (21.2%) con trombocitopenia, 29 (17.6%) con leucopenia, 8 (4.8%) con neutropenia y 9 (5.5%) con pancitopenia. Las enfermedades oportunistas más frecuentes en pacientes con citopenias fueron tuberculosis extrapulmonar en 19% de los pacientes con anemia, y 13% de los pacientes con leucopenia, el sarcoma de Kaposi y la neumocistosis, en 22.9% de pacientes con trombocitopenia y el sarcoma de Kaposi en pacientes con pancitopenia.

**Conclusiones:** La citopenia más frecuente fue la anemia, seguida por la trombocitopenia y por último la leucopenia. La frecuencia de pancitopenia fue baja, y se encontró una frecuencia más elevada de enfermedades oportunistas infiltrantes de médula ósea. Se diagnosticó con mayor frecuencia histoplasmosis y criptococosis en pacientes con pancitopenia, sarcoma de Kaposi y neumocistosis en pacientes con trombocitopenia, y tuberculosis extrapulmonar en pacientes con leucopenia y en pacientes con anemia. La mayoría de los pacientes se presentaron con estadios de la enfermedad avanzada, aumentando las variables que pudiesen ocasionar las citopenias y demostrando el origen multifactorial de las mismas.

## **Introducción**

### **Virus de inmunodeficiencia humana**

El VIH ha infectado a 84.2 millones personas en todo el mundo, y un estimado de 38.4 millones de personas actualmente viven con el virus. La infección por el VIH es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. (1)

La historia natural de la infección por VIH no tratada ha sido muy bien estudiada. El VIH se dirige principalmente a las células T CD4+. El VIH se afianza en los tejidos de las mucosas, y en pocos días se propaga a los órganos linfoides. Alrededor del día 10, el virus se vuelve detectable en la sangre, y alcanza su punto máximo alrededor del día 30, cuando los niveles de anticuerpos se vuelven detectables. Mediante múltiples mecanismos, el VIH causa la pérdida progresiva de linfocitos T CD4+. Después de varios años, las personas infectadas presentan una inmunodeficiencia profunda, siendo más propensas a desarrollar infecciones oportunistas o neoplasias (2). Un recuento normal de CD4 en adultos oscila entre 500 y 1200 células/mm<sup>3</sup>. Las PVVIH pueden ser clasificadas en estadio 1, estadio 2, estadio 3 y estadio 4, según la clasificación clínica de la OMS para el VIH (3).

### **El VIH en México**

De acuerdo con el informe de Sistema de Vigilancia Epidemiológica de VIH de la Secretaría de Salud (SSA), desde 1983 y hasta el primer semestre de 2022, en México se ha diagnosticado a 341 313 personas con VIH. De este total, 278 599 (81.6 %) son hombres y 62 714 (18.4 %), mujeres. Ciudad de México es la entidad federativa con la mayor cantidad de casos diagnosticados, con 46 653 (13.7 %), seguido por el Estado de México, con 34 405 (10.1 %); Veracruz, con 31 866 (9.3 %) y Jalisco, con 19 575 (5.7 %). Hasta junio de 2022, en la plataforma del Sistema de Administración, Logística y Vigilancia de Antirretrovirales (SALVAR) de la Secretaría de Salud, se registraron 121 835 personas en tratamiento antirretroviral (TAR) con estatus activo (4).



## **Marco teórico:**

Las alteraciones hematopoyéticas son frecuentes en PVVIH, esto sugiere que la infección por VIH puede afectar procesos importantes durante las primeras etapas de la hematopoyesis o de la diferenciación de las células madre. Las causas mediante las cuales el VIH puede causar alteraciones hematológicas son diversas y no han sido del todo dilucidadas. Existen causas provocadas directamente por el VIH, y causas indirectas por el uso de fármacos o infecciones oportunistas (5).

En cuanto a las causas provocadas directamente por el virus, tres fenómenos principales explican las citopenias observadas en estos pacientes. En primer lugar, el VIH puede afectar de forma directa las células progenitoras hematopoyéticas (CPH), con efectos deletéreos. Algunos estudios han demostrado infección directa de CPH CD34+ en algunos individuos (6). Las CPH presentan receptores y correceptores de entrada para el VIH, y las subpoblaciones de células CD34 co-expresan el antígeno de superficie celular CD4 y los correceptores del VIH CXCR4 o CCR5, por lo tanto son objetivos potenciales para infección por el VIH. Sin embargo, la presencia de estos receptores no parece ser suficiente para la infección directa in vitro o in vivo. Por estos motivos, el principal mecanismo mediante el cual la infección por VIH genera citopenias no parece ser la infección directa, sino múltiples mecanismos indirectos (7).

En segundo lugar, como demostraron Redig A.J. y Berliner N., las proteínas del VIH contribuyen a la activación aberrante de vías de inflamación, incluyendo aquellas que regulan el factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 1 e interleucina 6, perturbando el microambiente de la médula (8).

Además, la infección por el VIH afecta a los linfocitos, neutrófilos y macrófagos/monocitos, y puede causar una disminución del factor estimulante de colonias de granulocitos endógeno (G-CSF) que conduce a una disminución del crecimiento de los granulocitos (8).

Sin embargo, no es sólo el virus el que puede contribuir a la supresión hematopoyética persistente y a las citopenias resultantes. Se ha visto que en pacientes con buen apego a la TAR y con supresión virológica, la prevalencia de citopenias continúa siendo alta. Algunos factores indirectos que pueden explicar las citopenias en PVVIH son el uso de TAR, otros fármacos usados para profilaxis o tratamiento de infecciones concomitantes, enfermedades oportunistas, déficit nutricionales, entre otros (9).

Un factor bien descrito como causa de alteraciones hematológicas en PVVIH son los fármacos. La mielosupresión es un efecto secundario común de muchos antirretrovirales utilizados para

tratar la infección por VIH y de muchos fármacos usados para tratar enfermedades oportunistas asociadas como zidovudina, aciclovir, valganciclovir, anfotericina B y trimetoprim-sulfametoxazol (10). Forna et al. analizaron parámetros hematológicos en 1089 PVVIH previos al inicio TAR y durante una mediana de tiempo de 35,9 meses con tratamiento. En su estudio, el 38,6% de los pacientes con zidovudina (ZDV) y el 27,8% con estavudina tuvo una disminución de plaquetas de al menos un grado (11).

Los déficits nutricionales con frecuencia se asocian a citopenias en PVVIH, incluyendo el déficit de hierro, de folatos y de vitamina B12, consecuencia de estados de malabsorción, desgaste, diarrea, anorexia, hemorragia gastrointestinal o inmunosupresión severa (5).

Finalmente, la coexistencia de infecciones oportunistas se ha descrito como un factor asociado a alteraciones hematológicas en PVVIH históricamente. Algunas infecciones pueden infiltrar de forma directa la médula inhibiendo la maduración de CPH, como es el caso de *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium complex*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Candida albicans*, *Pneumocystis jiroveci* o *Leishmania* (5).

Como fue descrito por Koduri, es frecuente la presencia de anemia en algunas infecciones virales como parvovirus B19, virus de hepatitis B, citomegalovirus, y virus de Epstein-Barr (12). Algunas infecciones por protozoarios pueden causar pancitopenia. Se han reportado casos de aspirados de médula ósea donde se identifica *Toxoplasma gondii* dentro del citoplasma de CPH (13). Infecciones bacterianas como la salmonelosis, que pueden adquirir formas graves como bacteriemia, involucramiento de múltiples sistemas y sepsis, pueden causar alteraciones hematológicas (14).

Algunas neoplasias frecuentes en PVVIH son el linfoma de Hodgkin, linfoma no-Hodgkin y algunas discrasias de células plasmáticas, las cuales se presentan desde su inicio con afectación de alguna línea celular (5).

Otra causa menos frecuente es el síndrome hemofagocítico, el cual se caracteriza por la proliferación de histiocitos y la fagocitosis de CPH. El síndrome hemofagocítico se presenta con fiebre, hepatoesplenomegalia, hiperferritinemia, hipertransaminasemia, hipertrigliceridemia, y citopenias. La infección por VIH puede producirlo per se, así como algunas infecciones oportunistas como virus Epstein-Barr, CMV, *Mycobacterium tuberculosis*, *Toxoplasma gondii*, *Histoplasma capsulatum*, entre otras (15).

Se han asociado otros factores a la presencia de citopenias en diversas cohortes. Por ejemplo, en una cohorte de 400 PVVIH realizada en Uganda, los principales factores asociados a

citopenias fueron el sexo femenino, un conteo de CD4<350, y un IMC bajo (16). En Etiopía, en una cohorte estudiada en el 2020, los factores asociados a citopenias con significancia estadística fueron el sexo masculino, edad avanzada, tratamiento con ZDV, y conteo de CD4<200 (17). Múltiples factores influyen en las conclusiones obtenidas de estos estudios, incluidos el estadio de la enfermedad, el tamaño de muestra de pacientes estudiados, la localización geográfica, los criterios de control de calidad para la recopilación y el análisis de datos, entre otros.

Las citopenias se relacionan de forma directa con la morbilidad y mortalidad asociada con el VIH. Como se observó en el estudio de Mocroftl et al, en un subanálisis de la cohorte de EuroSIDA en 1999, los pacientes que murieron presentaron un descenso de hemoglobina estadísticamente significativo comparados con los pacientes que sobrevivieron, incluso después de realizar el ajuste por variables demográficas, conteo de CD4, hemoglobina inicial, y estadio de la enfermedad. En la cohorte se observó que 3.1% de los pacientes sin anemia habían muerto, comparado con 40.8% de los pacientes con diagnóstico inicial de anemia severa, por lo que concluyeron que los valores de hemoglobina proporcionan información pronóstica independiente de la que proporciona el conteo de CD4 (18).

