

CARRERA DE POSGRADO
ESPECIALIZACION EN CLINICA MÉDICA
UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO

CITOPENIAS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH HOSPITALIZADOS EN UN EFECTOR DE SEGUNDO NIVEL DE COMPLEJIDAD

AUTOR/A: AVILA, Mariana Belén

TUTOR/A: SEVERINI, Javier

CENTRO FORMADOR: HOSPITAL JUAN BAUTISTA ALBERDI

AÑO: 2023

ÍNDICE

• Abreviaturas.....	3
• Introducción.....	4
• Objetivos.....	6
• Materiales y métodos.....	7
• Resultados.....	13
• Discusión.....	25
• Limitaciones.....	31
• Conclusión.....	32
• Bibliografía.....	33
• Anexo.....	37

ABREVIATURAS

- CV: carga viral
- Hb: hemoglobina
- SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida
- TARV: tratamiento antirretroviral
- TB: tuberculosis
- TMS: trimetoprima/sulfametoxazol
- VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se caracteriza por un debilitamiento progresivo del sistema inmunológico atribuido a la disminución del número de linfocitos T auxiliares CD4+ circulantes, lo cual predispone a los pacientes con VIH a diferentes infecciones oportunistas y trastornos neoplásicos. La fase más grave de dicha infección conduce al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), donde el recuento de linfocitos CD4+ cae por debajo de 200/mm³ (1).

En Argentina, se estima que 136.000 personas viven con VIH, de las cuales un 17% desconoce su diagnóstico. En promedio, se notifican 4.800 casos nuevos de VIH por año (2).

Por tratarse de una enfermedad multisistémica, las alteraciones en el perfil hematológico son prevalentes en estos pacientes, manifestándose principalmente con citopenias, siendo más frecuente la anemia, seguida por linfopenia, leucopenia y trombocitopenia (1). Dichas alteraciones, en general son de etiología multifactorial y pueden deberse al efecto supresivo del virus sobre las células progenitoras hematopoyéticas, a ciertas enfermedades oportunistas y al uso de drogas relacionadas con el tratamiento del VIH y el tratamiento o profilaxis de sus complicaciones (3,4,5,6).

Cabe destacar que se ha observado una relación estadísticamente significativa entre la anemia, el recuento absoluto de linfocitos y la trombocitopenia con respecto a la disminución en los recuentos de linfocitos CD4+ (1).

En efecto, dichas citopenias son más frecuentes y representan un peor pronóstico durante las últimas etapas de la enfermedad en virtud a la replicación activa del virus, el descenso en el recuento de los linfocitos CD4+ y las subsecuentes enfermedades oportunistas y neoplasias asociadas (3).

Los parámetros hematológicos son importantes herramientas de seguimiento para evaluar el tratamiento y el pronóstico en el VIH, especialmente en países donde los recursos financieros son limitados (1,4). Asimismo, la anemia y la leucopenia se pueden utilizar como marcadores del estado inmunitario en estos pacientes y, de hecho, la mejoría de los parámetros del hemograma permite evaluar la respuesta al tratamiento antirretroviral (TARV), por lo que se recomienda el control de estos parámetros de forma rutinaria (7).

Determinar la frecuencia y las características de las citopenias con las que se presentan los pacientes con infección por el VIH, como así describir los

factores asociados a las mismas, podría contribuir a un mejor conocimiento y abordaje de las mismas.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Conocer la frecuencia y características de las citopenias que se presentan en los pacientes con infección por el VIH y describir los factores asociados a las mismas, a partir de las historias clínicas de los pacientes que ingresaron a la sala de internación en un Hospital de segundo nivel de complejidad de la Ciudad de Rosario.

Objetivos específicos:

- Describir las citopenias que se presentan con mayor frecuencia en pacientes con diagnóstico de VIH internados en sala general de un Hospital de segundo nivel de complejidad.
- Determinar en qué proporción se manifiestan las citopenias según el recuento de linfocitos CD4 +.
- Describir los factores asociados a las citopenias identificados en la población en estudio.

MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO. Se realizó una investigación de tipo observacional, descriptivo y analítico, de corte transversal y de carácter retrospectivo, mediante la recolección de datos a partir de las historias clínicas de los pacientes que ingresaron a la sala de internación en un Hospital de segundo nivel de complejidad de la Ciudad de Rosario, Santa Fe entre el 1 de octubre del 2020 y el 01 de abril del 2023.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN. Pacientes de cualquier edad y sexo, con diagnóstico mediante serología de VIH previo o durante la internación que ingresaron a la sala de internación del Servicio de Clínica Médica del Hospital Juan Bautista Alberdi.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN. Extravío de historia clínica o la misma se encuentra incompleta.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Los datos recolectados fueron agrupados y procesados en una planilla de Microsoft Excel diseñada para tal fin. Para el análisis estadístico se utilizaron gráficos de sectores y de barras, además de tablas de frecuencias simples y de doble entrada, tanto para la distribución de variables cuantitativas como cualitativas. Para probar la posible asociación entre variables cualitativas se utilizó el test Chi-cuadrado de independencia considerando un nivel de significación del 5% utilizando R-Studio, o prueba exacta de Fisher dependiendo de la distribución de los datos.

DEFINICIONES Y VARIABLES A ANALIZAR.

Socio-demográficas:

Edad

Naturaleza: Cuantitativa discreta

Sexo

Naturaleza: Cualitativa nominal

Anemia

Definición: Hemoglobina (Hb) menor a 13 g/dl en varón adulto y menor a 12 g/dl en mujer adulta.

Naturaleza: cualitativa ordinal

Clasificación:

- Leve: 10-12/13 g/dl
- Moderada: 8-10 g/dl
- Severa: menor a 8 g/dl

Trombocitopenia

Definición: recuento de plaquetas por debajo de 150.000/mm³.

Naturaleza: cualitativa ordinal

Clasificación:

- Leve: 100.000-150.000/mm³
- Moderada 50.000-99.000/mm³
- Severa: menor a 50.000/mm³

Citopenias de la serie blanca:

Definición: se considerarán leucopenia, linfopenia y neutropenia.

- Leucopenia

Definición: recuento de leucocitos menor a 4500/mm³.

Naturaleza: cualitativa ordinal

- Linfopenia:

Definición: recuento de linfocitos menor a 1000/mm³.

Naturaleza: cualitativa ordinal

- Neutropenia:

Definición: recuento de neutrófilos menor a 1.800/mm³

Naturaleza: cualitativa ordinal

Clasificación:

- neutropenia leve: 1.000-1.800/mm³
- neutropenia moderada: 500-1000/mm³

- neutropenia severa: menor a 500/mm³

Citopenias

Definición: disminución del número de células sanguíneas por debajo de los valores definidos previamente.

- **Aislada**

Definición: paciente con anemia, trombocitopenia o leucopenia.

Naturaleza: cualitativa nominal

- **Pancitopenia**

Definición: presencia simultánea de trombocitopenia, leucopenia y anemia.

Naturaleza: cualitativa nominal

- **Bicitopenia**

Definición: disminución de 2 de las 3 líneas celulares descritas anteriormente.

Naturaleza: cualitativa nominal

Recuento de linfocitos T CD4+

Definición: conteo absoluto de células CD4+.

Naturaleza: cualitativa ordinal.

Clasificación:

- Mayor 500 cél/mm³
- Entre 200 y 500 cél/mm³
- Menor a 200 cél/mm³ (estadio SIDA).

Tiempo de diagnóstico del VIH

Definición: tiempo transcurrido desde el diagnóstico de VIH.

Naturaleza: cualitativa ordinal.

Clasificación:

- Durante internación

- Menos de 1 año
- Entre 1 a 10 años
- Más de 10 años

Carga viral

Definición: copias de ARN del VIH por mililitro de sangre.

Naturaleza: cualitativa ordinal.

Clasificación:

- Detectable: mayor a 50 copias/ml
- No detectable: menor a 50 copias/ml

Adherencia al tratamiento antirretroviral (TARV)

Definición: cumplimiento del tratamiento para el VIH.

Naturaleza: cualitativa nominal.

Clasificación:

- Tratamiento regular: cumplimiento de controles e indicaciones.
- Tratamiento irregular: abandono del mismo y falta de controles.
- No inició tratamiento: diagnóstico reciente o en internación actual.

Tratamientos Farmacológicos

Definición: fármacos utilizados actualmente o iniciados durante la internación registrados en la historia clínica para el tratamiento del VIH (TARV) o alguna enfermedad oportunista.

Naturaleza: cualitativa nominal.

