

ALTERACIONES MORFOLÓGICAS DE LOS GLÓBULOS ROJOS COMO EFECTO DE LA ACCIÓN DE LOS ANTIRRETROVIRALES EN PACIENTES CON VIH POSITIVO

E.H.D.L. José Justiniano Sánchez Hernández, Q.F.B. Araceli Velázquez Xochihua,
T.L.C. Judith Armas Rosas. Hospital General de Tlaxcala.

RESUMEN

Objetivo:

Determinar la incidencia y prevalencia de microcitosis y macrocitosis en eritrocitos de pacientes VIH positivo tratados con antirretrovirales.

Material y Método:

Estudio descriptivo, transversal, enero-diciembre 2013; 541 pacientes VIH positivo, tratados con antirretrovirales. Los parámetros que se consideraron importantes para la investigación fueron físicos, químicos (de laboratorio Biometría Hemática (niveles de hemoglobina, volumen globular medio de los eritrocitos) y la carga viral todos estos ya existentes en el expediente de cada paciente. La Biometría Hemática se realizó en el equipo LH 750 Analizer de COULTER. Los datos fueron capturados en el programa Excel y analizados en el programa estadístico Stata versión 12.

Resultados:

El mayor porcentaje de los pacientes registrados en el CIDS son hombres, la macrocitosis, microcitosis y anemia se puede presentar en ambos sexos, hay pacientes que no tienen anemia y sus eritrocitos son normales. El mayor porcentaje de macrocitosis sin anemia se presenta en los hombres. La carga viral medida en casi todos los pacientes se reporta con un número de copias mínimo detectable (menos de 40)

Conclusiones:

El 90.7 % de los pacientes sin anemia (de un total de 344) han cursado su tratamiento sin alteraciones de los eritrocitos y el 9.3 % (de los 344) desarrollaron macrocitosis. La macrocitosis sin anemia se presenta como uno de los efectos adversos en la aplicación de los antirretrovirales.

Summary

Objective:

To determine the incidence and prevalence of microcytosis and macrocytosis in red blood cells of HIV-positive patients treated with antiretrovirals

Material and method:

Study descriptive, transversal, January-December 2013; 541 HIV-positive patients, treated with anti-retrovirals. The parameters that were considered important for the research were physical, chemical (laboratory hematic biometry (levels of hemoglobin, erythrocytes average globular volume) and viral load all of these already existing on the record of each patient.) The hematic biometry was team LH 750 COULTER Analizer. The data were captured in the Excel program and analyzed in the statistical program Stata ver. 12.

Results:

The highest percentage of the patients registered in the CIDS are men, the macrocytosis, microcytosis and anemia can occur in both sexes, there are patients who have anemia and their red blood cells are normal. The highest percentage of mac. Viral load measured in almost all patients reported with a number of copies minimum detectable (less than 40)

Conclusions:

The 90.7% of patients without anemia (of a total of 344) have completed their treatment without alteration of erythrocytes and 9.3% (of 344) developed macrocytosis. Macrocytosis without anaemia is presented as one of the adverse effects on the application of antiretroviral drugs

INTRODUCCIÓN

Los antirretrovirales pueden causar efectos adversos graves, leves y muy severos¹⁻⁴. Entre los años 1995 y 1997, han ocurrido tres hechos que han brindado una expectativa en el tratamiento de los pacientes con VIH. Primero, en relación a la patogénesis: se reconoce una tasa de replicación viral de 10 billones de viriones diariamente, durante la mayor parte del curso de la enfermedad. Luego el control de este fenómeno es el objetivo de cualquier acción terapéutica. Segundo, en el laboratorio: la introducción del método cuantitativo de medición del VIH RNA plasmático (carga viral). Y por último, en el área terapéutica: luego de diez años de uso de inhibidores análogos nucleósidos de la transcriptasa reversa, la aparición de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa y los inhibidores de proteasa. La finalidad del tratamiento antirretroviral es la supresión de la replicación del VIH y el restablecimiento de la función inmunológica, evitando así la progresión clínica de la enfermedad: aparición de enfermedades oportunistas y neoplasias asociadas a SIDA. La tendencia actual parece que no es tratar cuanto antes con terapias energéticas, sino tratar energéticamente en el momento oportuno⁵. La razón del cambio de estrategia es que los regímenes antirretrovirales producen efectos adversos importantes, son de difícil adherencia y pueden desarrollar resistencias, bien por incumplimiento de la terapia, o por alcanzar niveles sub-óptimos de los fármacos⁶. Las guías europeas para el tratamiento del VIH⁷ recomiendan tratar a aquellos pacientes:

- Sintomáticos (independientemente de los valores de CD4 o de la carga viral);
- Con un recuento de linfocitos CD4 < 350 células /ml;
- Con CD4 entre 350-500 células/ml y una carga viral de RNA-VIH > 50000 copias/ml.