Las citopenias afectan significativamente la calidad de vida de las PVVIH. Semba, et al. condujeron en el 2005 un estudio de cohorte, multicéntrico, y prospectivo en el cual obtuvieron evidencia más contundente del impacto de la anemia en la calidad de vida de las PVVIH. En el análisis longitudinal, se observó que aumentos en la hemoglobina se asociaron con aumentos en la energía y los puntajes de condición física de los pacientes, incluso después del ajuste por conteo de CD4, sexo, edad, y educación (19).

### **Anemia en PVVIH**

La anemia es la citopenia más frecuente en PVVIH. La incidencia está relacionada con la progresión de la enfermedad, y se ha visto una recuperación en pacientes tras el inicio de TAR. En un estudio longitudinal de 2493 PVVIH, la incidencia de anemia tras el inicio de tratamiento se redujo de 23% a 4% (20). A pesar de esto, en personas con inicio de TAR, la anemia sigue siendo un problema.

El hallazgo de niveles bajos de hemoglobina en PVVIH justifica un abordaje que incluya frotis de sangre periférica, índices eritrocitarios, recuento de reticulocitos, bilirrubina sérica, cinética de hierro, vitamina B12 y niveles de folato, y, en caso de que persista sin explicación, se puede considerar un aspirado de médula ósea y biopsia de hueso (10). En una cohorte de Etiopía

estudiada en el 2012, se observó que el patrón más frecuente de la anemia fue normocítica normocrómica (52,7%), resultados concordantes con estudios previamente reportados en la literatura (21).

Es importante descartar infecciones oportunistas que puedan ser tratadas como causa reversible de la anemia. Algunas infecciones infiltrantes de médula ósea pueden producir anemia, como la infección por micobacterias atípicas, por *Mycobacterium tuberculosis*, o algunas infecciones fúngicas. Por su parte, la infección por parvovirus B19 tiene un efecto importante sobre la eritropoyesis y es frecuentemente infradiagnosticada. El virus infecta selectivamente a los precursores de eritrocitos, produciendo aplasia pura eritrocitaria. Durante la fase virémica aguda puede ocurrir linfopenia y trombocitopenia sin ser clínicamente significativas. Los pacientes con inmunosupresión pueden no ser capaces de eliminar el virus efectivamente, resultando en títulos bajos persistentes de viremia y anemia crónica (22).

La anemia por déficit de hierro puede ser resultado de pérdidas crónicas de sangre por otras afecciones asociadas como sarcoma de Kaposi, linfoma o infecciones parasitarias. La enteropatía por VIH, y las infecciones bacterianas y virales pueden alterar la absorción de nutrientes, conduciendo a déficit de hierro, vitamina B12 y ácido fólico (10).

Múltiples fármacos frecuentemente utilizados en PVVIH pueden causar mielotoxicidad y conducir a anemia. A pesar de que se ha demostrado que el inicio de TAR mejora las citopenias, también se conocen los efectos deletéreos que algunos de sus componentes pueden provocar. En el estudio realizado por Katuria, et al en el 2016, se observó que la prevalencia de anemia en los pacientes sin inicio de TAR era de 54%, mientras que aquellos con inicio de tratamiento presentaron una prevalencia de 45%. Sin embargo, en el grupo de pacientes en tratamiento con zidovudina se observó un clásico patrón de anemia macrocítica, con resultados concordantes con estudios previos (23).

### **Neutropenia en PVVIH**

La prevalencia de neutropenia en PVVIH es variable, se ha visto en alrededor del 10 a 30%, y esto puede progresar hasta >50% en aquellos con SIDA (24). En un estudio multicéntrico, prospectivo, que incluyó un total de 1729 mujeres con VIH con un seguimiento a 7,5 años, se informó que el 79% tenía una cuenta de neutrófilos de menos de 2000 células/ $\mu$ L y el 31% menos de 1000 células/ $\mu$ L (25). La neutropenia aumenta el riesgo de infecciones oportunistas sobreagregadas y la mortalidad en estos pacientes, por lo que es importante determinar y tratar la causa.

Al igual que otras citopenias, la causa de la neutropenia es multifactorial. Los mecanismos propuestos incluyen el efecto directo del VIH sobre las células progenitoras mieloides y la desregulación del microambiente de la médula ósea (10). Además de la toxicidad medular y la mielosupresión, el aumento de la destrucción periférica de granulocitos también contribuye a la neutropenia. Otras causas a considerar son infecciones bacterianas, brucelosis, CMV, leishmaniasis, infección por micobacterias atípicas, infecciones fúngicas diseminadas, salmonelosis, VEB, linfoma. En PVVIH con infecciones oportunistas puede presentarse esplenomegalia, lo que puede conducir a un aumento de la destrucción periférica (15). La neutropenia en PVVIH suele presentarse en conjunto con otras citopenias, por lo que las causas más frecuentes son las ya descritas.

### **Trombocitopenia en PVVIH**

La trombocitopenia relacionada con el VIH puede ocurrir como resultado de los efectos del VIH sobre las CPH, y sobre los tejidos donde residen estas células, o como consecuencia de la TAR, de enfermedades oportunistas, de destrucción plaquetaria periférica o de otros factores asociados. Se ha observado hasta en el 10-50% de las PVVIH como presentación temprana de la infección (7).

En el Multistate Adult and Adolescent Spectrum of Disease Project se encontró una incidencia de trombocitopenia  $<50 \times 10^9/l$  a 1 año de 3.7%, con relación directa con el estadio clínico e inmunológico de la enfermedad. La incidencia de trombocitopenia  $<50 \times 10^9/l$  en PVVIH sin enfermedad definitoria de SIDA fue de 1.7%, mientras que la incidencia en aquellos con SIDA fue de 8.7%. Los factores asociados a una cuenta plaquetaria  $<50 \times 10^9/l$  fueron la presencia de una enfermedad definitoria de SIDA, edad  $>45$  años, uso de drogas intravenosas, anemia, conteo de  $CD4 < 200$  células/l, y linfoma (26).

En un estudio prospectivo de Murphy et al la prevalencia de trombocitopenia fue del 10,5 % y se sugirió que la citopenia se debía a la destrucción autoinmune periférica de las plaquetas. Entre los diversos mecanismos de trombocitopenia relacionados con el VIH, se ha puesto énfasis sobre la destrucción acelerada de plaquetas debido a la acción de inmunocomplejos, y la presencia de anticuerpos anti-plaquetarios y anticuerpos anti-VIH que reaccionan de forma cruzada con la membrana plaquetaria. Estos anticuerpos también reaccionan de forma cruzada con proteínas del VIH nef, gag, env, y pol (7).

Se ha demostrado claramente que la trombocitopenia relacionada con el VIH se asocia con frecuencia con disminución de la producción de plaquetas, por infección directa de megacariocitos. Los megacariocitos expresan el receptor CD4 y los correceptores necesarios para la infección por el VIH, y los estudios in vitro han demostrado la internalización del VIH por los megacariocitos y la expresión megacariocítica del virus (27).

## Justificación

Las alteraciones hematológicas en personas que viven con virus de inmunodeficiencia humana son frecuentes y diversas y se presentan en cualquier etapa de la infección. La prevalencia de las citopenias es variable en dependencia de la revisión consultada y del estadio de la enfermedad de los pacientes incluidos. En un estudio en pacientes hispanicos que viven con VIH, se reportó una prevalencia de anemia de 38.2%, leucopenia de 29.8%, trombocitopenia de 21.4% y pancitopenia de 8.7% (28). La causa subyacente de estas alteraciones continúa siendo multifactorial y compleja, incluyendo estados de inflamación, infecciones oportunistas, desnutrición, neoplasias hematológicas y polifarmacia (5). En aquellos que no han iniciado TAR, con cargas virales elevadas y conteos bajos de CD4, la etiología suele asociarse a enfermedades oportunistas. Esta asociación ha sido estudiada en diversas cohortes, sin embargo no ha sido descrita en población mexicana.

El gasto en salud en México relacionado al SIDA en el año 2015, estimado en el estudio Megas, fue de \$720 433 242 dólares, de los cuales el 91.3% fue en el sector público, 8.4% en el sector privado y 0.3% externas (29).

Se ha demostrado que las alteraciones hematológicas en PVVIH son factores independientes de mayor morbimortalidad. Por ejemplo, la anemia se asocia de forma independiente con una progresión acelerada de la enfermedad y aumento de la mortalidad en PVVIH, y se ha visto que la sobrevida puede mejorar tras la recuperación de la anemia (30). En el Multistate Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Surveillance Project se observó una supervivencia significativamente más corta en las personas con anemia, comparadas con aquellas sin anemia, independientemente de su conteo inicial de CD4. Además, las tasas de supervivencia mejoraron notablemente entre sujetos que se recuperaron de la anemia (31). No sólo la anemia se ha asociado a aumento de la morbimortalidad, la neutropenia se ha identificado como un factor de riesgo independiente tanto para el desarrollo de bacteriemia como para el aumento de la mortalidad de los pacientes con infecciones del torrente sanguíneo que viven con VIH (15). Las citopenias afectan la calidad de vida de las PVVIH. En el estudio de Breitbart et al., se observó que los pacientes con niveles bajos de hemoglobina presentaban en las encuestas "falta de energía" en la Memorial Symptom Assessment Scale y "fatiga persistente o frecuente" en el AIDS-specific Physical Symptom Checklist (32). La corrección de las citopenias ha demostrado un incremento en la calidad de vida de los pacientes. Aumentos en los niveles de hemoglobina se asocian con aumentos en la energía y condición física de los pacientes. Si bien la etiología de los trastornos hematológicos en las PVVIH es multifactorial, son los que contribuyen a la morbilidad y mortalidad, como lo son las enfermedades oportunistas, los que

más se necesitan estudiar para mejorar el pronóstico en estos pacientes. En este trabajo se plantea establecer la asociación entre las alteraciones hematológicas en PVVIH y las enfermedades oportunistas para determinar una pauta en el estudio de las mismas e implementar estrategias de prevención y tratamiento dirigidas a mejorar la calidad y esperanza de vida de los pacientes.