Clasificación:

- Tratamiento antirretroviral
- Tratamiento para enfermedad oportunista
- Profilaxis de enfermedades oportunistas

Enfermedades oportunistas

Definición: afección en individuos portadores del VIH como resultado de la disminución de las defensas inmunitarias y la presencia de microorganismos en su entorno cotidiano, con diagnóstico previo, si se encuentra activa, o durante la internación actual. Se considerarán aquellas definidas por la Organización Mundial de la Salud.

Naturaleza: cualitativa nominal.

Antecedentes personales

Definición: antecedentes del paciente según lo registrado por el médico tratante en la historia clínica.

Naturaleza: cualitativa nominal.

Clasificación:

- Hábitos tóxicos: abuso de drogas psicoactivas. Se incluyen en este trabajo el consumo de alcohol y cocaína.
- Hepatopatía crónica de cualquier etiología.
- Enfermedad renal crónica de cualquier etiología.
- Hipotiroidismo/hipertiroidismo con o sin tratamiento.
- Neoplasia hematológica con o sin tratamiento.

Evolución clínica

Definición: hace referencia a la evolución del paciente durante la internación.

Naturaleza: cualitativa nominal.

Clasificación:

- *Buena evolución:*
 - Alta hospitalaria
- *Mala evolución:*
 - Derivación a Unidad de Terapia Intensiva (incluyendo posterior alta hospitalaria)

- Fallecimiento

CONSIDERACIONES ÉTICAS. El estudio fue aprobado por el Comité de Docencia y de Investigación del Hospital Juan Bautista Alberdi (ANEXO 1). Los datos fueron resguardados bajo las disposiciones legales de protección de datos personales vigentes a la fecha (Ley 25.326).

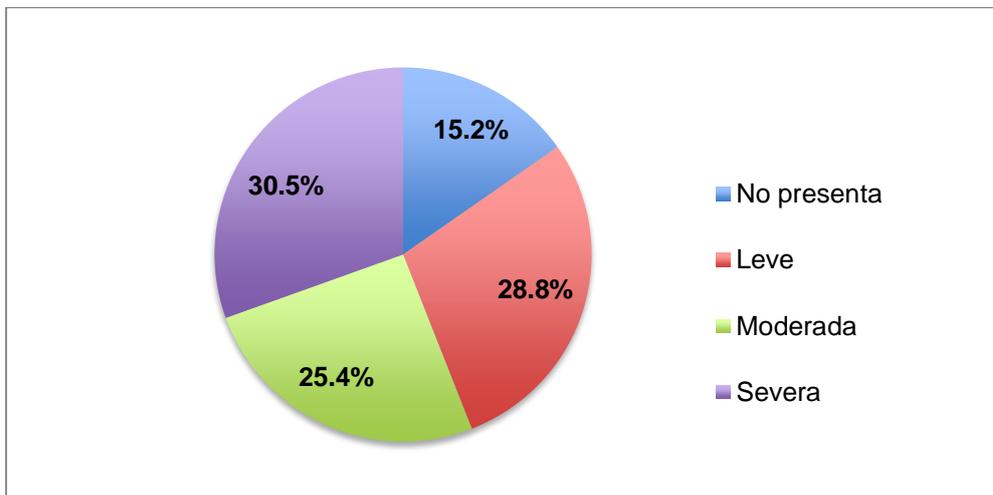
RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados obtenidos del análisis de 59 pacientes que ingresaron a la sala de internación en un Hospital de segundo nivel de complejidad de la Ciudad de Rosario.

Como características generales de la muestra extraída, se observó que el 51% eran mujeres y el 49% hombres. La edad promedio fue de 42 años, siendo el valor mínimo encontrado 18 años y el valor máximo 64 años. El tiempo de diagnóstico de la infección por el VIH fue mayor a 10 años en el 38.9%, entre 1 y 10 años en el 33.9%, menor de 1 año en el 15.2% y realizado durante la internación en el 11.8%.

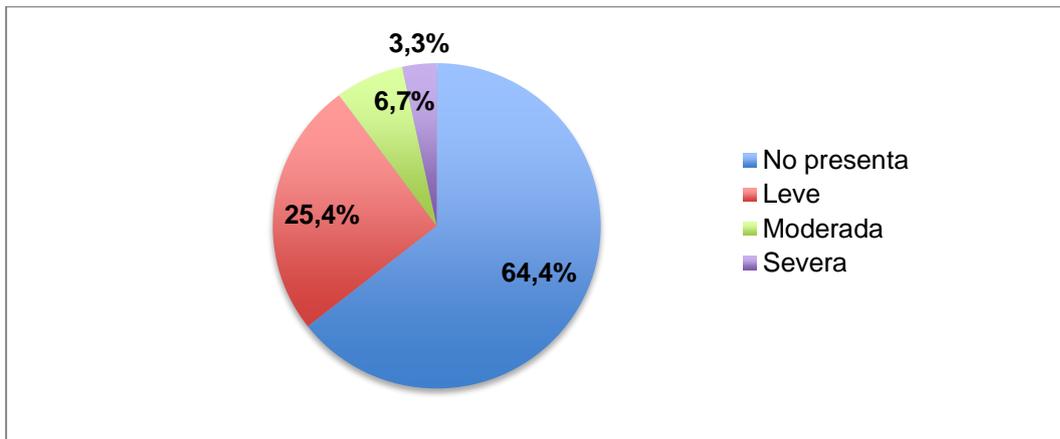
El 84.7% de los pacientes presentó anemia, incluyendo a aquellos grupos de pacientes que presentaban citopenia aislada, bicitopenia o pancitopenia, de los cuales hasta un 30.5% correspondía a anemia severa, seguido de un 28.8% con anemia leve (ver gráfico 1). El 82% presentaba anemia normocítica normocrómica, el 14% microcítica hipocrómica y el 4% macrocítica normocrómica. Según el estudio del perfil del hierro, el 38% (n=19) mostraba parámetros de anemia de enfermedades crónicas, el 4% (n=2) ferropénica, el 6% (n=3) mixta y el 52% (n=26) no presentaba perfil del hierro.

Gráfico 1: Anemia en pacientes VIH internados



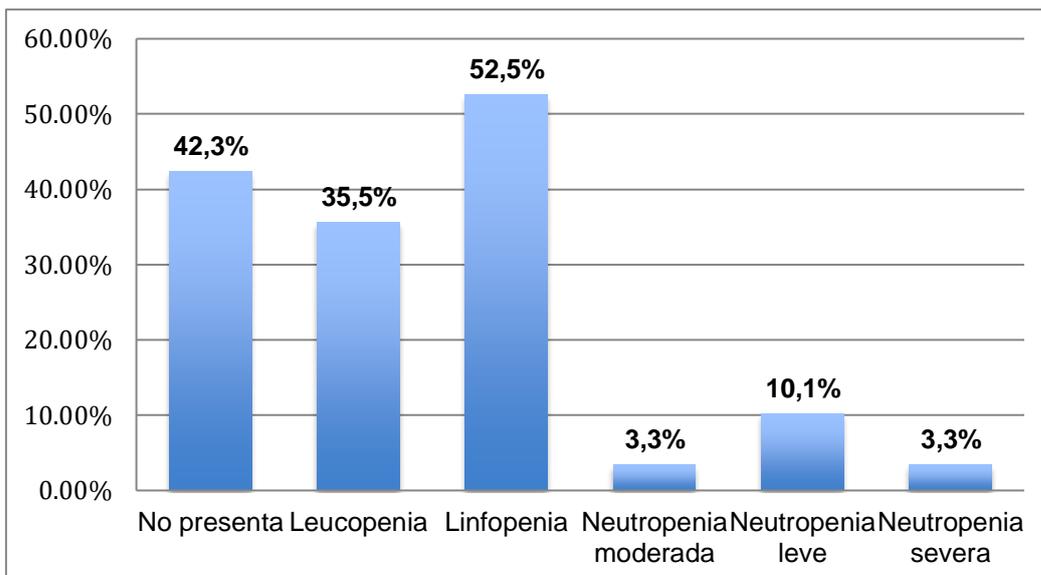
La mayoría de los pacientes no presentaron trombocitopenia (64.6%), observándose en el 35,4% de los casos, de los cuales el 25% presentaron trombocitopenia leve (Gráfico 2).

Gráfico 2: Trombocitopenia en pacientes VIH internados.



La leucopenia se observó en hasta el 35,5% de los casos, la linfopenia en el 52,5% y la neutropenia en un 16,9%, con predominio de la forma leve (10%). Ver gráfico 3.