En los pacientes en situación muy avanzada ($50 < CD4 < 100$ cel/ml), con una carga viral basal elevada, o que precisen recuperación rápida del sistema inmunológico, se suelen usar regímenes muy potentes con más de tres medicamentos, valorando siempre las características del paciente: sexo, estilo de vida, compromiso y posibilidad real de adherencia, presencia de otras patologías ej.: co-infección con VHC o VHB, y la potencial toxicidad del tratamiento. Son muchas las combinaciones posibles a la hora de iniciar un TARGA, pero la mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan barajar tres opciones⁸⁻¹⁰:

- 1º) 1 IP potenciado con ritonavir (R) + 2 ITIAN; Lopinavir/ritonavir (LPV/R) + lamivudina (3TC) + [zidovudina (AZT) ó estavudina (d4T)].
- 2º) 1 inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN) + 2 ITIAN; EFV + 3TC + [zidovudina (AZT) ó TDF ó d4T].
- 3º) 3 ITIAN, por ej.: Abacabir (ABC) + 3TC + AZT; ésta combinación suele reservarse para cuando los IP ó los ITINN están contraindicados.

Con respecto a la toxicidad, hay que tener en cuenta tanto el perfil de los fármacos individuales, como la toxicidad asociada de las combinaciones. Un efecto adverso bastante común de las terapias antirretrovirales, y especialmente importante en el caso de co-infección con VHB o VHC puede limitar las opciones de tratamiento, es el de la hepatotoxicidad. Así por ejemplo, ddl, d4T y RTV no están recomendados si hay co-infección; EFV, por la misma razón, debe elegirse frente al otro ITINN (NVP). La toxicidad mitocondrial es otro aspecto a tener en cuenta (especialmente en los ITIAN). d4T es el que presenta peor perfil: mayor riesgo de neuropatía periférica, acidosis láctica y pancreatitis. También produce lipoatrofia, hiperlipidemia y anemia hemolítica¹¹, sobre todo asociado con ddl^{12,13}. Otra asociación que debe evitarse es ddl-TNF¹⁴, pues TNF aumenta la exposición sistémica a ddl en un 40-60% (mayor riesgo de pancreatitis y acidosis láctica). La reducción de dosis de ddl (250 mg) para evitar esta sobreexposición, ha provocado un alto porcentaje de fracaso virológico y aparición de resistencias en fases tempranas, sobre todo en pacientes con carga viral elevada y recuentos bajos de linfocitos CD4¹⁵. Si esta asociación es estrictamente necesaria, se ha de realizar un seguimiento estrecho de los pacientes en cuanto a eficacia y aparición de reacciones adversas.

La lipodistrofia es un efecto adverso frecuente en los TARGA que en principio se atribuyó a los IP. El primer caso se publicó en 1998¹⁶ (a los 2 años de la comercialización de los primeros IP), y en 2003 se hizo la primera definición objetiva de este síndrome¹⁷. Pero pronto se vio que los ITIAN también la producen¹⁸ y que otros factores, incluso la misma infección VIH, predisponen a ella. El síndrome de lipodistrofia comprende alteraciones:

- 1) Morfológicas: pérdida de grasa periférica (facial, en extremidades y nalgas) y acúmulo de grasa central (mamaria, abdominal y dorso-cervical);
- 2) Metabólicas: hiperlipemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia, diabetes Mellitus tipo 2 e hiperlactacidemia.

Bibliografía

1. Barlett, J G, Gallart J E. Medical Management of HIV Infection. 2004 Edition
2. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents. (April 7) 2005. Department of Health and Human Services (DHHS).
3. <http://AIDSinfo.nih.gov>
4. <http://www.hopkins-aids.edu>
5. Rubio R, Berenguer J, Miro JM, Antela A, Iribarren JA, y col. Recomendaciones de GESIDA/ PNS respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2002. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20 (6): 244-303.
6. Iribarren JA, Labarga P, Rubio R, Berenguer J, Miro JM, Antela A, et al. Recomendaciones de GESIDA/ PNS respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (octubre 2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22 (10): 564-642.
7. European Guidelines. *AIDS* 2003; 17 Suppl 2: 26.
8. Gatell JM, Clotet B, Podzamczar D, Miró JM, Mallolas J. Guía práctica del SIDA 7º edic. Masson 2002.
9. Guelar A, Carmona A, Knobel H. Guía de terapia antirretroviral, 3ª edic. Momento Médico Iberoamericana 2004.
10. Santamaría JM, Barros C, Drona F, Labarga P, Podzamczar D. Inicial antiretroviral treatment. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; (Supl.2): 3-9.
11. DHHS. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV infected adults and adolescents. 2001.
12. Tuset M, Miro JM, Codina C, Ribas J. Guía de interacciones farmacológicas en VIH. Bristol-Myers S.L. 2002.
13. Bartlett JG, Gallant JE. Medical Management of HIV 2004. Johns Hopkins Medicine Health Publishing Business Group.
14. Nota informativa de la AEMPS. Ref 2005/06. 2-3-2005.
15. León A, Martínez E, Mallolas J, Laguno M, Blanco JL, Fumarola T, Gatell JM. Early virological failure in treatment-naive HIV-1 infected adults receiving didanosine and tenofovir plus efavirenz or nevirapine. *AIDS* 2005; 19 (2): 213-215.
16. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ et al. Pathogenesis of HIV-1 protease inhibitor associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998; 352: 1881-1883.
17. Carr A, Emery S, Law M, Puls R, Lundgren JD, Powderly WG. HIV lipodystrophy case definition study group. An objective case definition of lipodystrophy in HIV infected adults: a case control study. *Lancet* 2003 Mar 1; 361 (9359): 726-35.