### **Planteamiento del problema**

Desde el comienzo de la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana, se observó que los pacientes infectados acudían con frecuencia con alteraciones hematológicas llamativas. Se observó que la incidencia de citopenias se correlaciona de forma directa con el grado de inmunosupresión del paciente.

El VIH puede infectar de forma directa la célula hematopoyética, perturbar el microambiente de la médula y causar disregulación inmune por aumento en la producción de citocinas, conduciendo a la hematopoyesis ineficaz. Además, las PVVIH con conteos bajos de CD4 son más propensos a infecciones oportunistas, las cuales pueden conducir a la disminución de líneas celulares por mecanismos de invasión directa a la médula o mecanismos indirectos.

Conociendo el origen multifactorial de las mismas, es necesario estudiar todas las causas, en particular aquellas que confieran mayor morbimortalidad como las infecciones oportunistas.

### **Pregunta de investigación:**

En personas que viven con VIH con alteraciones hematológicas que ingresan al servicio de medicina interna de CMNSXXI, ¿cuál es la frecuencia de enfermedades oportunistas?



## **Objetivo general**

En personas que viven con VIH con alteraciones hematológicas que ingresan al servicio de medicina interna de CMNSXXI: describir la frecuencia de enfermedades oportunistas.

## **Objetivos secundarios**

En personas que viven con VIH con alteraciones hematológicas que ingresan al servicio de medicina interna de CMNSXXI :

Definir el diagnóstico de anemia, trombocitopenia, leucopenia, y neutropenia.

Describir la frecuencia de anemia, trombocitopenia, leucopenia, y neutropenia.

Establecer la relación del diagnóstico de infecciones oportunistas con las citopenias.

## **Hipótesis**

Por tratarse de un estudio transversal y descriptivo, no amerita planteamiento de hipótesis.

## **Materiales y métodos:**

### **Población de estudio:**

Personas que viven con virus de inmunodeficiencia humana.

### **Lugar de realización**

Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### **Diseño del Estudio: Estudio Transversal**

- a) Por el control de la maniobra por el investigador: Observacional
- b) Por la obtención de la información: retrolectivo
- c) Por la medición del fenómeno en el tiempo: transversal
- d) Por la temporalidad: Retrospectivo
- e) Descriptivo.

### **Criterios de Inclusión y exclusión**

#### **Inclusión:**

Personas que viven con virus de inmunodeficiencia humana con alteraciones hematológicas ingresadas a cargo del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

#### **Exclusión**

Personas con antecedente de sangrado de tubo digestivo en un periodo menor a 3 meses.

Personas con diagnóstico de enfermedad renal crónica.

Personas con diagnóstico de neoplasias hematológicas.

### Descripción de las variables:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Anemia	Niveles de hemoglobina en hombres por debajo de 13 g/dL (11,0–12,9 g/dL = leve; 8,0– 10,9 g/dL moderado y < 8,0 g/dL = grave) y en mujeres por debajo de 12 g/dL (11,0– 11,9 g/ dL = leve, 8,0– 10,9 g/ dL = moderado y < 8,0 g/dL = grave).	Niveles de hemoglobina en hombres por debajo de 13 g/dL de sangre y en mujeres por debajo de 12 g/dL de sangre	Cuantitativa continua	gr/dL
Leucopenia	Recuento total de leucocitos < 4 × 10 <sup>3</sup> /μl.	Recuento total de leucocitos < 4 000 por microlitro de sangre	Cuantitativa continua	Leucocitos/microlitro
Neutropenia	Recuento absoluto de neutrófilos < 1000 células/μl.	Recuento total de neutrófilos <1000 células por microlitro de sangre	Cuantitativa continua	neutrófilos/microlitro
Trombocitopenia	Recuento total de plaquetas < 150 × 10 <sup>3</sup> /μl.	Recuento total de plaquetas <150 000 por microlitro de sangre	Cuantitativa continua	Plaquetas/microlitro
Pancitopenia	Presencia de anemia, trombocitopenia, y leucopenia.	Niveles de hemoglobina en hombres por debajo de 13 g/dL de sangre y en mujeres por debajo de 12 g/dL de	Cuantitativa dicotómica	Si/no

		sangre, recuento total de leucocitos < 4 000 por microlitro de sangre, y recuento total de plaquetas <150 000 por microlitro de sangre		
Volumen corpuscular medio	Tamaño promedio de eritrocitos. Se clasifican en normocíticos (MCV 80 -100 fL), microcíticos (MCV < 80 fL), macrocíticos (MCV > 100 fL),	VCM consignada en el expediente o en el sistema electrónico.	Cuantitativa continua	fL
Hemoglobina corpuscular media	Cantidad de hemoglobina en un glóbulo rojo promedio. Se clasifica en normocrómico (MCH ≥27 pg) e hipocrómico (MCH < 27 pg)	MCH consignada en el expediente o en el sistema electrónico.	Cuantitativa continua	pg/dl
Edad	Tiempo en años a partir del nacimiento	Tiempo en años a partir del nacimiento	Cuantitativa continua	Años
Carga viral de VIH	Cantidad de VIH en la sangre medida por prueba de reacción en cadena de la polimerasa	Carga viral consignada en el expediente o en el sistema electrónico.	Cuantitativa discreta	copias/ml
Conteo de linfocitos CD4+	Cantidad de linfocitos T CD4+ en sangre medidos mediante citometría de flujo	Número de CD4 consignados en el expediente o en el sistema electrónico.	Cuantitativa discreta	cel/mm <sup>3</sup>

<p>Estadio de infección por VIH según el CDC</p>	<p>Estadio 0: infección temprana por el VIH.  Estadio 1: conteo de CD4 &gt; 500 células/mm<sup>3</sup>, o un porcentaje &gt; 26 %, sin la presencia de un cuadro clínico definitorio de SIDA.  Estadio 2: conteo de CD4 &gt; 200 células/mm<sup>3</sup> y &lt; 500 células/mm<sup>3</sup>, o un porcentaje entre 14 y 25%, sin una condición clínica definitoria de SIDA.  Estadio 3: conteo de CD4 &lt; 200 células/mm<sup>3</sup>, o un porcentaje &lt; 14%, o la presencia de una enfermedad definitoria de SIDA.  Etapa desconocida: persona con confirmación de laboratorio de infección por VIH, pero sin información sobre el recuento o porcentaje de células CD4, y sin información sobre la presencia de</p>	<p>Estadio 0: infección temprana por el VIH, determinada por una prueba de VIH negativa 6 meses previo al diagnóstico.  Estadio 1: conteo de CD4 &gt; 500 células/mm<sup>3</sup>, o un porcentaje &gt; 26 %, sin la presencia de un cuadro clínico definitorio de SIDA.  Estadio 2: conteo de CD4 &gt; 200 células/mm<sup>3</sup> y &lt; 500 células/mm<sup>3</sup>, o un porcentaje entre 14 y 25%, sin una condición clínica definitoria de SIDA.  Estadio 3: conteo de CD4 &lt; 200 células/mm<sup>3</sup>, o un porcentaje &lt; 14%, o la presencia de una enfermedad definitoria de SIDA.  Etapa desconocida: persona con confirmación de laboratorio de infección por VIH,</p>	<p>Cuasi-cuantitativa</p>	<p>Estadio 0, estadio 1, estadio 2, estadio 3, etapa desconocida</p>

	condiciones clínicas que definen el SIDA.	pero sin información sobre el recuento o porcentaje de células CD4, y sin información sobre la presencia de condiciones clínicas que definen el SIDA.		
Estadio de infección por VIH según la OMS	<p>Estadio 1: asintomático, linfadenopatías generalizadas.</p> <p>Estadio 2: Pérdida de peso &lt;10 % del peso corporal, infecciones recurrentes del tracto respiratorio, infección por herpes, queilitis angular, úlcera oral recurrente, erupción papular pruriginosa, onicomycosis, dermatitis seborreica.</p> <p>Estadio 3: Pérdida de peso &gt; 10% del peso corporal, diarrea crónica inexplicable durante más de 1 mes, fiebre persistente inexplicable, candidiasis oral persistente, leucoplasia vellosa oral, tuberculosis pulmonar,</p>	<p>Estadio 1: asintomático, linfadenopatías generalizadas.</p> <p>Estadio 2: Pérdida de peso &lt;10 % del peso corporal, infecciones recurrentes del tracto respiratorio, infección por herpes, queilitis angular, úlcera oral recurrente, erupción papular pruriginosa, onicomycosis, dermatitis seborreica.</p> <p>Estadio 3: Pérdida de peso &gt; 10% del peso corporal, diarrea crónica inexplicable durante más de 1 mes, fiebre persistente inexplicable, candidiasis oral persistente, leucoplasia vellosa</p>	Cuasi-cuantitativa	Estadio 1, estadio 2, estadio 3, estadio 4