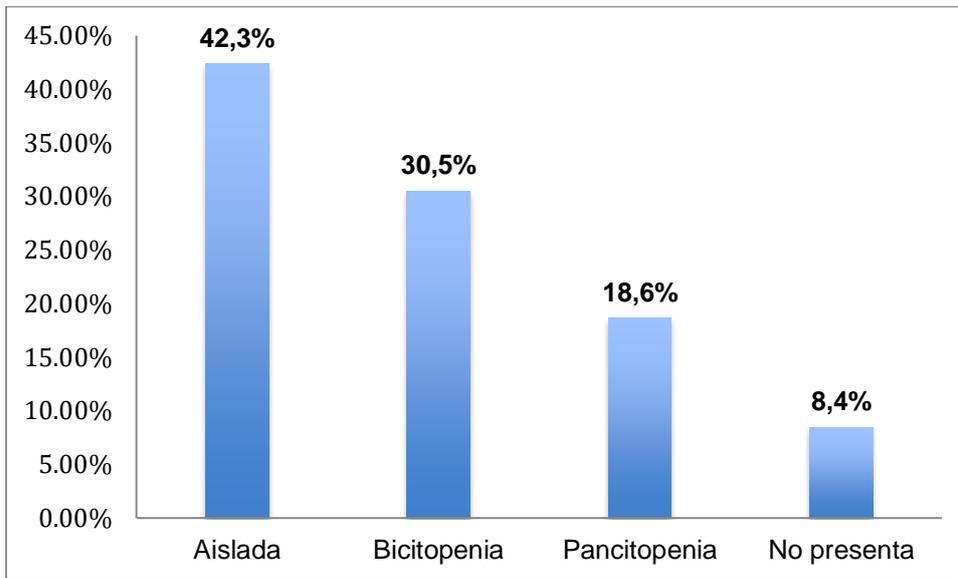
Gráfico 3: Leucopenia, linfopenia y neutropenia en pacientes VIH internados.



*El gráfico puede dar más del 100% ya que se trató de una respuesta de opción múltiple.

A partir de los valores de anemia, trombocitopenia y leucopenia estudiados en los pacientes, se analizan a continuación las distintas citopenias encontradas (ver Gráfico 4).

Gráfico 4: Citopenias en pacientes con diagnóstico de VIH internados.



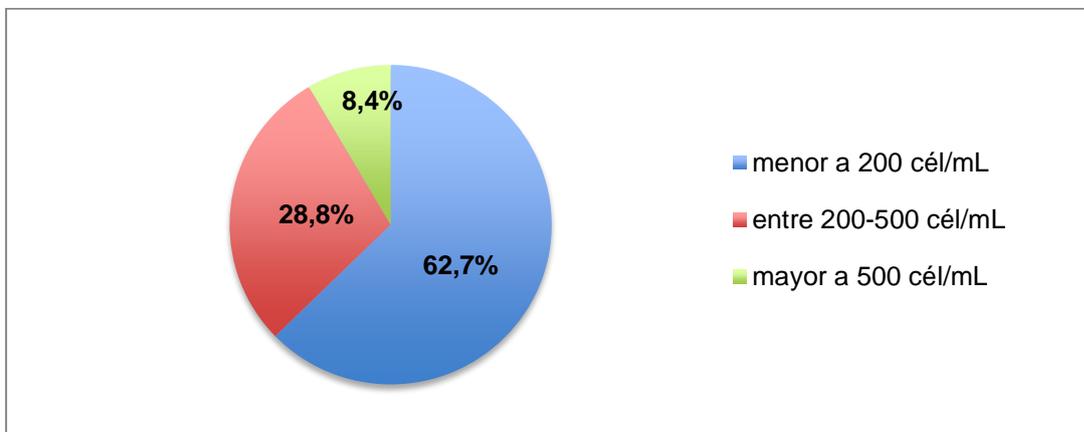
Como se visualiza en el gráfico arriba expuesto, la citopenia aislada fue la que se observó en la mayoría de los pacientes en hasta el 42.3% (n=25), seguida de la bicitopenia en el 30.5% (n=18). Las bicitopenias más frecuentes fueron la combinación de anemia y leucopenia en un 16.9% (n=10).

A continuación, se describen y analizan los posibles factores asociados a las citopenias.

RECUESTO DE LINFOCITOS T CD4+:

Con respecto al recuento de linfocitos T CD4+, el 62.7% (n=37) de los pacientes presentaba valores menores a 200 cél/mL y el 28.8% entre 200 y 500 cél/mL (ver Gráfico 5).

Gráfico 5: Recuento de linfocitos T CD4+ en pacientes VIH.



Observando la relación entre las citopenias encontradas y el recuento de linfocitos CD4+, de aquellos pacientes que presentaban un recuento de linfocitos T CD4+ menor a 200 cél/mL, el 45% presentaba anemia severa y sólo el 5% presentaba valores normales de Hb. Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la anemia severa y el recuento de linfocitos T CD4+ menor a 200 cél/mL ($p=0.0003$).

En relación a las citopenias de las células de la serie blanca, si bien se observa una tendencia a que la mayoría de los pacientes que presentaban linfopenia corresponda al grupo de pacientes con un recuento de linfocitos CD4+ menor a 200 cél/mL, no se observó una relación de dependencia entre las variables ($p=0.11$). Ver Tabla 1.

Tabla 1: Relación entre el recuento de Linfocitos CD4+ y células de la serie blanca.

Citopenias	Recuento Linfocitos CD4+			P
	Menor a 200 cél/mL	Entre 200-500 cél/mL	Mayor a 500 cél/mL	
Leucopenia				
SI	40.5% (n=15)	23% (n=4)	40% (n=2)	0.40
NO	59.4% (n=22)	76.4% (n=13)	60% (n=3)	
Linfopenia				
SI	62% (n=23)	41% (n=7)	20% (n=1)	0.11
NO	37.8% (n=14)	58.8% (n=10)	80% (n=4)	
Neutropenia				
SI	18.9% (n=7)	11% (n=2)	20% (n=1)	0.79
NO	81% (n=30)	88.2% (n=15)	80% (n=4)	

De los pacientes con un recuento menor de 200 linfocitos CD4+/mL, el 29% presentaba trombocitopenia, mientras que este porcentaje fue del 45.4% en aquellos con un recuento mayor de 200 linfocitos CD4+/mL ($p=0.26$).

Por otro lado, se puede observar que tanto la citopenia aislada, como la bicitopenia y la pancitopenia, se observaron con una tendencia a mayor frecuencia en los pacientes con recuento de linfocitos CD4+ menor a 200 cél/mL (Tabla 2). Al evaluar la relación entre el recuento de linfocitos CD4+ y la presencia de alguna citopenia, encontramos que 35 pacientes con un recuento menor a 200 linfocitos CD4+ tenían alguna citopenia y sólo 2 pacientes no la presentaban, mientras que de aquellos con recuento de linfocitos CD4+ mayor a 200 cél/mm³, 19 pacientes tenían alguna citopenia y 3 pacientes no la

presentaban. No se observó una relación estadística entre dichas variables ($p=0.27$).

Tabla 2: Relación entre las citopenias con el recuento de Linfocitos CD4+.

Citopenias	Recuento Linfocitos CD4+			Total (n=)
	Menor a 200 cél/mL	Entre 200-500 cél/mL	Mayor a 500 cél/mL	
Aislada	60% (n=15)	36% (n=9)	4% (n=1)	25
Bicitopenia	72.2% (n=13)	22.2% (n=4)	5.5% (n=1)	18
Pancitopenia	63.6% (n=7)	18.1% (n=2)	18.1% (n=2)	11
No presenta	40% (n=2)	40% (n=2)	20% (n=1)	5

CARGA VIRAL:

El 85% (n=50) de los pacientes presentó carga viral detectable y sólo el 15% (n=9) arrojó resultado no detectable. Del primer grupo, se observó que el 88% presentaba anemia, el 60% linfopenia, el 40% leucopenia, el 38% trombocitopenia y el 18% neutropenia. En contraste, en el segundo grupo se observó anemia en el 66.6%, leucopenia en el 11%, linfopenia en el 22%, trombocitopenia en el 22.2% y no se observó neutropenia en ningún paciente. Sin embargo, no se obtuvo una relación estadísticamente significativa.

ADHERENCIA AL TARV:

Respecto a la adherencia al TARV, fue irregular en el 44% de los casos (n=26) y regular en el 37% (n=22). El 19% (n=11) de los pacientes aún no había iniciado dicho tratamiento.

De los 37 pacientes que presentaban adherencia irregular al TARV o que aún no lo habían iniciado, 36 presentaban CV detectable. Mientras que, de los pacientes con adherencia regular al TARV (n=22), 8 presentaban CV indetectable y 14 presentaban CV detectable, encontrándose una relación estadísticamente significativa ($p=0.001$).