Los criterios de tratamiento de la lipodistrofia en pacientes VIH no difieren de los recomendados para esta patología en la población general¹⁹:

Si triglicéridos (TG) >500 mg/dl, tratar con fibratos (también bajan LDL-colesterol);

Si TG <500 mg/dl tratar con estatinas, según valores de LDL-colesterol y riesgo de enfermedad coronaria²⁰. En ausencia de factores de riesgo, y si LDL-colesterol >190 mg/dl, en pacientes VIH se usan pravastatina y atorvastatina, que interactúan menos con IP y ITINN a nivel del Cit P450 que el resto de los fármacos del grupo²¹.

MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio transversal descriptivo en 541 pacientes que son VIH positivo y que están siendo tratados con antirretrovirales. La muestra fue calculada con la fórmula de tamaño de muestra para estudios transversales y poblaciones finitas, considerando un nivel de confianza del 95 % un error aceptado del 5% y una prevalencia del evento de interés del 30 %. La información obtenida fue a partir de un universo de estudio de 541 pacientes registrados en el CIDS del estado de Tlaxcala, mediante la recolección de datos concentrados en los archivos del CIDS, de enero a diciembre del 2013. Se hizo considerando una serie de parámetros que se pudieran medir y que son básicos para el expediente del paciente. Los parámetros que se consideraron importantes para la investigación fueron físicos (la edad, el sexo y alguna enfermedad), químicos (antirretrovirales), de laboratorio la Biometría Hemática (niveles de hemoglobina, volumen globular medio de los eritrocitos) y la carga viral, todos estos ya existentes en el expediente de cada paciente. Además se hizo lectura del frotis de sangre periférica que se tiñó con el colorante de Wright (que es una técnica de tinción de Romanowsky constituido básicamente por eosina y azul de metileno, con la adición de un buffer).. El volumen globular medio se tomó de los datos arrojados por el equipo LH 750 Analyzer de COULTER en la realización de la Biometría Hemática de control que el paciente debe hacerse cada cuatro meses de enero a diciembre del 2013. Tomando en consideración que La Guía de Manejo Antirretroviral de las Personas con VIH. CENSIDA 2012. QUINTA EDICION, es clara en las indicaciones que se hacen al decir, que el paciente con VIH positivo debe realizarse sus estudios de laboratorio cada cuatro meses. A algunos pacientes se les cuantificó reticulocitos, incubando por dos horas, dos gotas de sangre y una gota de azul de cresil brillante depositadas en un tubo de vidrio y bien tapado con parafilm para evitar la evaporación, después se hace un frotis para contar mil eritrocitos con ayuda del microscopio y a inmersión para ver el número de reticulocitos y sacar el porcentaje. Los datos fueron capturados en el programa Excel y analizados en el programa estadístico Stata versión 12. En primera instancia se realizó el análisis descriptivo de las Variables de interés: para las variables numéricas (vitamina B12, folatos y hierro) se utilizaron medidas de tendencia central, tales como: medias, medianas y desviación estándar. Para las variables categóricas (edad, sexo) se dará en porcentajes

RESULTADOS

En este trabajo de investigación nos enfocamos al efecto adverso que se pudiera observar sobre el volumen globular de los eritrocitos (macrocitosis y microcitosis), pero en una población específica como lo es pacientes con VIH positivo en el estado de Tlaxcala, registrados en los archivos del CIDS. Se buscó información bibliográfica y encontramos que en México es escaso el trabajo relacionado con estos pacientes. Datos que se obtuvieron provienen de otros países.