	<p>infecciones bacterianas graves, gingivitis  periodontitis ulcerosa necrosante aguda,  Anemia, neutroenia, o trombocitopenia inexplicable  Estadio 4: síndrome de desgaste, Neumonía por Pneumocystis jirovecii, neumonía bacteriana grave recurrente, infección crónica por herpes simple, candidiasis esofágica, tuberculosis extrapulmonar, sarcoma de Kaposi, infección por citomegalovirus, toxoplasmosis del sistema nervioso central, encefalopatía por VIH, criptococosis extrapulmonar, infección micobacteriana no tuberculosa diseminada, leucoencefalopatía multifocal progresiva, criptosporidiosis crónica, isosporiasis crónica, micosis</p>	<p>oral, tuberculosis pulmonar, infecciones bacterianas graves, gingivitis  periodontitis ulcerosa necrosante aguda,  Anemia, neutroenia, o trombocitopenia inexplicable  Estadio 4: síndrome de desgaste, Neumonía por Pneumocystis jirovecii, neumonía bacteriana grave recurrente, infección crónica por herpes simple, candidiasis esofágica, tuberculosis extrapulmonar, sarcoma de Kaposi, infección por citomegalovirus, toxoplasmosis del sistema nervioso central, encefalopatía por VIH, criptococosis extrapulmonar, infección micobacteriana no tuberculosa diseminada, leucoencefalopatía</p>		
--	---	--	--	--

	diseminada, linfoma de SNC o de células B no Hodgkin, nefropatía o miocardiopatía sintomática asociada al VIH, septicemia recurrente, carcinoma cervicouterino invasivo, leishmaniasis diseminada atípica.	multifocal progresiva, criptosporidiosis crónica, isosporiasis crónica, micosis diseminada, linfoma de SNC o de células B no Hodgkin, nefropatía o miocardiopatía sintomática asociada al VIH, septicemia recurrente, carcinoma cervicouterino invasivo, leishmaniasis diseminada atípica		
Inicio de tratamiento antirretroviral	La prescripción de dos inhibidores nucleosidos de la transcriptasa inversa (NRTI) y un inhibidor de la integrasa (II), u otro esquema de terapia antirretroviral (TAR) avalado por las guías nacionales o internacionales	Fecha en la que se inició administración de tratamiento con dos inhibidores nucleosidos de la transcriptasa inversa (NRTI) y un inhibidor de la integrasa (II), u otro esquema de terapia antirretroviral avalado por las guías nacionales o internacionales	Cualitativa	Si/No
Uso de profilaxis contra infecciones oportunistas	La prescripción de antibióticos o antifúngicos con el fin de prevenir infecciones	Administración de tratamiento profiláctico con trimetoprim-sulfametoxazol o	Cualitativa dicotómica	Si/No

	oportunistas en pacientes con conteo de CD4+ bajo.	fluconazol en PVVIH con conteo de CD4+ bajo.		
Sangrado de tubo digestivo	Pérdida de sangre por el tubo digestivo.	Estudio endoscópico con evidencia de sangrado por tubo digestivo o antecedente de diagnóstico previo referido por el paciente en los últimos 3 meses.	Cualitativa dicotómica	Si/no
Neoplasia hematológica	Grupo de enfermedades que provienen de la expansión clonal de células hematopoyéticas, con diagnóstico definitivo por evidencia histopatológica.	Paciente con cuadro clínico y diagnóstico establecido por el servicio de hematología o con evidencia histopatológica.	Cualitativa dicotómica	Si/no
Enfermedad renal crónica	Disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG) por debajo de 60 ml/min acompañada por anomalías estructurales o funcionales presentes por más de tres meses	Disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG) por debajo de 60 ml/min acompañada por anomalías estructurales o funcionales presentes por más de tres meses o antecedente de diagnóstico previo referido por el paciente.	Cualitativa dicotómica	Si/no



<p>Enfermedad por citomegalovirus</p>	<p>Carga viral de CMV elevada determinada por prueba de reacción en cadena de la polimerasa en un paciente con datos clínicos de enfermedad por citomegalovirus, o identificación de inclusiones de CMV o tinción inmunohistoquímica específica de CMV positiva en histopatología.</p>	<p>Retinitis diagnosticada por oftalmólogo experto o carga viral de CMV elevada determinada por prueba de reacción en cadena de la polimerasa en un paciente con datos clínicos de enfermedad por citomegalovirus, o evidencia histopatológica de citomegalovirus.</p>	<p>Cualitativa dicotómica</p>	<p>Si/no</p>
<p>Tuberculosis pulmonar</p>	<p>Es una infección pulmonar causada por una bacteria ácido alcohol resistente, <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, que infecta sistema respiratorio y se disemina principalmente en sujetos inmunocomprometidos. El diagnóstico definitivo se realiza por cuadro clínico sugestivo más BAAR, GeneXpert, o cultivo para <i>Mycobacterium</i></p>	<p>Paciente con cuadro clínico sugestivo más BAAR, GeneXpert, o cultivo para <i>Mycobacterium tuberculosis</i> en muestra de lavado broncoalveolar o esputo positivo</p>	<p>Cualitativa dicotómica</p>	<p>Si/no</p>

	<i>tuberculosis</i> en muestra de lavado broncoalveolar o esputo positivo			
Tuberculosis extrapulmonar	<p>Infección extrapulmonar causada por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> principalmente en sujetos inmunocomprometidos. El diagnóstico definitivo se realiza por cuadro clínico sugestivo más BAAR, GeneXpert, o cultivo para <i>Mycobacterium tuberculosis</i> positivo en muestra de órgano afectado o niveles de ADA diagnósticos para órgano afectado.</p>	<p>Paciente con cuadro clínico sugestivo más BAAR, GeneXpert, o cultivo para <i>Mycobacterium tuberculosis</i> en muestra de líquido o tejido positivo, o niveles de adenosín deaminasa en rangos diagnósticos de tuberculosis para muestra correspondiente.</p>	<p>Cualitativa dicotómica</p>	<p>Si/no</p>
Criptococosis meníngea	<p>Meningitis fúngica por <i>Cryptococcus</i> spp. El diagnóstico definitivo se establece en un paciente con cuadro clínico sugerente y visualización de <i>Cryptococcus</i> spp. con tinción de tinta china en líquido cefalorraquídeo, antígeno para</p>	<p>Paciente con cuadro clínico sugerente y visualización de <i>Cryptococcus</i> spp. con tinción de tinta china en líquido cefalorraquídeo, antígeno para <i>Cryptococcus</i> spp. positivo, cultivo con</p>	<p>Cualitativa dicotómica</p>	<p>Si/no</p>

	<i>Cryptococcus spp.</i> positivo, cultivo con crecimiento de <i>Cryptococcus spp.</i>	crecimiento de <i>Cryptococcus spp.</i>		
Histoplasmosis	Infección causada por el hongo dimórfico <i>Histoplasma capsulatum</i> que infecta a sistema respiratorio y se disemina principalmente en sujetos inmunocomprometidos. El diagnóstico definitivo se realiza con antígeno urinario, antígeno en lavado broncoalveolar o cultivo.	Paciente que presenta cuadro clínico sugestivo más: Antígeno urinario o en lavado broncoalveolar positivo o cultivo positivo para <i>Histoplasma spp.</i>	Cualitativa dicotómica	Si/no
Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Es una infección fúngica por <i>Pneumocystis jirovecii</i> que infecta sistema respiratorio, principalmente en sujetos inmunocomprometidos, el diagnóstico definitivo se realiza: al detectar organismos en tejido, líquido de lavado broncoalveolar (LBA) o	Neumonía bilateral perihiliar que en un paciente con conteo CD4 menor a 200 células/mm y valoración por el servicio de infectología que sugiera dicho diagnóstico.	Cualitativa dicotómica	Si/no

	muestras de esputo inducido.			
Sífilis	Es una infección causada por <i>Treponema pallidum</i> con afectación local o sistémica que se diagnostica mediante la visualización directa <i>Treponema</i> en las lesiones, TT inmunoensayo EIA o CIA, o VDRL positivo.	Paciente con cuadro clínico sugerente y VDRL positivo.	Cualitativa dicotómica	Si/no
Toxoplasmosis	Es una infección causada por <i>Toxoplasma gondii</i> que afecta principalmente SNC. El diagnóstico se realiza por el contexto clínico del paciente, hallazgos radiográficos y mediante la determinación de IgM e IgG contra <i>Toxoplasma</i> , o PCR.	Paciente con cuadro clínico sugerente con hallazgo de lesión en anillo en tomografía o resonancia de encéfalo que muestra mejoría tras tratamiento con trimetoprim/sulfametoxazol, o diagnóstico establecido por el servicio de infectología.	Cualitativa dicotómica	Si/no
Sarcoma de Kaposi	Trastorno angioproliferativo que requiere infección con el virus del herpes humano 8 (HHV-8) en sujetos inmunocomprometidos.	Evidencia histopatológica correspondiente con Sarcoma de Kaposi o diagnóstico establecido por el servicio de	Cualitativa dicotómica	Si/no

	El diagnóstico definitivo se establece mediante la biopsia de las lesiones y detección por PCR de HHV-8.	infectología o dermatología.		
Linfoma SNC	Subtipo de linfoma no Hodgkin (LNH) restringido al cerebro, la médula espinal, el líquido cefalorraquídeo (LCR) y/o los ojos. El diagnóstico definitivo se establece mediante confirmación histopatológica.	Paciente con cuadro clínico sugerente y confirmación histopatológica o diagnóstico por el servicio de hematología.	Cualitativa dicotómica	Si/no

### Universo de trabajo:

Incluye a todas las personas que viven con virus de inmunodeficiencia humana.