Observando la relación entre las citopenias encontradas y la adherencia al TARV (Tabla 3): el 54.5% de los pacientes con adherencia regular al TARV presentó alguna citopenia aislada, el 31.8% bicitopenia y sólo el 4.5% pancitopenia. En cambio, de los pacientes que presentaban adherencia irregular al TARV o que aún no lo habían iniciado, si bien se observa que presentaban citopenia aislada en hasta el 30.7% y 45.4%, respectivamente, también se puede ver con una tendencia a mayor frecuencia pancitopenia y bicitopenia. Se

encontró una relación estadísticamente significativa entre la presencia de pancitopenia y no haber iniciado el TARV o hacerlo de manera irregular ($p < 0.00001$).

Tabla 3: Relación entre las citopenias y la adherencia al TARV.

Citopenias	Adherencia al TARV		
	No inició tratamiento	Tratamiento irregular	Tratamiento regular
No presenta	0%	11.5% (n=3)	9%(n=2)
Aislada	45.4% (n=5)	30.7% (n=8)	54.5% (n=12)
Bicitopenia	27.2% (n=3)	30.7% (n=8)	31.8% (n=7)
Pancitopenia	27.2% (n=3)	26.9% (n=7)	4.5% (n=1)

Por otro lado, si bien se observa una tendencia a mayor frecuencia de anemia, leucopenia, linfopenia, neutropenia y trombocitopenia en aquellos pacientes que presentaban adherencia irregular al TARV o que aún no lo habían iniciado respecto a los que presentaban adherencia regular, no se observa una relación estadísticamente significativa (Tabla 4).

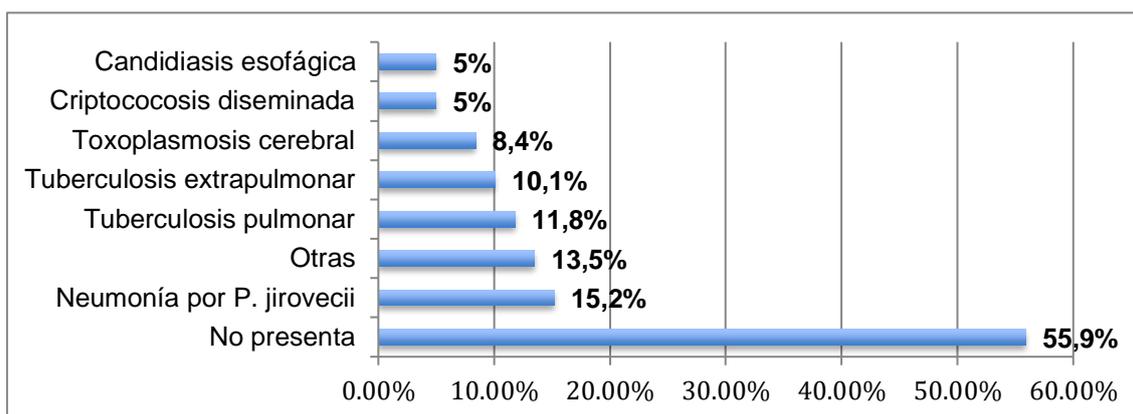
Tabla 4: Relación entre las citopenias y la adherencia al TARV

Citopenias	TARV irregular o no inició	TARV regular	p
Anemia	33 (89%)	17 (77.2%)	0.27
- Leve	8 (21.6%)	9 (40%)	1
- Moderada	12 (32.4%)	3 (13.6%)	0.09
- Severa	13 (35%)	5 (22%)	0.21
Leucopenia	16 (43.2%)	5 (22.7%)	0.16
Linfopenia	22 (59.4%)	9 (40.9%)	0.18
Neutropenia	8 (21.6%)	2 (9%)	0.29
Trombocitopenia	14 (37.8%)	7 (31.8%)	0.78
- Leve	9 (24.3%)	6 (27.2%)	1
- Moderada	3 (8.1%)	1 (4.5%)	1
- Severa	2 (5.4%)	0 (0%)	0.51

ENFERMEDADES OPORTUNISTAS:

Respecto a las enfermedades oportunistas que presentaban los pacientes, las más frecuentes fueron neumonía por *P. jirovecii* (15.2%), la tuberculosis pulmonar (11.8 %) y extrapulmonar (10.1%), seguidas de la toxoplasmosis cerebral (ver Gráfico 6).

Gráfico 6: Enfermedades oportunistas.



*El gráfico puede dar más del 100% ya que se trató de una respuesta de opción múltiple.

Se identificó una relación estadísticamente significativa entre la linfopenia y la presencia de alguna enfermedad oportunista ($p=0.0083$). Ver tabla 6.

Tabla 6: Relación entre la presencia de enfermedad oportunista y citopenias.

Citopenias	Pacientes con enfermedad oportunista (n=26)	Sin enfermedad oportunista (n=33)	Valor de p
Anemia	24 (92%)	26 (78.7%)	0.27
- Anemia leve	5 (19.2%)	12 (36.3%)	0.07
- Anemia moderada	8 (30.7%)	7 (21.2%)	0.20
- Anemia severa	11 (42.3%)	7 (21.2%)	0.10
Leucopenia	10 (38.4%)	11 (33.3%)	0.78
Linfopenia	19 (73%)	12 (36.3%)	0.0083
Neutropenia	7 (26.9%)	4 (12%)	0.18
Plaquetopenia	9 (24.6%)	12 (36.3%)	1

Al evaluar las citopenias en aquellos pacientes que presentaban diagnóstico de TB pulmonar o extrapulmonar, también se observó una relación

estadísticamente significativa con respecto a la presencia de linfopenia ($p=0.01$), no así con el resto de las citopenias (Tabla 7).

Tabla 7: Relación entre la presencia de TB pulmonar o extrapulmonar y citopenias.

Citopenias	TB pulmonar o extrapulmonar	Sin diagnóstico de TB	Valor de p
Anemia	13 (100%)	37 (80.4%)	0.18
- <i>Anemia leve</i>	2 (15.3%)	15 (32%)	0.52
- <i>Anemia moderada</i>	4 (30,7%)	11 (23.6%)	0.09
- <i>Anemia severa</i>	7 (53.8%)	11 (23.6%)	0.059
Leucopenia	7 (53.8%)	14 (30.4%)	0.18
Linfopenia	11 (84.6%)	20 (43.4%)	0.01
Neutropenia	4 (30.7%)	6 (13%)	0.20
Plaquetopenia	3 (23%)	18 (39%)	0.34

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO:

El 34% de los pacientes ($n=20$) se encontraba recibiendo tratamiento farmacológico para alguna enfermedad oportunista, mientras que sólo el 20% ($n=12$) se encontraba recibiendo profilaxis farmacológica. Del primer grupo de pacientes, el 65% ($n=13$) se encontraba en tratamiento con Trimetoprima /Sulfametoxazol (TMS), el 45% ($n=9$) con la Cuádruple asociación Antibacilar, el 25% ($n=5$) con Anfotericina B, el 25% ($n=5$) con Fluconazol y el 20% ($n=4$) con antibacilares de segunda línea, entre otros. Del segundo grupo, el 33.3% ($n=4$) estaba tomando TMS, el 41.6% ($n=5$) Azitromicina y el 25% ($n=3$) ambos fármacos. Cabe destacar que la mayoría de los pacientes no presentaban tratamiento farmacológico en curso (54%).

De los pacientes que se encontraban recibiendo tratamiento farmacológico con TMS a dosis terapéutica, se observó que el 38.4% presentaba pancitopenia, el 23% bicitopenia y el 23% citopenia aislada. Sólo el 15.3% no presentaba ninguna citopenia. Si bien se observa una mayor tendencia a presentar pancitopenia en este grupo de pacientes, no se encontró una relación estadística ($p=0.16$). A su vez, se observó que el 53.8% de estos pacientes presentaba trombocitopenia, incluyendo leve, moderada y severa, encontrándose una asociación estadísticamente significativa ($p=0.03$). En cambio, de los pacientes que se encontraban recibiendo profilaxis para enfermedad oportunista, el 81.8% presentaba anemia, el 45.4% leucopenia, el 54.5% linfopenia, el 9% neutropenia y el 18% trombocitopenia.

En la tabla 5 se observa la relación entre las citopenias y los diferentes antirretrovirales utilizados.