DISCUSION

La búsqueda de la disminución plasmática de la carga vírica de pacientes con infección por el VIH, por debajo de los límites de cuantificación de las técnicas más sensibles disponibles en la actualidad, junto con el aumento del número de linfocitos CD4, se ha asociado con un descenso en el riesgo de padecer enfermedades oportunistas en estos pacientes. Los fármacos antirretrovirales constituyen la herramienta fundamental en el control de esta infección, si bien, para que resulten eficaces, deben emplearse en combinaciones de, al menos, tres de ellos. Todos los antirretrovirales pueden producir efectos adversos específicos, varía según el fármaco, la clase a la que pertenece e incluso la susceptibilidad individual²². Se habla de efectos adversos como toxicidad mitocondrial, acidosis láctica con esteatosis hepática, erupciones cutáneas, lipodistrofia, hiperglucemia, dislipemia y de manera particular la Zidovudina puede producir anemia, macrocitosis, neutropenia y miopatía. En estudios realizados sobre macrocitosis eritrocítica se ha planteado el revisar causas que puedan ser las que la originen, como se hizo en Costa Rica, con pacientes de hospital, internos y externos²³, notaron que en 100 pacientes consecutivos, con macrocitosis, la mayoría de ellos (79%) tenían SIDA y estaban siendo tratados con zidovudina (AZT); con lo cual concluyeron que la AZT estaba condicionando macrocitosis en la población de pacientes que asiste a algunos hospitales urbanos de los Estados Unidos,

18. Brinkman K, Smeitink J, Romijn J, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral therapy related lipodystrophy. *Lancet* 1999; 354: 1112-5.

19. Dubé MP, Sprecher D, Henry K et al. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipemia in HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the Adult ACTG Cardiovascular Disease Focus Group. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1216-1224.

20. Executive Summary of the 3rd Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA*. 2001; 285: 2486-2497.

21. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999; 341: 498-511.

22. Santos CE, Fuertes MA. *An. Med Interna Madrid*. 23; 7 Madrid jul. 2006.

23. Snower D, Weil S. Changing etiology of macrocytosis. Zidovudine as a frequent causative factor. *Am J Clin Pathol* 1993; 99: 57-60.

24. Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. *Clin Med Res*. 2006; 4, 236-41.

25. Gutiérrez HR, Santos CR, Soriano ZF, Mazorra BE, Navarro CP. Causas de macrocitosis sin anemia: a propósito de 18 casos. *Salud Rural*. 2004; XXI 79-90.

26. Javier F, Díaz E, Mazorra BE, Morcillo CV, Gutiérrez PB. Estudio de macrocitosis sin población urbana Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Prosperidad. Área 2, Madrid, España.

27. Sarati H. Hematología: Concepto anemia en una composición y fisiología del eritón, Medicina Interna, Fundación Instituto de Reumatología e Inmunología 1997.

con una frecuencia marcadamente disminuida (proporcionalmente relativa), de las deficiencias de B 12 y folatos, otrora relevantes causas de macrocitemia. La macrocitosis sin anemia puede ser el primer indicio para el diagnóstico de enfermedades importantes que precisen tratamiento, como son el hipotiroidismo o el déficit vitamínico. En otro estudio realizado en Madrid España se comprobó que el 7,12% de los pacientes (1.403/19.710) de cualquier edad adscritos al centro de salud tenía VCM elevado sin déficit de hemoglobina, lo que supone una prevalencia elevada frente a las cifras del 2–4% en la población general^{24,25} encontradas en la literatura médica revisada. Este estudio describe las posibles causas atribuibles de macrocitosis sin anemia en 234 pacientes dentro del ámbito de atención primaria, lugar que parece el más adecuado para el estudio dada la accesibilidad del paciente, la posibilidad de hacer seguimiento y completar pruebas diagnósticas, así como de realizar una valoración integral del paciente. Las causas de macrocitosis sin anemia son menos conocidas y no siempre el clínico las tiene en cuenta²⁶. En el presente trabajo se logró encontrar información valiosa referente a los efectos adversos de los antirretrovirales, ya que no se había considerado la morfología de los eritrocitos en los pacientes con VIH positivo y es que aparentemente no hay sintomatología que obligue a estudiarla, pero funcionalmente si tiene importancia debido a que, si hay macrocitos o microcitos, estos no cumplen su principal trabajo para el que se producen, como lo es el transporte de oxígeno. Pero el dato importante aquí es que hay pacientes que desarrollan macrocitosis sin que haya disminución en el nivel normal bajo de hemoglobina. Considerando que durante su terapia antirretroviral se indica el consumo de Vitamina B12, Ácido Fólico, Multivitaminas y/o hierro por si acaso se desarrollara anemia como un efecto adverso, y resultó que hay un porcentaje del 63.6%(344/541) de los pacientes estudiados que tiene hemoglobina normal entre 13 y 18 g/dl con una media de 15.3 (\pm 1.45) y volumen globular eritrocitario normal entre 83 y 99 fl durante el tratamiento y que de éstos, el 9.3%(32 de 344) desarrollaron macrocitosis entre 100 y 127 fl con una media de 107.8(\pm 8.89) fl. El mayor porcentaje de pacientes fue masculino en un 72 % (388 de 541). En este trabajo de investigación, a pesar de llevarse a cabo en una población limitada pero definida se nos va a permitir generalizar algunas de las observaciones. No se le ha dado importancia a los efectos adversos que pueden causar los antirretrovirales en la síntesis de hemoglobina que se lleva a cabo en los eritrocitos, ya que, como la macrocitosis sin anemia aparentemente no produce sintomatología alguna, si es importante entender que a nivel celular y molecular no se da el adecuado transporte de oxígeno por los eritrocitos, y es que, no por ser glóbulos rojos grandes van a ser más eficientes, y esto si influye en la calidad de vida de los pacientes. Este efecto adverso todavía no tiene significado clínico, pero tal vez a futuro sí. Cuando se inició el tratamiento con antirretrovirales a los pacientes con HIV positivo, solo era la zidovudina la que causaba macrocitosis y ahora por lo visto, son los Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Nucleósido (ITRN) y los Inhibidores de la Proteasa (IP) los que más la causan. Cualquier tratamiento con antirretrovirales mantiene la carga viral en el número mínimo detectable (menos de 40 copias/ml).

