

Compromiso hematológico en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana en un hospital universitario de la ciudad de Medellín, Colombia

Martínez Sánchez, Lina M.* López López, Lucelly*
Quintero Moreno, Dayana A.* Álvarez Hernández, Luis Felipe*
Ruiz Mejía, Camilo* Restrepo Lozada, Mary A.**
Carvajal Alzate, Manuela* Hernández Sarmiento, José M.*

Hematological compromise in patients with human immunodeficiency virus infection in a university hospital in the city of Medellin, Colombia

Fecha de aceptación: septiembre 2020

Resumen

ANTECEDENTES. Las alteraciones hematológicas son frecuentes en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH), entre ellas destacan la pancitopenia y la destrucción periférica celular, entre otras, y la anemia es el hallazgo más frecuente.

OBJETIVO. Identificar las alteraciones hematológicas más frecuentes en pacientes con VIH atendidos en un hospital universitario de Medellín, durante el periodo 2017-2018.

MÉTODOS. Estudio transversal descriptivo. Se incluyeron pacientes con VIH mayores de 18 años con diagnóstico confirmado por laboratorio. Se excluyó a aquellos pacientes con ausencia de las variables hematológicas en historias clínicas. Se hizo un muestreo no probabilístico de casos consecutivos. El análisis estadístico se realizó en el programa SPSS v.25, a las variables cuantitativas se les calculó media y mediana con rango intercuartílico, y a las cualitativas, frecuencias absolutas y relativas.

RESULTADOS. Se revisaron 30 historias clínicas, de las cuales se excluyeron tres. Las alteraciones más comunes fueron anemia, eosinopenia e hipocromía con 51.9, 48.1 y 18.5%, respectivamente. La anemia se reportó con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad avanzada, así como en pacientes en manejo con atazanavir.

CONCLUSIÓN. La anemia es una comorbilidad muy frecuente en pacientes con VIH.

Palabras clave: VIH, antirretrovirales, alteraciones hematológicas, síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Abstract

Hematological alterations are frequent in patients with human immunodeficiency virus (HIV), among them pancytopenia, peripheral cell destruction, among others, being anemia the most frequent finding.

OBJECTIVE. To identify the most frequent hematological alterations in patients with HIV treated at a university hospital in Medellín, during 2017-2018 period.

METHOD. Descriptive cross-sectional study. HIV patients older than 18 years with a laboratory confirmed diagnosis were included. Those patients with absence of hematological variables in medical records were excluded. A non-probabilistic sampling of consecutive cases was carried out. Statistical analysis was carried out in the SPSS v.25 program, quantitative variables were calculated as mean, median with interquartile range and the qualitative absolute and relative frequencies.

RESULTS. 30 medical records were reviewed, three were excluded. The most frequent alterations were anemia, eosinopenia and hypochromia with 51.9, 48.1 and 18.5%, respectively. Anemia was reported more frequently in patients with advanced disease, as well as in patients under management with atazanavir.

CONCLUSION. Anemia is a very frequent comorbidity in patients with HIV.

Keywords: HIV, antiretrovirals, hematological disorders, acquired immunodeficiency syndrome.

* Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Sede Central Medellín, Colombia

** Laboratorio Médico Echavarría, Medellín, Colombia

Correspondencia: Dra. Manuela Carvajal Alzate
Universidad Pontificia Bolivariana, Sede Central Medellín.

Grupo de Investigación en Medicina Interna, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina.

Circular 1 núm. 70-01, Medellín, Colombia.

Dirección electrónica: manuelacarvajal102@gmail.com
Teléfono: +57(4) 448 8388

Introducción

Aun con la introducción de la terapia antirretroviral y el control que se ha tenido de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ésta sigue constituyendo una problemática de salud pública a nivel global; en la actualidad cerca de 35 millones de personas han muerto al desarrollar el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), causado por la infección del VIH.¹ Se estimó que entre 2015 y 2016, de 36.7 a 38.8 millones de personas tenían diagnóstico de VIH, y que África subsahariana era la región más afectada con cerca de 65% de los casos.^{1,2} En el año 2018 en Colombia se reportaron 13 999 casos nuevos, cifra que superó el valor esperado para dicho año en más de mil casos (12 576). Con respecto al departamento de Antioquia, también se informó un incremento: 2 226 nuevos casos en 2018, lo que representa un aumento de 12% respecto del valor esperado para ese año.³

El virus ataca en especial al sistema inmunológico, sin embargo, en la actualidad se conoce bien que la infección por el VIH constituye una enfermedad multisistémica, ya que tiene repercusiones en los sistemas hematológico, endocrino, cardiovascular, entre otros.⁴