Tabla 5: Relación entre las citopenias y el TARV

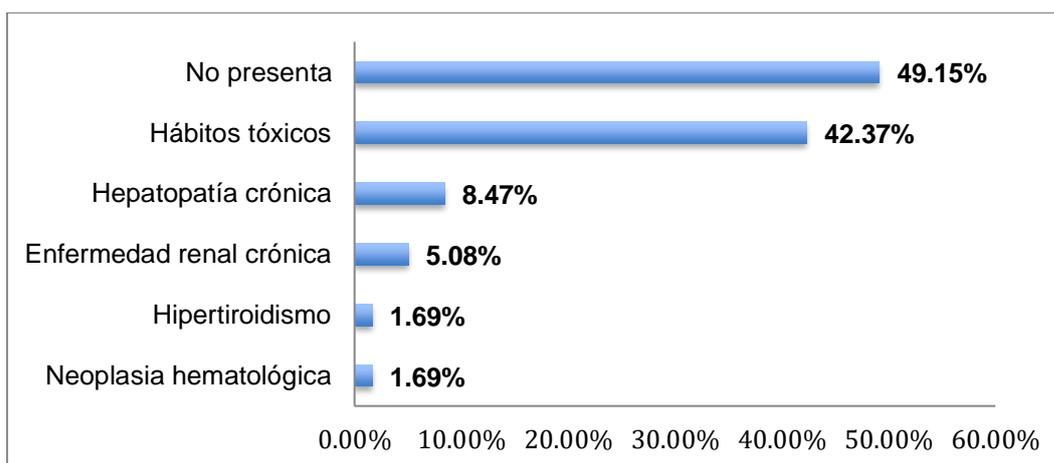
TARV	N (%)	Anemia	Leucopenia	Linfopenia	Neutropenia	Trombocitopenia
Tenofovir	28 (58.3%)	21 (75%)	6 (21.4%)	11 (39.2%)	6 (21.4%)	11 (39.2%)
Emtricitabina	9 (18.7%)	9 (100%)	2 (22.2%)	2 (22.2%)	2 (22.2%)	6 (66.6%)
Lamivudina	22 (45.8%)	15 (68.1%)	6 (27.2%)	11 (50%)	4 (18.1%)	6 (27.2%)
Efavirenz	4 (8.3%)	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)
Raltegravir	3 (6.2%)	2 (66.6%)	0 (0%)	2 (66.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Darunavir/Ritonavir	13 (27%)	13 (100%)	3 (23%)	4 (30.7%)	1 (7.6%)	4 (30.7%)
Dolutegravir	22 (45.8%)	16 (72.7%)	6 (27.2%)	10 (45.4%)	5 (22.7%)	7 (31.8%)
Maraviroc	1 (2%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Zidovudina	1 (2%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Abacavir	3 (6.2%)	3 (100%)	2 (66.6%)	2 (66.6%)	0 (0%)	1 (33.3%)
No recuerda	13 (27%)					

*El gráfico puede dar más del 100% ya que se trató de una respuesta de opción múltiple.

ANTECEDENTES PERSONALES:

En cuanto a los antecedentes personales, el mayor porcentaje de los pacientes no presentaba ninguno (49.1%), mientras que hasta un 42.3% manifestó hábitos tóxicos (Gráfico 7). Al evaluar la relación entre las citopenias y los hábitos tóxicos, no se encontró una relación estadística entre las variables (ver Tabla 8).

Gráfico 7: Antecedentes personales.



*El gráfico puede dar más del 100% ya que se trató de una respuesta de opción múltiple.

Tabla 8: Relación entre las citopenias y los hábitos tóxicos

Citopenias	Hábitos tóxicos	Sin hábitos tóxicos	Valor de p
Anemia	22 (88%)	28 (82%)	0.71
- <i>Leve</i>	7 (28%)	10 (29%)	1
- <i>moderada</i>	7 (28%)	8 (23%)	0.67
- <i>Severa</i>	8 (32%)	10 (29%)	0.69
Leucopenia	7 (28%)	14 (41%)	0.41
Linfopenia	12 (48%)	19 (55%)	0.6
Neutropenia	3 (12%)	7 (24%)	0.49
Trombocitopenia	10 (40%)	11 (32%)	0.59
- <i>Leve</i>	8 (32%)	7 (20%)	0.37
- <i>moderada</i>	1 (4%)	3 (8%)	0.63
- <i>Severa</i>	1 (4%)	1 (2.9%)	1

No se observó una diferencia significativa en la frecuencia de citopenias en los pacientes según el sexo (ver tabla 9).

Tabla 9: Relación entre las citopenias y el sexo

Citopenias	Mujeres (n=30)	Varones (n=29)	Valor de p
Anemia	26	24	0.73
- <i>Leve</i>	10	7	0.56
- <i>Moderada</i>	6	9	0.38
- <i>Severa</i>	10	8	0.77
Leucopenia	11	10	1
Linfopenia	15	16	0.79
Neutropenia	7	3	0.29
Trombocitopenia	11	10	1

De los pacientes que presentaron pancitopenia (18.6% n=11), según lo consignado en las historias clínicas, se realizó punción aspiración de médula ósea y cultivo medular en 4 pacientes (36.3%), en los cuales se encontró como posible etiología relacionada a dicha citopenia el efecto supresivo del VIH a nivel medular en 3 pacientes y TB medular en 1 paciente. En la Tabla 10 se pueden observar las diferentes etiologías relacionadas a la pancitopenia encontradas en la población estudiada.

Tabla 10: Etiología relacionada a pancitopenia en pacientes VIH internados

Etiologías	
Efecto supresivo del VIH a nivel medular	3 (27.2%)
Enfermedad oportunista diseminada	
- <i>TB diseminada con compromiso medular</i>	2 (18.1%)
- <i>Micosis profunda</i>	1 (9%)
Farmacológico	
- Pirimetamina/Sulfadiazina	1 (9%)
Otras causas infecciosas	
- <i>Dengue</i>	1 (9%)
Primoinfección por VIH	1 (9%)
Desconocido	2 (18.1%)

EVOLUCIÓN CLÍNICA:

Con respecto a la evolución clínica de los pacientes hospitalizados, recibieron el alta hospitalaria 50 pacientes, fallecieron 8 y 1 requirió derivación a Unidad de Terapia Intensiva (UTI) con posterior externación hospitalaria. En la tabla 11 se pueden observar los posibles factores asociados a la evolución de los pacientes.

Tabla 11: Factores asociados a la evolución clínica

Variables	Fallecidos/UTI	Alta	p=
Total pacientes	9	50	
Anemia	9 (100%)	41 (82%)	0,32
Leve	0 (0%)	17 (34%)	0.04
moderada	3 (33.3%)	12 (24%)	0,67
Severa	6 (66.6%)	12 (24%)	0.018
Sin anemia	0 (0%)	9 (18%)	0.32
Sin leucopenia	5 (55.5%)	33 (66%)	0.70
Leucopenia	4 (44.4%)	17 (34%)	0,7
Sin linfopenia	1 (11.1%)	27 (54%)	0.02
Linfopenia	8 (88.8%)	23 (46%)	0.01
Sin neutropenia	7 (77.7%)	42 (84%)	0.64
Neutropenia	2 (22.2%)	8 (16%)	0,64
Leve	1 (11.1%)	5 (10%)	1
moderada	0 (0%)	2 (5%)	1
Severa	1 (11.1%)	1 (2%)	0,28
Sin trombocitopenia	4 (44.4%)	34 (68%)	0.25
Trombocitopenia	5 (55.5%)	16 (32%)	0.46
Leve	3 (33.3%)	12 (24%)	0,67
moderada	2 (22.2%)	2 (4%)	0,1
Severa	0 (0%)	2 (4%)	1

Sin citopenias	0 (0%)	5 (10%)	1
Citopenia aislada	1 (11.1%)	23 (46%)	0,06
Bicitopenia	6 (66.6%)	12 (24%)	0.01
Pancitopenia	2 (22.2%)	8 (16%)	0,64
Recuento CD4+			0.01
>200	0 (0%)	22 (44%)	
<200	9 (100%)	28 (56%)	
Adherencia al TARV			
Regular	1 (11.1%)	21 (42%)	0.13
Irregular	6 (66.6%)	20 (40%)	
No inició	2 (22.2%)	9 (18%)	

DISCUSIÓN

Las citopenias en los pacientes VIH positivos se han asociado con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad y mortalidad (8,9). A su vez, en nuestro medio existe escasa información sobre la frecuencia de las anomalías hematológicas como anemia, leucopenia y trombocitopenia entre las personas con dicha enfermedad.

En efecto, el presente estudio fue diseñado con el objetivo de conocer la frecuencia y las características de las citopenias que se presentaron en los pacientes con infección por el VIH hospitalizados y describir los factores asociados a las mismas.