CONCLUSIONES

- 1.- La mayor incidencia VIH positivo en el Estado de Tlaxcala, se presenta en el sexo masculino.
- 2.- Los antirretrovirales son causa de la macrocitosis sin anemia como efecto adverso.
- 3.-La macrocitosis sin anemia se presenta más en hombres que en mujeres.
- 4.-El mayor porcentaje de los pacientes con HIV positivo en el Estado de Tlaxcala, cursan sin anemia durante el tratamiento.
- 5.-Los complementos vitamínicos y el hierro no cumplen su función en un cierto porcentaje de los pacientes con HIV positivo.
- 6.- La calidad en la función del eritrocito depende de su morfología y volumen corpuscular medio. Un macrocito es una célula muy delgada, irregular y oval y por consiguiente muy frágil, lo que provocará el no cumplir al 100 % con su finalidad, que es el transporte de oxígeno durante su tiempo de vida media normal. Esto causará cierto daño en la calidad de vida del paciente.
- 7.- De acuerdo al estudio, cualquier antirretroviral de elección puede desarrollar macrocitosis sin anemia.
- 8.- Tomarle interés al volumen corpuscular medio del eritrocito elevado sin anemia, además de considerarlo como efecto adverso de los antirretrovirales puede ayudar a detectar y tratar problemas de salud incipientes

Tabla 1.- Variables sociodemográficas de la población VIH positiva con tratamiento antirretroviral, de enero a diciembre del 2013.

	Hombres	(%)	Mujeres	(%)	Total	(%)	Media	D.S.
Estado	n= 388	72	n=153	28	n=541	100	Edad= 36	Edad= 11
Civil								
Soltero	177	45.6	128	83.7	305	56		
Casado	211	54.4	25	16.3	236	44		

La mayor incidencia de pacientes con VIH positivo son adultos y predominan los hombres. Los pacientes solteros representan mayor porcentaje de VIH positivo en relación a los casados.

	Hombres (N=388)	%	Mujeres (N=153)	%	Total (N=541)	%
Microcitosis	21	5.4	25	16.4	46	8.5
Macrocitosis	44	11.3	18	11.7	62	11.5
Normocitosis	46	11.9	43	28.1	89	16.4
Sin anemia	277	71.4	67	43.8	344	63.6

En la tabla se observa que el 20 % de los pacientes estudiados, cursan durante su tratamiento con macrocitosis o microcitosis y es mas en los hombres que en las mujeres.

Hay pacientes que durante el tratamiento no sufren alteraciones sus glóbulos rojos. La mayoría de los pacientes estudiados no desarrollan anemia (el 63.6 %).

Grafica 1.- Representa los porcentajes observados.