### Descripción general del estudio

Se realizará un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo en un hospital de tercer nivel en el que se utilizará una base de datos de personas que viven con VIH ingresadas al servicio de Medicina Interna entre el 1 de enero de 2017 hasta el 31 de diciembre de 2022. Se recabarán los siguientes datos: hemoglobina, volumen corpuscular medio, plaquetas, leucocitos, neutrófilos, infecciones oportunistas, carga viral de ARN VIH, tratamiento antirretroviral, tratamiento con fármacos como profilaxis de infecciones oportunistas. Se describirá la frecuencia del diagnóstico de anemia, trombocitopenia, neutropenia, leucopenia y pancitopenia y en ese universo de pacientes, la frecuencia del diagnóstico de enfermedades oportunistas como: citomegalovirus, tuberculosis, histoplasmosis, neumocistosis, criptococosis, toxoplasmosis. Se excluirán del estudio pacientes con antecedente de diagnóstico de sangrado de tubo digestivo en un periodo menor o igual a 3 meses, enfermedad renal crónica y neoplasias hematológicas por ser posibles factores confusores.

## **Análisis estadístico**

Posterior a recabar los datos se realizará un análisis descriptivo. En el caso de las variables cualitativas se expresarán en frecuencias absolutas y porcentajes, y en el caso de las variables cuantitativas se expresarán en su medida de tendencia central y de dispersión, acorde a la forma de distribución de los datos. Los resultados se mostrarán en forma de tablas y gráficos. Se usará el programa SPSS versión 25.

## **Implicaciones éticas**

Este protocolo ha sido diseñado con base en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón en octubre 1975; 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia en octubre de 1983; 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en septiembre de 1989; 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de clarificación del párrafo 29, agregada por la asamblea general de la AMM Washington 2002, nota de clarificación del párrafo 30, agregada por la asamblea general de la AMM, Tokio 2004.

Se apega a las normas establecidas en el Instructivo de Investigación Médica del I.M.S.S, contenidas en el Manual de Organización de la Dirección de Prestaciones Médicas y Coordinación de Investigación Médica de 1996.

**Riesgo de la investigación:** Se trata de un protocolo de diseño transversal, en el que se analizará de forma retrospectiva los resultados de estudios de laboratorio tomados durante la hospitalización de los pacientes, por lo que se considera que será un estudio sin riesgo para los individuos incluidos de acuerdo a la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud en seres humanos, título V y VI, publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 6 de enero de 1987.

**Contribuciones y potenciales beneficios:** Los resultados del estudio podrán servir como referente para el abordaje de enfermedades oportunistas en personas que viven con VIH con alteraciones hematológicas en México. No conlleva un beneficio para los pacientes involucrados en el estudio.

**Confidencialidad:** Se garantiza a los participantes que se mantendrá confidencialidad de la información personal en conformidad con el Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud. Medidas para mantener la confidencialidad de la información:

- 1) Las hojas de recolección de datos serán identificadas solo con las iniciales de cada participante y quedarán bajo el resguardo de los investigadores. No se utilizarán datos que puedan usarse para identificar o localizar a las personas.
- 2) La base de datos de la información recolectada no almacenará nombres ni datos de identificación personal, y será accesible únicamente para los investigadores.

**Consentimiento informado:** El presente estudio es descriptivo, el riesgo para los sujetos nulo, y es retrospectivo, por lo que la obtención del consentimiento informado lo haría impracticable. Se realiza solicitud de exención de carta de consentimiento informado por los motivos descritos. Se garantizará la confidencialidad de los datos de carácter personal.

## **Recursos e Infraestructura**

### **Recursos humanos:**

#### **Tutor de la Investigación: 1**

- Revisión de la metodología de la investigación
- Supervisión de los métodos de obtención de datos, análisis estadístico y presentación de los resultados.

#### **Alumno de especialidad: 1**

- Búsqueda exhaustiva de la información disponible acerca del tema a investigar.
- Elaboración de protocolo
- Elaboración de la base de datos.
- Análisis estadístico.
- Elaboración de tesis.

**Financiamiento:** No requiere financiamiento adicional.

### **Tiempo para realizarse el estudio**

El presente proyecto se desarrollará a partir de noviembre de 2022, al iniciar la escritura de este, hasta la recolección de toda información necesaria, acreditación por los comités locales de investigación y aprobación por la plataforma Sirelcis.

## Resultados

En el periodo comprendido del 1ro de enero de 2017 al 1ro de marzo de 2023 se reunieron 189 pacientes, de los cuales se excluyeron 8 por contar con diagnóstico de enfermedad renal crónica, 8 por presentar hemorragia de tubo digestivo, 2 por diagnóstico previo de neoplasia hematológica y 6 pacientes por no contar con expediente clínico o por falta de datos necesarios, por lo tanto, se realizó el análisis de 165 pacientes de quienes se presentan los siguientes resultados.

Acercas de los datos demográficos de la población, de los 165 pacientes de la población final, 147 (89.1%) fueron hombres y 18 (10.9%) fueron mujeres (Fig. 1). El rango de edad fue de 20 años a 73 años con una media de 37.68 años y una DE2 11.10 al momento de su ingreso (Fig. 2).

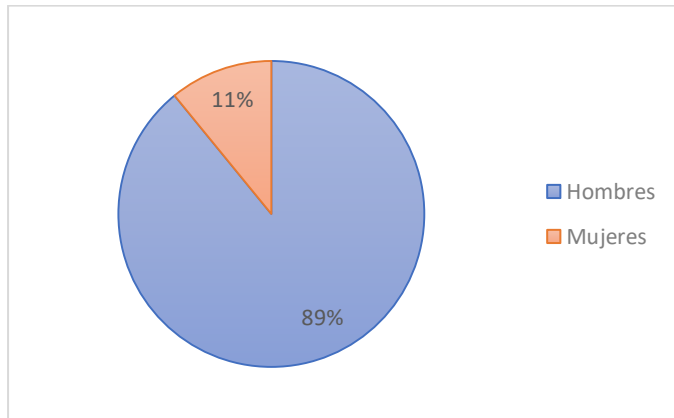


Fig. 1 Distribución por sexo de los pacientes

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. estándar
Edad del paciente	165	20	73	37.68	11.102
N válido (por lista)	165				

Fig. 2 Estadística descriptiva por edad de los pacientes

En cuanto a el estadio de la enfermedad, 15 (9.1%) se clasificaron como estadio 1 del CDC, 23 (13.9%) estadio 2, y 125 (75.8%) estadio 3. En cuanto a la clasificación de la OMS, 2 pacientes (1.2%) se clasificaron en estadio 1, 23 (13.9%) en estadio 2, 12 (7.3%) en estadio 3 y 126 pacientes (76.4%) en estadio 4.



Un total de 97 (58.8%) pacientes presentaron una carga viral indetectable. En cuanto a el conteo de linfocitos CD4+, 109 (66%) pacientes presentaron un conteo de CD4<200 cel/mm3, mientras que 84 (50%) pacientes presentaron un conteo de CD4<100 cel/mm3.

Un total de 115 pacientes (69.7%) se encontraban bajo tratamiento profiláctico con TMP-SMX.

### Frecuencia de citopenias

De los 165 pacientes, 92 (55.8%) pacientes presentaron anemia, de los cuales 44 (26.7%) presentaron anemia leve, 25 (15.2%) anemia moderada y 23 (13.9%) anemia severa (Fig. 3).

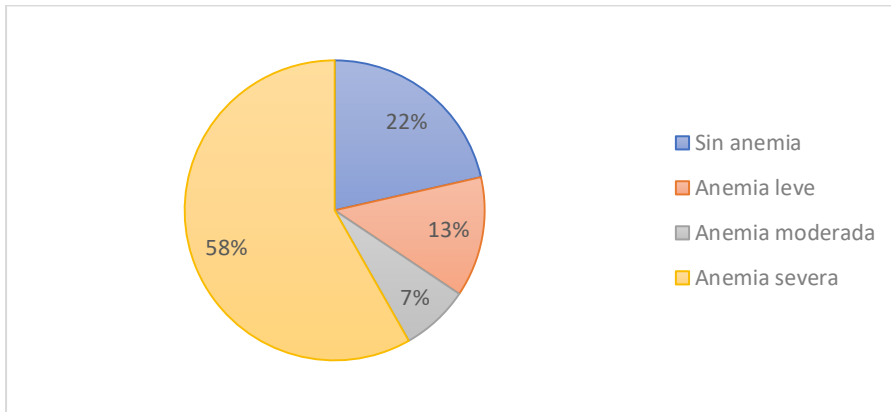


Fig. 3 Frecuencia de anemia en PVVH

De estos, 71 (43%) presentó anemia normocítica, 14 (8.5%) anemia microcítica, y 8 (4.8%) anemia macrocítica. En cuanto a la hemoglobina corpuscular media, 65 (39.4%) presentaron anemia normocrómica y 26 (15.8%) anemia hipocrómica.

Del total de pacientes, 29 (17.6%) presentaron leucopenia, y 8 (4.8%) presentaron neutropenia (Fig. 4).