En nuestra investigación, la citopenia que se observó con mayor frecuencia fue la anemia, encontrándose en el 84.7% de los pacientes, de los cuales hasta un 30% se correspondía con parámetros de severidad. Esta elevada prevalencia coincide con lo hallado en otras investigaciones, tratándose del trastorno hematológico más común en pacientes con VIH (8,10).

Con respecto al recuento de linfocitos CD4+, el 63% de los pacientes presentó valores menores a 200 cél/mL (estadio inmunológico SIDA) y la prevalencia de anemia fue significativamente mayor en este grupo.

El 95% de los pacientes que se encontraban en estadio SIDA presentaban anemia, identificándose una relación estadísticamente significativa entre la severidad de la anemia y el recuento de linfocitos T CD4+ menor a 200 cél/mL. Esto concuerda con la literatura publicada, en donde se concibe a la anemia como un indicador de progresión al SIDA e incluso se ha asociado con una mayor morbimortalidad, tanto en sujetos que se encuentran recibiendo TARV como aquellos que no lo hacen (8, 11, 12). En nuestro trabajo de investigación, la mayoría de los pacientes que tuvieron una mala evolución (fallecimiento o derivación a UTI), presentaban anemia severa (66.6%) con una relación estadísticamente significativa. En cambio, de los pacientes que fueron externados, si bien el 82% presentaba anemia, sólo el 24% presentó valores de anemia severa.

En la bibliografía publicada, la severidad de la anemia también se ha identificado como un factor de riesgo independiente para predecir la mortalidad por el VIH, por lo que ésta citopenia constituye una variable importante en el seguimiento de la progresión y en el manejo del VIH, particularmente en entornos con recursos limitados (1, 4,13). A su vez, la recuperación de la anemia se ha asociado con una disminución del riesgo de muerte, por lo que es importante identificar las causas como así también efectuar un correcto tratamiento (14, 15).

En coincidencia con otros estudios (16,17), la mayoría de los pacientes presentaban anemia normocítica normocrómica, siendo más frecuente la anemia por enfermedades crónicas.

La linfopenia se observó en el 52% de los casos, la leucopenia en hasta el 35,5%, seguida de la neutropenia en el 16.9%. A diferencia de lo encontrado en otros estudios (7,18), la leucopenia y neutropenia se observaron en todas las etapas de la infección por VIH sin diferencia estadística en relación al recuento de linfocitos CD4+. En cambio, se observó una mayor tendencia a presentar linfopenia en aquellos pacientes con recuento de linfocitos CD4+ menor a 200 células/mm³, lo que concuerda con otras investigaciones (1,18). Esto podría deberse a la inhibición hematopoyética mediada por el VIH y a la infección directa de las células T, constituyendo el sello distintivo de la infección por este virus (1).

Asimismo, en concordancia con la literatura publicada (19,20), de los pacientes que tuvieron una mala evolución clínica, la totalidad presentó un recuento de linfocitos CD4+ inferior a 200 células/mm³ y el 88% linfopenia, con una asociación estadísticamente significativa entre dichas variables. En contraste, la ausencia de linfopenia se asoció con mejor evolución.

La trombocitopenia se presentó en el 35.4% del total de la muestra analizada. Respecto a la gravedad de la trombocitopenia, la forma predominante fue la trombocitopenia leve, lo cual coincide con otro estudio (21). Al igual que en otros trabajos (1,22,23), no se observó relación entre la presencia de trombocitopenia y el estadio SIDA, ya que no se encontró con mayor frecuencia en aquellos pacientes con un menor recuento de linfocitos CD4+ ni en aquellos con alguna enfermedad oportunista. Se ha reportado trombocitopenia incluso en la etapa temprana de la infección por VIH (1,24). Sin embargo, en otro estudio han encontrado una relación estadísticamente significativa entre un menor recuento de linfocitos CD4+ y la trombocitopenia (1, 25). Esta diferencia quizás se deba a la diferente población analizada.

Si bien existen reportes de la asociación entre el TMS y diferentes citopenias debido su efecto mielosupresor (26), en nuestro trabajo sólo se observó una mayor frecuencia de trombocitopenia en los que se encontraban recibiendo dosis terapéuticas de dicho fármaco respecto a los que no, presentándose en la mayoría de los casos (53.8%) y con una relación estadísticamente significativa. En cambio, aquellos que se encontraban recibiendo tratamiento a dosis profiláctica, sea con TMS o Azitromicina, no presentaron mayor prevalencia de citopenias.

Dentro de los posibles factores asociados a las citopenias, se evaluaron las enfermedades oportunistas, observándose en hasta el 44% de la muestra analizada, presentándose con mayor frecuencia la neumonía por *P. jirovecii*, la TB pulmonar y extrapulmonar, seguidas de la toxoplasmosis cerebral. Si bien se

observa que de aquellos pacientes que tenían alguna enfermedad oportunista, la mayoría presentaba anemia con una tendencia a que ésta se encuentre en valores correspondientes a anemia severa, no se obtuvo una asociación estadísticamente significativa. A su vez, en este grupo de pacientes también se observó en mayor porcentaje la presencia de leucopenia, neutropenia y linfopenia, pero con una asociación estadísticamente significativa sólo con ésta última citopenia.

De aquellos pacientes con diagnóstico de TB tanto pulmonar como extrapulmonar, el 100% presentaba anemia, el 84.6% linfopenia, el 50% leucopenia y el 30% neutropenia, con una tendencia a mayor frecuencia respecto al grupo sin TB. La única citopenia que se presentó en menor porcentaje en este grupo de pacientes fue la trombocitopenia. En una revisión sistemática de la literatura que evaluó la evidencia existente entre el estado hematológico y la incidencia de TB, se encontró una asociación entre la anemia y un riesgo mayor de padecer TB, independientemente de la gravedad o la etiología de dicha citopenia (12), por lo que, al estar presente, podría constituir un elemento más para sospechar esta entidad de tan elevada prevalencia en nuestro medio (27). Sin embargo, es importante señalar que la mayor prevalencia de las citopenias mencionadas puede deberse a su naturaleza multifactorial, aún mayor en este grupo de pacientes en virtud a la severidad de la inmunosupresión asociada.

Al evaluar otros antecedentes patológicos en la muestra analizada, identificamos que el 42% de los pacientes presentaba hábitos tóxicos como el consumo de alcohol o cocaína y un bajo porcentaje presentaba hepatopatía crónica, enfermedad renal crónica, entre otros. No se encontró asociación estadística entre la presencia de hábitos tóxicos y citopenias. Si bien otras enfermedades concomitantes podrían asociarse a las citopenias en pacientes VIH, como las neoplasias hematológicas, esto no pudo ser evaluado en nuestra investigación por el bajo número de pacientes con dicha patología.

No se observó una diferencia significativa en la frecuencia de citopenias en los pacientes según el sexo. En la bibliografía publicada, existen diferencias según la población estudiada. En un trabajo realizado en un efector de tercer nivel de complejidad de la ciudad de Rosario, Santa Fe, se observó que los valores de hematocrito y hemoglobina fueron más bajos en las pacientes femeninas con una significancia estadística (28). En un ensayo que incluyó pacientes VIH de distintos países de varios continentes, observaron una prevalencia de anemia mayor en mujeres africanas en edad reproductiva, posiblemente relacionada a la menstruación, embarazo reciente o por malnutrición. La trombocitopenia fue más frecuente en varones y la neutropenia no presentó diferencias según el sexo (29). En cambio, en un trabajo realizado en la India, la anemia se observó con mayor frecuencia en varones (1).

La citopenia aislada fue la anomalía hematológica que se presentó con mayor frecuencia en hasta el 42% de los pacientes, seguido de la bicitopenia en un 30% y de la pancitopenia en un 18%. En contraste a nuestros resultados, en un ensayo aleatorizado que evaluó la prevalencia de anomalías hematológicas en pacientes VIH positivos previo al inicio del TARV de África, Asia, América del Sur, el Caribe y los Estados Unidos, encontró que sólo el 5% presentaba más de una citopenia, principalmente bicitopenia (29). Estas diferencias observadas en la prevalencia de las citopenias puede deberse a la diferencia en la población del estudio como al tamaño de la muestra.

De los pacientes con pancitopenia, las principales causas identificadas fueron el efecto supresivo del VIH sobre la médula ósea y la TB diseminada. Esto podría deberse a una gran carga de infección por el VIH que conduce a un sistema inmunitario comprometido y altera la hematopoyesis normal por la desregulación de las citoquinas (30). La pancitopenia no se asoció a mala evolución clínica, en cambio, sí se observó una mala evolución en relación a la presencia de bicitopenia.