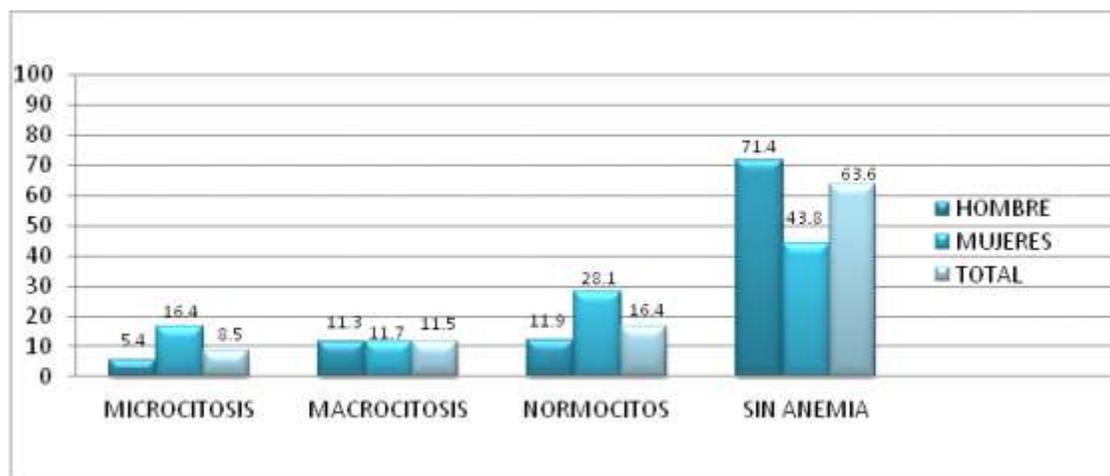


Tabla 3.- Relación entre los antirretrovirales combinados y la morfología de los eritrocitos.

	SIN ANEMIA n=344 (IC 95%)	MICROCITOSIS 46	MACROCITOSIS 62	NORMOCITOS 89	VALOR DE P
EDAD (Media= 36)					
SEXO					
Hombres (%)	71.7	45.6	70.9	51.6	0.0001
Mujeres (%)	28.3	54.4	29.1	48.4	0.0001
VITAMINA B12 (%)	37.9 (32.7-43.3)	31.3 (19.3-45.9)	34.5 (23.5-47.7)	37.7 (27.6-48.2)	0.820
POLIVITAMINAS (%)	43.6 (38.0-48.8)	24.6 (13.9-38.8)	31.7 (21.0-44.7)	38.5 (28.6-49.4)	0.043
ACIDO FOLICO (%)	14.8 (11.2-19.0)	10.7 (4.4-2.3)	25.3 (15.5-38.3)	6.9 (3.1-14.6)	0.022
HIERRO (%)	3.7 (2.1-6.4)	33.4 (21.1-48.1)	8.5 (3.5-18.9)	16.9 (10.2-26.5)	0.0001
ITRN Y ITRNN (%)					
ITRN Y ITRNN (%)	13.8 (10.5-17.9)	13.3 (6.0-26.9)	18.9 (11.0-30.5)	7.7 (3.7-15.6)	0.229
ITRN Y IP (%)	51.8 (46.4-57.1)	63.1 (48.0-76.0)	51.0 (38.7-63.3)	54.4 (43.7-64.6)	0.546
ITRNN Y IP(%)	3.2 (1.7-5.8)	7.3 (2.3-20.5)	4.4 (1.4-13.3)	0	0.060

- 1.-Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Nucleósido (ITRN)
- 2.-Inhibidores de la Transcriptasa Reversa No Nucleósido (ITRNN)
- 3.-Inhibidores de la Proteasa (IP)

Los hombres presentan significativamente mayor porcentaje de macrocitosis (70.9 %), y un mayor porcentaje (71.7 %) no presentan anemia en comparación a las mujeres. La combinación de ITRN Y IP va a presentar mayor porcentaje de macrocitosis y microcitosis.

Grafica 2.- Distribución de alteraciones en la morfología eritrocitaria de acuerdo al tipo de antirretrovirales combinados utilizados en pacientes con VIH positivo en Tlaxcala.

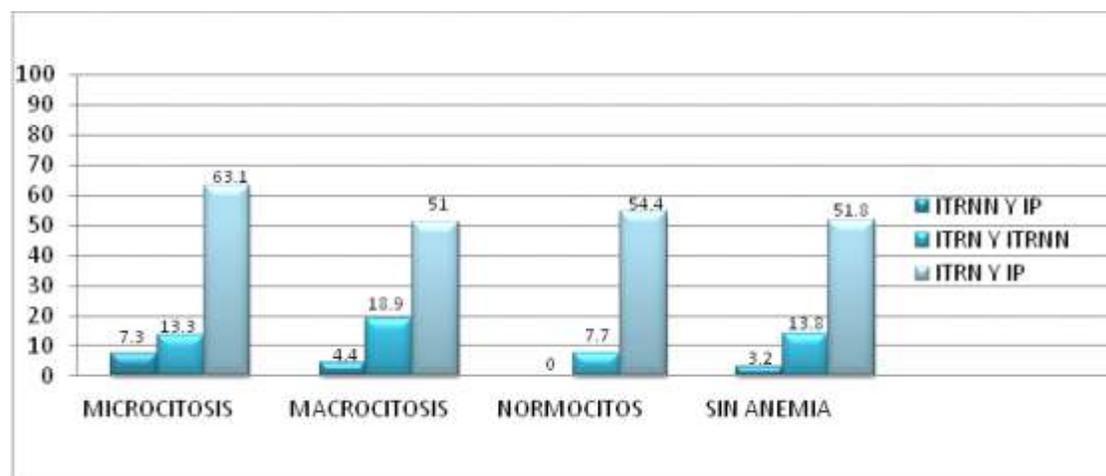


Tabla 4.- Relación entre los antirretrovirales sin combinación y la morfología de los eritrocitos.