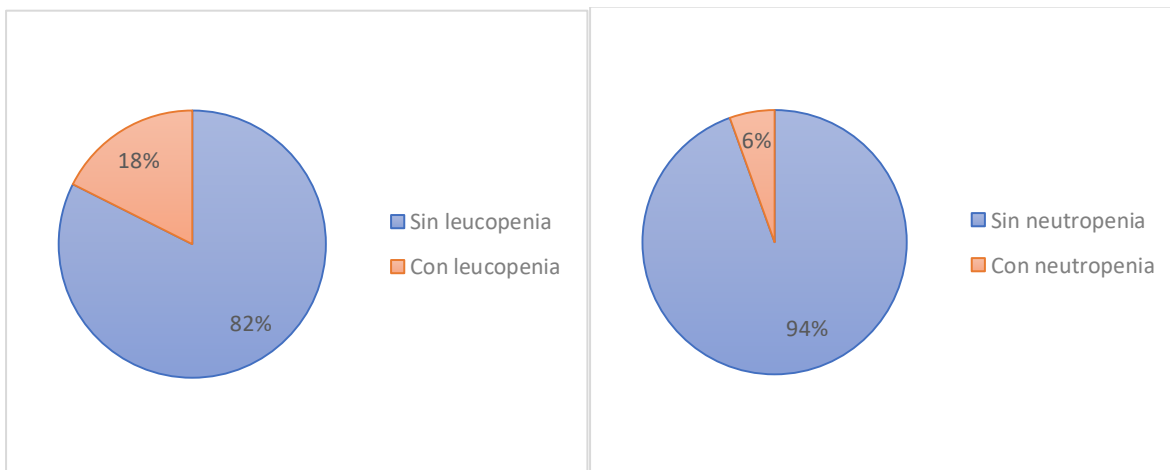


Fig. 4. Frecuencia de leucopenia y neutropenia en PVVH

El 21.2% de los pacientes presentó trombocitopenia, con un total de 35 pacientes con cifras de plaquetas por debajo de 150,000 (Fig. 5).

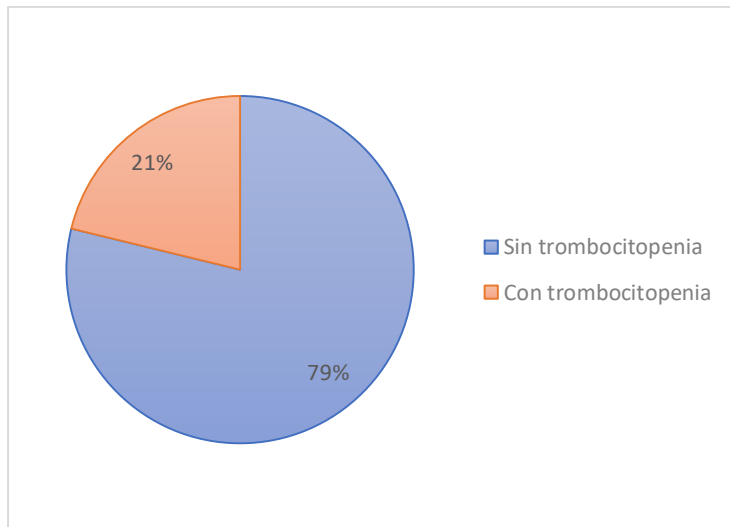


Fig. 5. Frecuencia de trombocitopenia en PVIH

Un total de 9 (5.5%) pacientes presentó pancitopenia (Fig. 6).

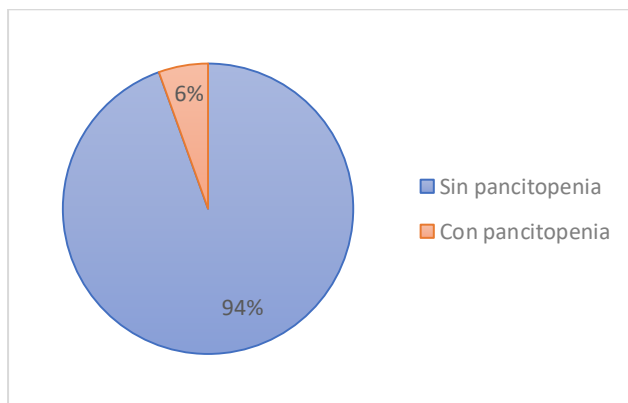


Fig. 6. Frecuencia de pancitopenia en PVIH

Por sexo, la frecuencia de anemia en los hombres fue de 82 (45.8%), la frecuencia de leucopenia de 25 (17%), de neutropenia 7 (4.8%), de trombocitopenia 34 (23.1%) y de pancitopenia 8 (5.4%). En el grupo de las mujeres viviendo con VIH se determinó una frecuencia de anemia de 10 (55.6%), leucopenia de 4 (22.2%), trombocitopenia 1 (5.6%), neutropenia 1 (5.6%) y pancitopenia 1 (5.6%).

Frecuencia de enfermedades oportunistas en PVIH con citopenias

Del total de 92 pacientes con anemia la frecuencia de enfermedades oportunistas fue de 12 (13%) pacientes con CMV, 11 (12%) con tuberculosis pulmonar, 20 (21.7%) con tuberculosis extrapulmonar, 4 (4.3%) con criptococosis, 8 (8.7%) con histoplasmosis, 13 (14.1%) con neumocistosis, 11 (12%) con sífilis, 9 (9.8%) con toxoplasmosis, 16 (17.4%) con sarcoma de Kaposi, y 2 (2.2%) con linfoma de SNC (Fig. 7).

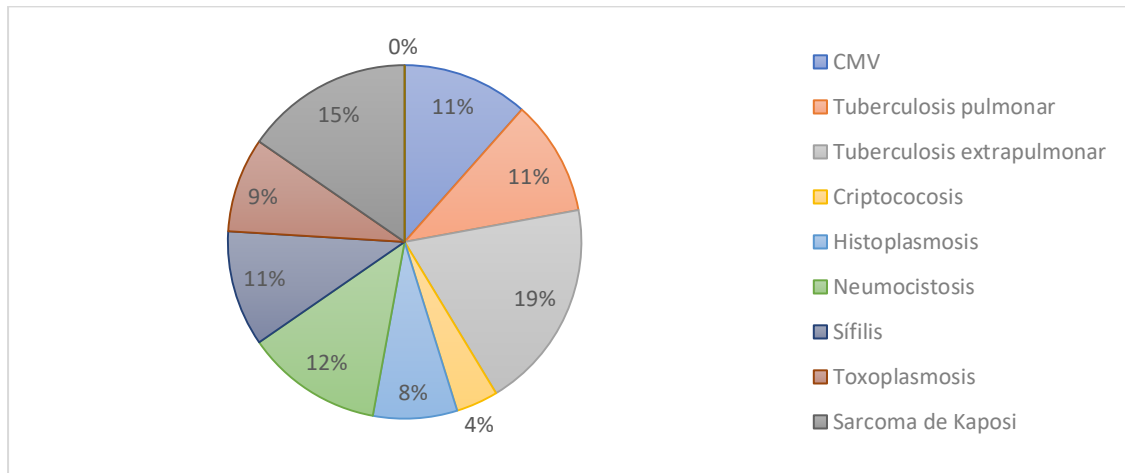


Fig. 7. Frecuencia de enfermedades oportunistas en PVVIH con anemia

De los 29 pacientes con leucopenia, 1 (3.4%) presentó enfermedad por CMV, 5 (17.2%) tuberculosis pulmonar, 9 (31%) tuberculosis extrapulmonar, 5 (17.2%) criptococosis, 5 (17.2%) histoplasmosis, 4 (13.8%) neumocistosis, 3 (10.3%) sífilis, 6 (20.7%) toxoplasmosis, 4 (13.8%) sarcoma de Kaposi, 1 (3.4%) linfoma de SNC (Fig. 8).

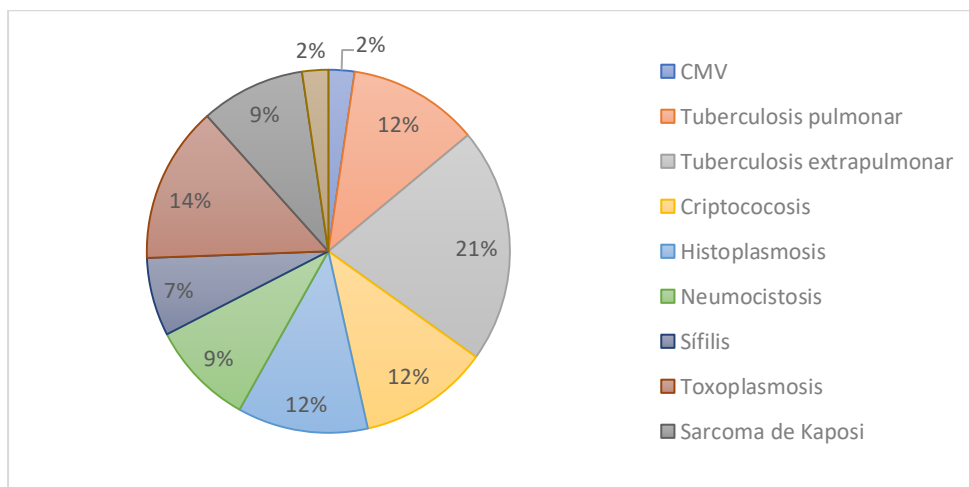


Fig. 8. Frecuencia de enfermedades oportunistas en PVVIH con leucopenia

De los 35 pacientes con trombocitopenia, 1 (2.9%) se diagnosticó con CMV, 4 (11.4%) con tuberculosis pulmonar, 4 (11.4%) con tuberculosis extrapulmonar, 2 (5.7%) con criptococosis, 5 (14.3%) con histoplasmosis, 8 (22.9%) con neumocistosis, 2 (5.7%) con sífilis, 5 (14.3%) con toxoplasmosis, 8 (22.9%) con sarcoma de Kaposi, 0 (0%) con linfoma de SNC (Fig. 9).