Se detectó que del total de la muestra, sólo el 37% presentaba adherencia al TARV de forma regular. Este hallazgo contrasta con un estudio realizado en nuestra institución de salud dirigida a pacientes VIH positivos que se internaron o concurren a consultorio externo de Infectología durante el año 2019, en donde la mayoría de los pacientes (55%) eran adherentes al TARV de forma regular (31). Esta diferencia probablemente se deba a que la población analizada en nuestro estudio incluyó solo a pacientes hospitalizados.

En nuestra investigación se observó que de los pacientes que presentaban anemia, leucopenia y trombocitopenia, el mayor porcentaje pertenece al grupo de pacientes con adherencia irregular al TARV o que aún no lo habían iniciado. Asimismo, se encontró que la pancitopenia se presentó con una frecuencia mayor en aquellos pacientes con adherencia irregular al TARV o que aún no lo habían iniciado, presentando una relación estadísticamente significativa. En contraste, de los pacientes con adherencia al TARV de forma regular, el 54.5% presentaba citopenia aislada, el 31.8% bicitopenia y sólo el 4.5% pancitopenia. En un estudio desarrollado en Etiopía que evaluaba las citopenias en pacientes VIH con TARV regular, encontraron que la citopenia aislada se presentó en el 40%, la bicitopenia en el 11% y la pancitopenia sólo en el 1% (32). Esta diferencia en el porcentaje de pacientes con citopenias en aquellos con adherencia regular al TARV puede deberse a las diferencias en la población analizada.

En Etiopía, se realizó una investigación que comparaba las alteraciones en el perfil hematológico antes y después del inicio del TARV. La anemia fue la anomalía más frecuentemente encontrada antes del inicio del TARV. La prevalencia de ésta y de la trombocitopenia disminuyó drásticamente posterior a

6 meses de TARV regular. En contraste, la leucopenia, neutropenia y la linfopenia mostraron un incremento posterior al inicio de dicho tratamiento (8). Si bien estos hallazgos no pueden ser comparados con los encontrados en nuestra investigación debido al carácter retrospectivo del mismo, a diferencia de lo arriba expuesto, se puede concluir que en nuestro trabajo todas las citopenias se han presentando con una tendencia a mayor frecuencia en el grupo de pacientes con adherencia irregular al TARV o que aún no lo habían iniciado, si bien no se encontró una relación estadísticamente significativa.

En la era actual de la atención del VIH, el advenimiento de fármacos antirretrovirales en combinación y con menor toxicidad ha tenido un impacto beneficioso sobre la hematopoyesis (33).

En diferentes trabajos de investigación se identificó mayor prevalencia de citopenias en los participantes VIH positivos sin TARV en comparación con los pacientes que sí recibían dicho tratamiento. Esto probablemente se asocia de forma indirecta con la eficacia de la terapia antirretroviral en el descenso de citopenia relacionada al VIH, disminuyendo la aparición de enfermedades oportunistas, la presencia de anemia de enfermedades crónicas y mejorando el estado nutricional de los pacientes (34, 35, 36).

No obstante, en la bibliografía existen reportes de citopenias relacionadas con algunos antirretrovirales utilizados. Se han encontrado casos de anemia y neutropenia secundarios al uso de inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa, en particular con la Zidovudina, debido a que produce supresión de la médula ósea (37, 38, 39). También se ha descrito la anemia en relación al uso de Lamivudina (39).

En nuestro trabajo, sólo un paciente recibía tratamiento con Zidovudina, el cual presentaba anemia y hasta el 68% de los pacientes que recibían Lamivudina también presentaban dicha citopenia. Sin embargo, cabe destacar que se observó una elevada prevalencia de anemia en todos los pacientes que recibían diferentes grupos de fármacos antirretrovirales, no pudiendo valorar una posible asociación con las citopenias debido a la naturaleza transversal del presente estudio como a la adherencia irregular al TARV que presentaban la mayoría de los pacientes.

En la presente investigación, del total de la muestra analizada, sólo el 15% presentaba carga viral indetectable, de los cuales el 88% correspondía al grupo de pacientes con adherencia regular al TARV, observándose una relación estadísticamente significativa entre la adherencia al TARV y una CV indetectable. Todas las citopenias se han observado en mayor porcentaje en aquellos pacientes con CV detectable respecto a los que presentan CV indetectable. Sin embargo, no se observó una relación estadísticamente significativa, lo cual podría deberse al bajo número de pacientes de nuestro estudio. En un trabajo realizado en la India, también se observó una mayor

prevalencia de anemia, neutropenia y trombocitopenia en aquellos pacientes con una CV elevada, aunque con una relación estadística sólo con la primera citopenia mencionada (40).

LIMITACIONES

La principal limitación de este estudio está dada por la naturaleza transversal del diseño que no revela vínculos causales entre las variables independientes y las citopenias, como así también el pequeño tamaño de la muestra analizada y las características de la población circunscrita a los pacientes hospitalizados en un efector de mediana complejidad, limitando la extrapolación de datos a pacientes con características clínicas diferentes.

No obstante, consideramos que esta investigación permite conocer la magnitud con la cual se pueden observar las citopenias en los pacientes VIH positivos, como así también conocer los factores que podrían asociarse con las mismas.

CONCLUSIÓN

Podemos advertir que las citopenias se presentan con una elevada prevalencia en los pacientes VIH hospitalizados, con una frecuencia aún mayor que la publicada en la literatura. La anemia se ha observado en la mayoría de los pacientes al igual que la linfopenia. En menor medida se han observado la leucopenia, trombocitopenia y neutropenia.

Aunque la patogenia de las alteraciones hematológicas más frecuentes en pacientes infectados por VIH no se conoce aún por completo, se asume que es multifactorial (16, 25).

En la presente investigación podemos concluir que los factores que se asociaron con mayor frecuencia a las citopenias fueron: el recuento de linfocitos CD4+ menor a 200 células/mm³, la presencia de alguna enfermedad oportunista, en particular la TB pulmonar como extrapulmonar y la ausencia de TARV o adherencia irregular al mismo. En cambio, si bien la trombocitopenia se observó en los diferentes estadios de la enfermedad, se encontró una asociación con dosis terapéuticas de TMS.

Por otro lado, la severidad de la anemia, la linfopenia y la bicitopenia, podrían constituir un factor de mal pronóstico en la evolución de los pacientes VIH internados.

Consideramos que serían necesarias nuevas investigaciones que aborden esta temática con el fin de ampliar los conocimientos, elaborar estrategias dirigidas a modificar los factores asociados y lograr disminuir la morbimortalidad relacionada con las citopenias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bhardwaj S, Almaeen A, Ahmed Wani F, Thirunavukkarasu A. Hematologic derangements in HIV/AIDS patients and their relationship with the CD4 counts: a cross-sectional study. *Int J Clin Exp Pathol*. 2020; 13(4):756-763.
2. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Boletín N°37 “Respuesta al VIH y las ITS en la Argentina” Año XXIII. 2020.
3. Fan L, Li C, Zhao H. Prevalence and Risk Factors of Cytopenia in HIV-Infected Patients before and after the Initiation of HAART. *Biomed Res Int*. 2020; 2020:3132589.
4. Kathuria S, Kaur Bagga P, Malhotra S. Hematological Manifestations in HIV Infected Patients and Correlation with CD4 Counts and Anti Retroviral Therapy. *International Journal of Contemporary Medical Research*. 2016; 3(12):3495-3498.
5. Severini J, Tardío C, Bellantig Tardío, M, Cusumano M, Dolce V, Perotti D, et al. Revisión “Abordaje del paciente con pancitopenia”. Publicación digital de la 1° Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica, Facultad de Ciencias Médicas, UNR, Santa Fe, Argentina. 2010.
6. Flores MG. Diagnóstico de citopenias. Algoritmo de estudio. XXIII Congreso Argentino de Hematología. 2017; 21(Extraordinario):250-278.
7. Vaswani PPM, Senga-Tang IR, Catapia JRM, Abad CLR, Dumagay TE. The hematologic profile of Filipino HIV-infected individuals and its association with CD4 counts. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2022; 44(3):307-313.
8. Damtie S, Workineh L, Kiros T, Eyayu T, Tiruneh T. Hematological Abnormalities of Adult HIV-Infected Patients Before and After Initiation of Highly Active Antiretroviral Treatment at Debre Tabor Comprehensive Specialized Hospital, Northcentral Ethiopia: A Cross-Sectional Study. *HIV AIDS (Auckl)*. 2021; 4(13):477-484.
9. Firnhaber C, Smeaton L, Saukila N, Flanigan T, Gangakhedkar R, Kumwenda J, et al. Comparisons of anemia, thrombocytopenia, and neutropenia at initiation of HIV antiretroviral therapy in Africa, Asia, and the Americas. *Int J Infect Dis*. 2010; 14(12):1088-92.