	SIN ANEMIA n=344 (IC 95%)	MICROCITOSIS 46	MACROCITOSIS 62	NORMOCITOS 89	VALOR DE P
EDAD (Media= 36)					
SEXO					
Hombres (%)	71.7	45.6	70.9	51.6	0.0001
Mujeres (%)	28.3	54.4	29.1	48.4	0.0001
VITAMINA B12 (%)	37.9 (32.7-43.3)	31.3 (19.3-45.9)	34.5 (23.5-47.7)	37.7 (27.6-48.2)	0.820
POLIVITAMINAS (%)	43.6 (38.0-48.8)	24.6 (13.9-38.8)	31.7 (21.0-44.7)	38.5 (28.6-49.4)	0.043
ACIDO FOLICO (%)	14.8 (11.2-19.0)	10.7 (4.4-2.3)	25.3 (15.5-38.3)	6.9 (3.1-14.6)	0.022
HIERRO (%)	3.7 (2.1-6.4)	33.4 (21.1-48.1)	8.5 (3.5-18.9)	16.9 (10.2-26.5)	0.0001
ITRN (%)	31.2(26.4-36.5)	25.3 (14.5-40.4)	26.9 (17.2-39.6)	34.2 (24.8-45.0)	0.676
ITRNN (%)	11.0 (8.0-14.9)	8.5 (3.1-20.9)	15.8 (8.7-26.9)	7.5 (3.6-15.3)	0.419
IP (%)	54.6 (49.2-59.9)	65.0 (49.8-77.7)	54.3 (41.7-66.3)	57.5 (46.7-67.6)	0.614

- 1.-Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Nucleósido (ITRN)
- 2.-Inhibidores de la Transcriptasa Reversa No Nucleósido (ITRNN)
- 3.-Inhibidores de la Proteasa (IP)

La macrocitosis y microcitosis se presenta más con los antirretrovirales del grupo de IP.
Las alteraciones morfológicas se presentan menos con los antirretrovirales del grupo ITRNN



Grafica 3.- Distribución de alteraciones en la morfología eritrocitaria de acuerdo al tipo de antirretrovirales no combinados utilizados en pacientes con HIV positivo en Tlaxcala.

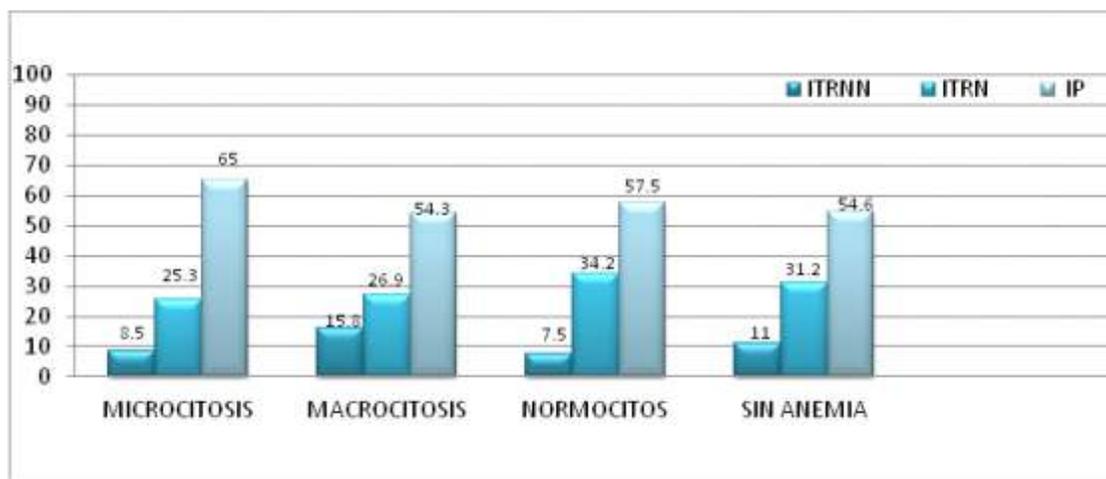


Tabla 5.- Distribución por sexo de alteraciones eritrocitarias en pacientes con VIH positivo en el estado de Tlaxcala, 2014

	Hombres (N=388)	%	Mujeres (N=153)	%	Total (N=541)	%
Sin anemia	277	80.5	67	19.5	344	100.0
Normocitosis	247	71.8	65	18.9	312	90.7
Sin anemia						
Macrocitosis	30	8.7	2	0.6	32	9.3
Sin anemia						

Vemos un elevado porcentaje de pacientes que no presentan anemia durante su tratamiento con antirretrovirales, en su mayoría son hombres. El 90.7 % de los 344 pacientes que no presentan anemia tiene glóbulos rojos normales y hay un porcentaje de consideración del 9.3 % (de los 344 pacientes) que desarrolla macrocitosis sin anemia.