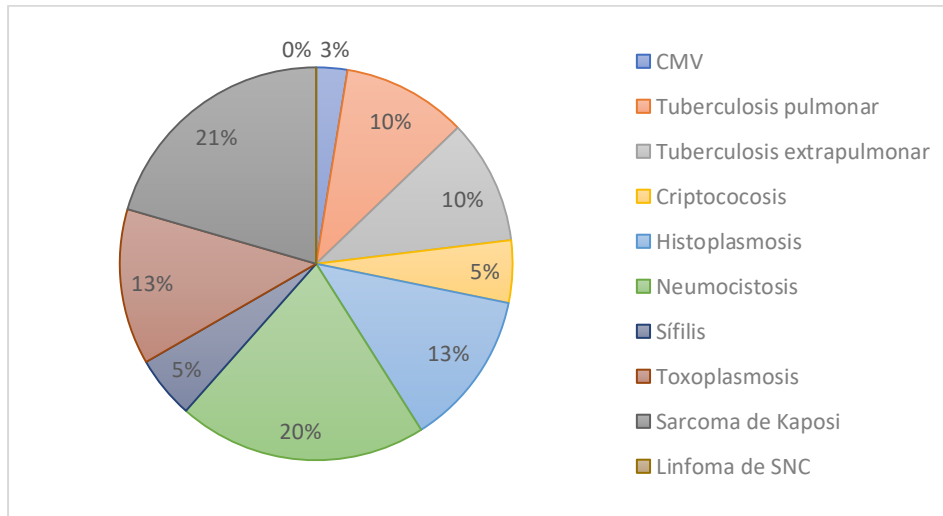


Fig. 9. Frecuencia de enfermedades oportunistas en PVVIH con trombocitopenia

Del total de pacientes con pancitopenia, se diagnosticó 1 (11.1%) paciente con tuberculosis pulmonar, 1 (11.1%) paciente con tuberculosis extrapulmonar, 1 (11.1%) paciente con criptococosis, 2 (22.2%) pacientes con histoplasmosis, 2 (22.2%) con neumocistosis, 1 (11.1%) con toxoplasmosis, 3 (33.3%) con sarcoma de Kaposi, 1 (11.1%) con enfermedad por CMV, y ningún paciente con sífilis ni linfoma SNC.

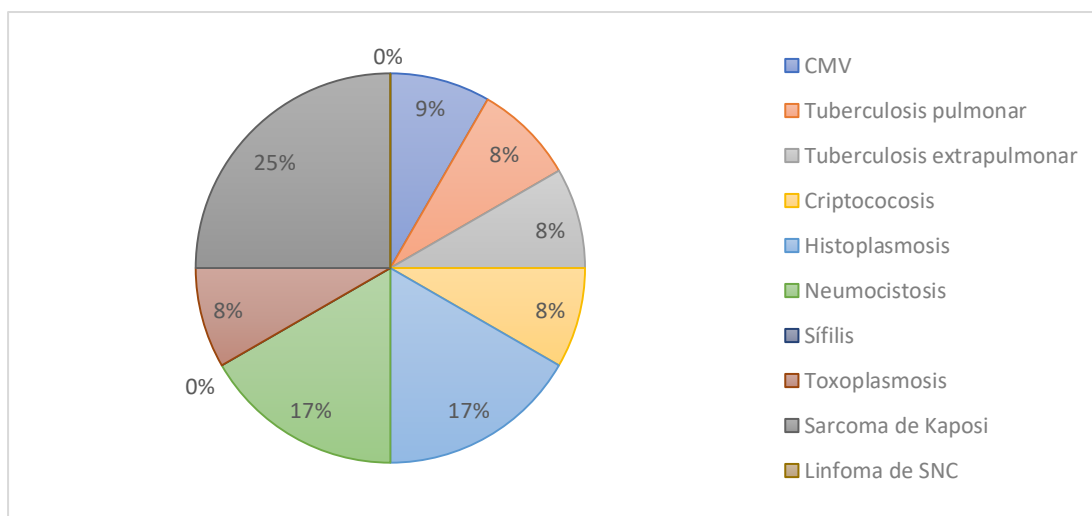


Fig. 10. Frecuencia de enfermedades oportunistas en PVVIH con pancitopenia

## Discusión

En relación a la frecuencia de citopenias en personas que viven con VIH, en nuestra población el 55.8% de los pacientes presentaron anemia, similar a otras cohortes reportadas (21). Se estima que la frecuencia sea ligeramente más alta que en otras cohortes debido al estadio avanzado de la enfermedad en el cual se ingresaron a nuestro centro la mayoría de los pacientes estudiados. Del total de pacientes, 75.8% se clasificaron en estadio 3 del CDC y 76.4% en estadio 4 de la OMS. Se observó una frecuencia de anemia similar entre hombres (45.8%) y mujeres (55.6%), contrario a la mayoría de los estudios en los cuales la frecuencia suele ser mayor en mujeres. Los pacientes presentaron con mayor frecuencia anemia leve, con resultados semejantes a estudios ya reportados. Similar a los resultados publicados en otras cohortes, el patrón más frecuente fue normocítico (21).

Del total de PVVIH con anemia, la enfermedad oportunista más frecuente fue la tuberculosis extrapulmonar con 19% de los pacientes cursando con este diagnóstico, seguido por neumocistosis en un 12% y tuberculosis pulmonar, sífilis y CMV (11%). Estos resultados pudiesen explicarse por el estadio avanzado de la enfermedad en el cual se presentan en estos pacientes, y respaldan el origen multifactorial de la anemia en estos pacientes, siendo ocasionada no sólo por una única enfermedad oportunista. Cabe destacar que en nuestro centro no se cuenta con métodos diagnósticos para otras enfermedades oportunistas que con frecuencia son causa de anemia, como Parvovirus B19.

La frecuencia de leucopenia en nuestra población fue de 29 (17.6%), y 8 (4.8%) presentaron neutropenia, esta frecuencia es menor de la esperada, tomando como referencia otros estudios en los que se estiman frecuencias de 31-79% (14). Esto pudiese explicarse por el carácter transversal de nuestro análisis, ya que en estudios previos se determina la presentación de neutropenia en el seguimiento de PVVIH, indicando que posiblemente nuestros pacientes pudiesen haberla presentado en algún punto del curso de la enfermedad.

La enfermedad oportunista que se presentó con mayor frecuencia en PVVIH con leucopenia fue la tuberculosis extrapulmonar (31%), esto concuerda con estudios previos reportados (14), por la posibilidad de infiltrar médula ósea. La infección por hongos oportunistas, también se ha implicado en la infiltración de la médula ósea y la mielosupresión en PVVIH, lo cual se observa reflejado en la incidencia en nuestra población, en la cual se diagnosticó histoplasmosis y criptococosis en 17.2% de los pacientes. La infección por *Pneumocystis jirovecii* puede

ocasionar falla medular, y se diagnosticó en 13.8% de los pacientes analizados. La enfermedad por CMV afecta con frecuencia las células hematopoyéticas progenitoras y las células del estroma de la médula ósea conduciendo a neutropenia, sin embargo tan sólo se diagnosticó en 1 paciente, esto pudiese explicarse nuevamente por la determinación única de cifras de leucocitos que se utilizó para el análisis de los pacientes. 6 pacientes presentaron toxoplasmosis, correspondiente con estudios previos, ya que *Toxoplasma gondii* es un parásito capaz de infiltrar médula ósea, explicando la neutropenia (14).

35 pacientes presentaron trombocitopenia, representando el 21.2% del total, esto representa una frecuencia esperada, basándonos en revisiones previas que reportan una frecuencia entre 10-50% (6).

Los mecanismos de trombocitopenia en PVVIH son diversos, lo cual explica la frecuencia variable de infecciones oportunistas asociadas en estos pacientes. Los mecanismos pueden ser primarios o secundarios (9). Las infecciones oportunistas pudiesen ocasionar de manera directa trombocitopenia, sin embargo la asociación no es siempre directa y no se puede establecer la causalidad únicamente con la correlación. La enfermedad oportunista más frecuente en los pacientes con trombocitopenia en nuestra población fue el sarcoma de Kaposi y la neumocistosis, con 8 pacientes (22.9%), esto pudiese explicarse por infiltración de la médula ósea, o bien por otros mecanismos descritos como trombocitopenia inmune primaria. En el caso de los pacientes con infección por *Pneumocystis jirovecii*, la trombocitopenia pudiese explicarse también por el tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol. Las infecciones fúngicas en pacientes inmunocomprometidos suelen infiltrar la médula ósea, lo cual pudiese explicar la trombocitopenia en 5 pacientes (14.3%) de nuestra población. Otras infecciones oportunistas son capaces de infiltrar la médulas ósea, como la infección por *Toxoplasma gondii*, diagnosticada en 5 pacientes con trombocitopenia, la tuberculosis extrapulmonar, diagnosticada en 4 pacientes de la población, la criptococosis, diagnosticada en 2 pacientes, y la infección por citomegalovirus, presente en 1 paciente con trombocitopenia. Se diagnosticó tuberculosis pulmonar en 4 pacientes y sífilis en 2 pacientes con trombocitopenia, este hallazgo no es frecuente y es más probable que la trombocitopenia en estos pacientes fuese debida a otras causas.

La frecuencia de pancitopenia en PVVIH en nuestra población fue de 9 (5.5%) pacientes, lo cual corresponde con estudios previos en los que se ha reportado de 0-1%, siendo poco frecuente (16, 20).

La infiltración de la médula ósea por infecciones oportunistas puede ser una causa de pancitopenia en PVVIH, en el caso de nuestra población, en los pacientes con pancitopenia se diagnosticaron infecciones oportunistas que la pudiesen haber condicionado como 1 paciente con tuberculosis extrapulmonar, 1 con toxoplasmosis, 2 con histoplasmosis, 1 con criptococosis, 2 con neumocistosis, 3 con sarcoma de Kaposi y 1 con enfermedad con CMV. Si bien este es un posible mecanismo, cabe destacar que la mayoría de los pacientes de nuestra población presentaban un estadio de la enfermedad avanzada, por lo que los mecanismos citotóxicos directos de la infección por VIH pudiesen también condicionar la disminución de las líneas celulares.