10. Omoregie R, Omokaro E, Palmer O, et al. Prevalence of anaemia among HIV-infected patients in Benin City, Nigeria. *Tanzan J Health Res.* 2009; 11(1):1-4.
11. Volberding PA, Levine AM, Dieterich D, Mildvan D, Mitsuyasu R, Saag M. Anemia in HIV infection: clinical impact and evidence-based management strategies. *Anemia in HIV Working Group. Clin Infect Dis.* 2004; 38(10):1454.
12. Abioye AI, Andersen CT, Sudfeld CR, Fawzi WW. Anemia, Iron Status, and HIV: A Systematic Review of the Evidence. *Adv Nutr.* 2020; 11(5):1334-1363.
13. Redig AJ, Berliner N. Pathogenesis and clinical implications of HIV-related anemia in 2013. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013; 2013(1):377-81.
14. Dikshit B, Wanchu A, Sachdeva RK, Sharma A, Das R. Profile of hematological abnormalities of Indian HIV infected individuals. *BMC Blood Disord.* 2009; 9(5).
15. O'Brien ME, Kupka R, Msamanga GI, Saathoff E, Hunter DJ, Fawzi WW. Anemia is an independent predictor of mortality and immunologic progression of disease among women with HIV in Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005; 40(2):219-25.
16. Martínez SLM, Quintero MDA, Ruiz MC, et al. Compromiso hematológico en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana en un hospital universitario de la ciudad de Medellín, Colombia. *Enf Infec Microbiol.* 2020; 40(4):130-135.
17. Agus Somia IK, Merati TP, Bakta IM, Putra Manuaba IB, Yasa WPS, Sukrama IDM, et al. High levels of serum il-6 and serum hepcidin and low cd4 cell count were risk factors of anemia of chronic disease in hiv patients on the combination of antiretroviral therapy. *HIV AIDS (Auckl).* 2019; 11:133-139.
18. Enawgaw B, Alem M, Addis Z, Melku M. Determination of hematological and immunological parameters among HIV positive patients taking highly active antiretroviral treatment and treatment naïve in the antiretroviral therapy clinic of Gondar University Hospital, Gondar, Northwest Ethiopia: a comparative cross-sectional study. *BMC hematology.* 2014; 14(1):8.
19. Vanobberghen F, Weisser M, Kasuga B, Katende A, Battegay M, Tanner M, et al. Mortality Rate in a Cohort of People Living With HIV in Rural Tanzania After Accounting for Unseen Deaths Among Those Lost to Follow-up. *Am J Epidemiol.* 2021; 190(2):251-264

20. Mollel GJ, Moshi L, Hazem H, Eichenberger A, Kitau O, Mapesi H, et al. Causes of death and associated factors over a decade of follow-up in a cohort of people living with HIV in rural Tanzania. *BMC Infect Dis.* 2022; 22(1):37.
21. Nka AD, Sosso SM, Fokam J, Bouba Y, Teto G, Rachel RS, et al. Thrombocytopenia according to antiretroviral drug combinations, viremia and CD4 lymphocytes among HIV-infected patients in Cameroon: a snapshot from the City of Yaoundé. *BMC research notes.* 2019; 12(1):632.
22. 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 hematology.* 2018; 18(1):8.
23. Thulasi R, Manimaran D, Hemanathan G, Afroz T, Sagar R. Hematological abnormalities in HIV infected individuals in correlation to CD4 counts and ART status. *AJMS.* 2016; 7:14–8.
24. Mathews SE, Srivastava D, Balayadav R, Sharma A. Association of hematological profile of human immunodeficiency virus-positive patients with clinicoimmunologic stages of the disease. *J Lab Physicians.* 2013; 5:34–7.
25. De Santis GC, Brunetta DM, Vilar FC, Brandão RA, de Albernaz Muniz RZ, de Lima GM, Amorelli-Chacel ME, Covas DT, Machado AA. Hematological abnormalities in HIV-infected patients. *Int J Infect Dis.* 2011; 15:e808–811.
26. Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, Brooks JT, Pau A, Masur H; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2009; 58(RR-4):1-207.
27. Ministerio de Salud de La Nación Argentina. Coordinación de Tuberculosis y Lepra. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis. Boletín N°6 Tuberculosis y Lepra en la Argentina. 2023.
28. Furno, Eugenia. Anemia en pacientes portadores de VIH internados en la sala de clínica médica del Hospital Provincial de Rosario. Carrera de Posgrado de Especialización en Clínica Médica, UNR. 2018.
29. Firnhaber C, Smeaton L, Saukila N, Flanigan T, Gangakhedkar R, Kumwenda J, La Rosa A, Kumarasamy N, De Gruttola V, Hakim JG, Campbell. Comparisons of anemia, thrombocytopenia, and neutropenia at initiation of HIV antiretroviral therapy in Africa, Asia, and the Americas. *TB Int J Infect Dis.* 2010; 14(12):e1088..

30. Durandt C, Potgieter J, Khoosal R, Nel J, Herd C, Mellet J, et al. HIV and haematopoiesis. *S Afr Med J*. 2019; 109(8b):40-45.
31. Palermo, C. Adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes HIV-SIDA que asisten a consultorio externo o que ingresan a sala de internación del Hospital Juan Bautista Alberdi. Carrera de Posgrado de Especialización en Clínica Médica, UNR. 2018.
32. 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; 15(9):e0239215.
33. Vishnu P, Aboulafia DM. Haematological manifestations of human immune deficiency virus infection. *Br J Haematol*. 2015; 171(5):695-709
34. Johannessen A, Naman E, Gundersen SG, Bruun JN. Antiretroviral treatment reverses HIV-associated anemia in rural Tanzania. *BMC Infectious Diseases* 2011; 11:190.
35. Owiredu WKBA, Quaye L, Amidu N, Addai-Mensah O. Prevalence of anaemia and immunological markers among Ghanaian HAART-naïve HIV-patients and those on HAART. *African Health Sciences*. 2011; 11:2.
36. Gedefaw L, Yemane T, Sahlemariam Z, Yilma D. Anemia and Risk Factors in HAART Naïve and HAART Experienced HIV Positive Persons in South West Ethiopia: A Comparative Study. *PLoS ONE* 2013; 16;8(8):e72202.
37. Khan K, Khan AH, Sulaiman SA, Ting Soo C, Akhtar A. Adverse Drug Reactions in HIV/AIDS Patients at a Tertiary Care Hospital in Penang, Malaysia. *Japanese journal of infectious diseases* 2016; 69:56-9.
38. Rather ZA, Chowta MN, Prakash Raju GJ, Mubeen F. Evaluation of the adverse reactions of antiretroviral drug regimens in a tertiary care hospital. *Indian J Pharmacol*. 2013; 45(2):145-8.
39. Taimal Sáez CM, Reiban Espinoza EA, Flores Siranula GM, Chuquitarco Marín PA. Alteraciones hematológicas asociadas a terapia antirretroviral en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana. *Salud Cienc. Tecnol*. 2022; 2(S1):208.
40. Suja S, Saravanan T, Karthikeyan S. Profile of hematological abnormalities and its correlation with absolute CD4 count and human immunodeficiency virus viral load in human immunodeficiency virus-infected patients in a tertiary care hospital. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2020; 41(2):156-161.

ANEXO

ANEXO 1: CARTAS A COMITÉ DE DOCENCIA Y COMITÉ DE INVESTIFACION.

Rosario, 8 de Agosto de 2023

Comité de Docencia

Comité de Investigación

Hospital Juan Bautista Alberdi

Me dirijo a ustedes con la finalidad de comunicarles mi deseo de realizar un proyecto de investigación observacional, retrospectiva y transversal en el período comprendido entre octubre de 2020 y febrero de 2023 a realizarse en la sala general de internación del Hospital Juan Bautista Alberdi.

Surge esta inquietud ante la necesidad de realizar dicho proyecto como parte del trabajo final de la carrera de posgrado de la especialidad de Clínica Médica.

Adjunto el proyecto completo titulado “CITOPENIAS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH HOSPITALIZADOS EN UN EFECTOR DE SEGUNDO NIVEL DE COMPLEJIDAD EN LA CIUDAD DE ROSARIO, SANTA FE”; donde especifica el tema, los objetivos, material y métodos y variables a analizar.

Solicito su autorización para realizar el mismo.

Agradezco su atención y espero su pronta respuesta.