Grafica 4.- Distribución de macrocitosis sin anemia y normocitosis sin anemia de acuerdo al sexo en pacientes con HIV positivo en el estado de Tlaxcala.

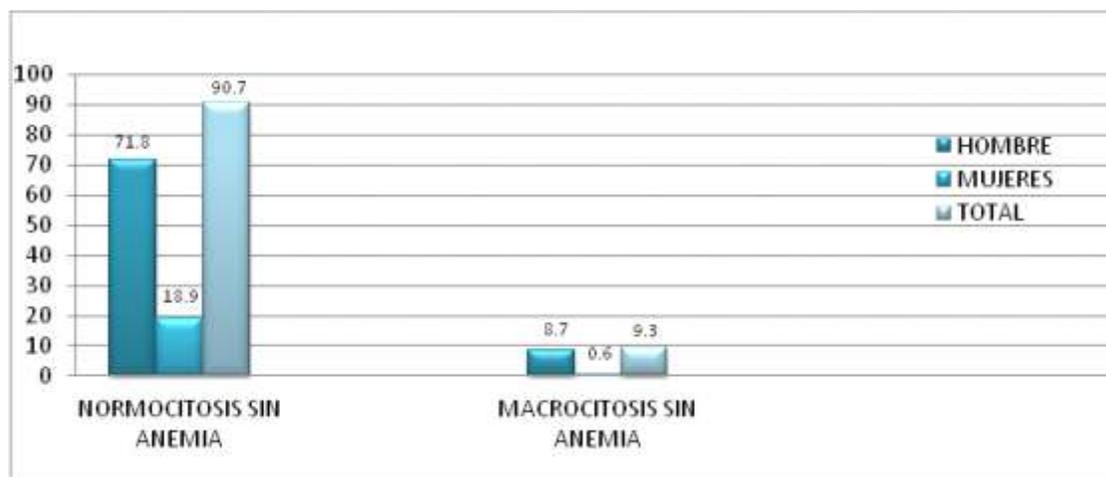


Tabla 6.- Variables observadas en los pacientes que tenían células normales sin anemia y se fueron a macrocitos

	HOMBRES (n=30)					MUJERES (n=2)					TOTAL (N=32)	% 5.9	EDAD M 36
	si	%	no	%	Total %	si	%	no	%	Total %			
VITAMINA B12	18	60	12	40.0	100	0	0	0	0	0	18	56.2	
POLIVITAMINAS	16	53.3	14	46.7	1	50.0	1	50	100	17	53.1		
ACIDO FOLICO	8	26.0	22	73.3	1	50.0	1	50	100	9	28.1		
Hierro	1	3.3	29	96.7	0	0	0	0	0	1	3.1		
ITRN	29	96.7	1	3.3	2	100	0	0	100	31	96.9		
ITRNN	8	26.7	22	73.3	0	0	0	0	0	8	25		
IRTNUCLEOTIDO	1	3.3	29	96.7	0	0	0	0	0	1	3.1		
IP	19	63.3	11	36.7	2	100	0	0	100	21	65.6		
II	0	0	0	0.0	0	0	0	0	0	0			
CONDILOMAS	4	13.3	26	86.7	0	0	0	0	0	4	12.5		
HEPATITIS	1	3.3	29	96.7	0	0	0	0	0	1	3.1		
SIFILIS	2	6.6	28	93.3	0	0	0	0	0	2	6.2		

- 1.-Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Nucleósido (ITRN)
- 2.-Inhibidores de la Transcriptasa Reversa No Nucleósido (ITRNN)
- 3.- Inhibidores Nucleótidos de la Transcriptasa Reversa (IRTNUCLEOTIDO)
- 4.-Inhibidores de la Proteasa (IP)
- 5.-Inhibidores de la Integrasa (II)

Se observa que el mayor porcentaje de la macrocitosis sin anemia se da en pacientes que son tratados con antirretrovirales del grupo de los ITRN Y IP.

Del total de los pacientes estudiados (541), el 5.9 % desarrollaron macrocitosis sin anemia, teniendo en el inicio del tratamiento, glóbulos rojos y hemoglobina normales.

Tabla 7.- Carga viral en los pacientes que presentaron macrocitosis sin anemia.

Carga Viral en copias/ml	Hombres N= 30			Mujeres N= 2			Ambos Sexos
	Número de Copias	%	Número de Pacientes	Número de Copias	%	Total	
CARGA VIRAL Baja < 5000 copias	30	< 40	100	2	< 40	100	100
CARGA VIRAL Alto > 30000 copias	0	0	0	0	0	0	0

Se muestra que el 100 % de los pacientes con VIH positivo que recibieron tratamiento antirretroviral con cualquiera de los inhibidores, van a dar respuesta aceptable para no permitir que el número de copias virales aumente.