### **Conclusiones**

En nuestra población la citopenia más frecuente fue la anemia, seguida por la trombocitopenia y por último la leucopenia. La frecuencia de pancitopenia fue baja, y se encontró una frecuencia más elevada de enfermedades oportunistas infiltrantes de médula ósea. Se diagnosticó con mayor frecuencia histoplasmosis y criptococosis en pacientes con pancitopenia, sarcoma de Kaposi y neumocistosis en pacientes con trombocitopenia, y tuberculosis extrapulmonar en pacientes con leucopenia y en pacientes con anemia. Al tratarse de un centro de referencia de tercer nivel, la mayoría de los pacientes se presentaron con estadios de la enfermedad avanzada, aumentando las variables que pudiesen ocasionar las citopenias y demostrando el origen multifactorial de las mismas.

**Cronograma de actividades.**

<b>Actividad / Mes</b>	<b>Nov 2022</b>	<b>Dic 2022</b>	<b>Enero 2023</b>	<b>Feb 2023</b>	<b>Mar 2023</b>	<b>Abr 2023</b>	<b>Jun 2023</b>	<b>Agos 2023</b>
<b>Identificar el problema a estudiar</b>	X							
<b>Búsqueda de la información</b>	X	X						
<b>Elaboración del protocolo</b>	X	X	X					
<b>Presentación al Comité de Investigación</b>			X	X				
<b>Recolección de la información</b>			X	X	X			
<b>Análisis de la información</b>					X	X	X	
<b>Presentación final</b>								X
<b>Envío</b>								X



## Bibliografía

1. WHO. HIV/AIDS [Internet]. www.who.int. 2021. Disponible en: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids>
2. Deeks S. G., Overbaugh J., Phillips A., Buchbinder S. HIV infection. Nature reviews Disease primers, 2015, 1(1), 1-22
3. WHO CASE DEFINITIONS OF HIV FOR SURVEILLANCE AND REVISED CLINICAL STAGING AND IMMUNOLOGICAL CLASSIFICATION OF HIV-RELATED DISEASE IN ADULTS AND CHILDREN HIV/AIDS Programme [Internet]. Disponible: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43699/9789241595629\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43699/9789241595629_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
4. Sistema de vigilancia epidemiológica de VIH. Informe histórico de VIH 1er trimestre 2022 [Internet]. Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/749135/InformeHistoricoVIH\\_DVEET\\_1erTRIMESTRE2022\\_F.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/749135/InformeHistoricoVIH_DVEET_1erTRIMESTRE2022_F.pdf)
5. Vishnu P., Aboulaia D. M. Haematological manifestations of human immune deficiency virus infection. British journal of haematology, 2015, 171(5), 695-709
6. Sebastian N.T., Collins K.L. Targeting HIV latency: resting memory T cells, hematopoietic progenitor cells and future directions. Expert Review of Anti-Infective Therapy. 2014, 12, 1187–1201.
7. Passos AM, Treitinger A, Spada C. An overview of the mechanisms of HIV-related thrombocytopenia. *Acta haematologica*. 2010, 124(1), 13-18
8. Redig AJ, Berliner N. Pathogenesis and clinical implications of HIV-related anemia in 2013. Hematology [Internet]. 2013 Dec 6 [cited 2021 Jan 24];2013(1):377–81. Available from: <https://ashpublications.org/hematology/article/2013/1/377/20762/Pathogenesis-and-clinical-implications-of-HIV>
9. Opie J. Haematological complications of HIV Infection. South African Medical Journal. 2012 Mar 2;102(6):465.
10. Evans RH, Scadden DT. Haematological aspects of HIV infection. Baillieres Best Pract Res Clin Haematol. 2000 Jun;13(2):215-30.
11. Forna F, Moore D, Mermin J, Brooks JT, Were W, Buchacz K, et al. Hematologic Changes Associated With Zidovudine Following Single-Drug Substitution From Stavudine in a Home-Based AIDS Care Program in Rural Uganda. Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care. 2009 Mar;8(2):128–38.

12. Koduri PR. Parvovirus B19-Related Anemia in HIV-Infected Patients. *AIDS Patient Care and STDs*. 2000 Jan;14(1):7–11.
13. Garzia M, Damiano F, Melioli G, Di Mario A, D'Onofrio G, Zini G. Morphological Diagnosis by Bone Marrow Aspirate of Toxoplasmosis Infection in an HIV-Positive Patient. *Laboratory Hematology*. 2007 Mar 1;13(1):27–9.
14. Wain J, Pham VB, Ha V, Nguyen NM, To SD, Walsh AL, Parry CM, Hasserjian RP, HoHo VA, Tran TH, Farrar J, White NJ, Day NP. Quantitation of bacteria in bone marrow from patients with typhoid fever: relationship between counts and clinical features. *J Clin Microbiol*. 2001 Apr;39(4):1571-6.
15. Shi X, Sims MD, Hanna MM, Xie M, Gulick PG, Zheng YH, Basson MD, Zhang P. Neutropenia during HIV infection: adverse consequences and remedies. *Int Rev Immunol*. 2014 Nov-Dec;33(6):511-36.
16. Kyeyune R, Saathoff E, Ezeamama AE, Löscher T, Fawzi W, Guwatudde D. Prevalence and correlates of cytopenias in HIV-infected adults initiating highly active antiretroviral therapy in Uganda. *BMC Infect Dis*. 2014 Sep 10;14:496.
17. Gebreweld A, Fiseha T, Girma N, Haileslasie H, Gebretsadik D. Prevalence of cytopenia and its associated factors among HIV infected adults on highly active antiretroviral therapy at Mehal Meda Hospital, North Shewa Zone, Ethiopia. *PLoS One*. 2020 Sep 15;15(9):e0239215.
18. Mocroft A, Kirk O, Barton SE, Dietrich M, Proenca R, Colebunders R, Pradier C, d'Arminio Monforte A, Ledergerber B, Lundgren JD. Anaemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV-infected patients from across Europe. EuroSIDA study group. *AIDS*. 1999 May 28;13(8):943-50.
19. Semba RD, Martin BK, Kempen JH, Thorne JE, Wu AW; Ocular Complications of AIDS Research Group. The impact of anemia on energy and physical functioning in individuals with AIDS. *Arch Intern Med*. 2005 Oct 24;165(19):2229-36.
20. Adane A, Desta K, Bezabih A, Gashaye A, Kassa D. HIV-associated anaemia before and after initiation of antiretroviral therapy at Art Centre of Minilik II Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *Ethiop Med J*. 2012 Jan;50(1):13-21.
21. Fekene TE, Juhar LH, Mengesha CH, Worku DK. Prevalence of cytopenias in both HAART and HAART naïve HIV infected adult patients in Ethiopia: a cross sectional study. *BMC Hematol*. 2018 Apr 5;18:8.
22. Chen S, Howard O. Parvovirus B19 infection. *NEJM*. 2004. 350(6), 598-598.

23. Kathuria S, Bagga PK, Malhotra S. Hematological manifestations in HIV infected patients and correlation with CD4 counts and anti retroviral therapy. *J Contemp Med Res.* 2016. 3(12), 3495-8.
24. Fangman JJ, Scadden DT. Anemia in HIV-infected adults: epidemiology, pathogenesis, and clinical management. *Curr Hematol Rep.* 2005 Mar;4(2):95-102.
25. Levine AM, Karim R, Mack W, Gravink DJ, Anastos K, Young M, Cohen M, Newman M, Augenbraun M, Gange S, Watts DH. Neutropenia in human immunodeficiency virus infection: data from the women's interagency HIV study. *Arch Intern Med.* 2006 Feb 27;166(4):405-10.
26. Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY, Jones JL, Ciesielski CA. Surveillance for thrombocytopenia in persons infected with HIV: results from the multistate Adult and Adolescent Spectrum of Disease Project. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1997 Apr 1;14(4):374-9. doi: 10.1097/00042560-199704010-00011. Erratum in: *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997 May 1;15(1):94.
27. Kowalska MA, Ratajczak J, Hoxie J, Brass LF, Gewirtz A, Poncz M, Ratajczak MZ. Megakaryocyte precursors, megakaryocytes and platelets express the HIV co-receptor CXCR4 on their surface: determination of response to stromal-derived factor-1 by megakaryocytes and platelets. *Br J Haematol.* 1999 Feb;104(2):220-9.
28. Santiago-Rodríguez EJ, Mayor AM, Fernández-Santos DM, Hunter-Mellado RF. Profile of HIV-Infected Hispanics with Pancytopenia. *Int J Environ Res Public Health.* 2015 Dec 22;13(1):ijerph13010038. doi: 10.3390/ijerph13010038.
29. Medición del Gasto en Sida [Internet]. Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/391634/MEGAS\\_2014\\_2015\\_Informe\\_1.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/391634/MEGAS_2014_2015_Informe_1.pdf)
30. Subbaraman R, Devaleenal B, Selvamuthu P, Yepthomi T, Solomon SS, Mayer KH, Kumarasamy N. Factors associated with anaemia in HIV-infected individuals in southern India. *Int J STD AIDS.* 2009 Jul;20(7):489-92.
31. Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY, Jones JL, Ward JW. Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected persons: results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project. *Blood.* 1998 Ene 1;91(1):301-8.
32. Breitbart W, McDonald MV, Rosenfeld B, Monkman ND, Passik S. Fatigue in ambulatory AIDS patients. *J Pain Symptom Manage.* 1998 Mar;15(3):159-67.