La principal repercusión de la infección en el sistema hematológico son las citopenias (debido a falla medular, destrucción periférica celular, medicamentos antirretrovirales, infecciones, entre otras).⁵ En un estudio llevado a cabo en Nueva Delhi por Mathews y colaboradores,⁶ que incluyó 187 pacientes con y sin terapia antirretroviral, se reportó una prevalencia de pancitopenia de 1.6% en la población con VIH, además informaron que la anemia es la principal alteración hematológica con una prevalencia de 40.1%, y que la anemia normocítica normocrómica es el tipo más común, con 69.23% de los casos en pacientes no tratados.⁶ Sin embargo, es importante tener en cuenta que no todos los trastornos de la sangre son causados directamente por el virus, por lo que es posible hallar citopenias aisladas o combinadas.⁵

Adicionalmente, las enfermedades hematológicas pueden coexistir con la infección por VIH e incluso es posible que se comporten como condiciones definitorias del SIDA, como es el caso del linfoma no Hodgkin.⁵ De igual manera otras enfermedades hematológicas no definitorias de SIDA pueden ser comorbilidades frecuentes en pacientes con infección por VIH, las cuales en la mayoría de los casos tienen un pronóstico similar al encontrado en pacientes libres de la infección.⁵

Es claro entonces que la infección por VIH es una enfermedad multisistémica y que el sistema hematológico puede verse afectado por esta condición. Considerando lo anterior, el objetivo del presente estudio fue identificar las alteraciones hematológicas más frecuentes de los pacientes con virus de inmunodeficiencia humana en un hospital universitario de Medellín, durante el periodo 2017-2018.

Materiales y métodos

Diseño y población de estudio

Se realizó un estudio transversal descriptivo que incluyó a pacientes mayores de 18 años con infección por VIH confirmada por laboratorio; se excluyó a aquellos cuyas historias

clínicas no tuvieran reporte de variables hematológicas básicas (cuadro hemático completo). Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

Proceso de recolección de la información

La información se recopiló a partir de las historias clínicas de los participantes en el estudio. Se utilizó un instrumento de recolección diseñado por los investigadores de acuerdo con las siguientes variables: a) información sociodemográfica, b) características como el estadio de la infección por VIH, tipo de medicamentos antirretrovirales utilizados y tiempo de diagnóstico, y c) información sobre otras comorbilidades.

Análisis estadístico

Los datos se ingresaron en una base de datos diseñada en Excel, y el análisis estadístico se realizó en el programa IBM SPSS v.25, Chicago, Illinois, Estados Unidos. A las variables cuantitativas se les calculó media y mediana con rango intercuartílico, y a las cualitativas, frecuencias absolutas y relativas.

Consideraciones éticas

De acuerdo con la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, este proyecto constituye un estudio sin riesgo, ya que se trata metodológicamente de una investigación retrospectiva, no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables de las personas participantes. Esta investigación fue avalada por el Comité de ética de la institución donde se llevó a cabo.

Resultados

Se revisaron 30 historias clínicas de las cuales se excluyeron tres por falta de información referente a las variables hematológicas. La mediana de edad de los pacientes fue de 36 años, con un percentil 25 (P 25) de 28 años y un percentil 75 (P 75) de 42 años; el 55.6% (15) fueron de sexo masculino.

En cuanto al tiempo de diagnóstico, se obtuvo una mediana de 18 meses con un P 25 de seis meses y un P 75 de 48 meses; en relación con la estancia hospitalaria de los pacientes, la mediana fue de dos días con un P 25 de cero días y un P 75 de nueve días. El 37% (10) de los pacientes tenían enfermedad definitoria de SIDA, de ellos, 33.3% (9) y 3.7% (1) tenían origen infeccioso y neoplásico, respectivamente.

De los 27 pacientes incluidos, 66.7% (18) necesitó manejo hospitalario en algún momento durante el periodo de estudio, y 33.3% (9) sólo ambulatorio. El 59.3% (16) de los pacientes tenían carga viral detectable, el 11.1% (3) no tenía dato registrado.

En cuanto a los antecedentes patológicos personales, sólo un paciente (3.7%) tenía antecedente de artritis reumatoide. La comorbilidad infecciosa más frecuente fue la infección por hepatitis B y la tuberculosis, en el cuadro 1 se proporciona la información detallada.

Según la clasificación inmunológica, 18.5% (5) se encontraba en estadio 1 (>500 cd4/mm³), 14.8% (4) en estadio 2 (200-499 cd4/mm³) y 59.2% (16) en estadio 3 (<200 cd4/mm³).

Cuadro 1.
Antecedentes infecciosos de los pacientes

Agente causal	Número	%
Hepatitis B	4	14.8
Tuberculosis	4	14.8
Criptococo	3	11.1
Parvovirus	1	3.7
Hepatitis A	1	3.7
Hepatitis C	1	3.7
Cándida	1	3.7
Epstein-Barr	1	3.7

Cuadro 2.
Medicamentos de la terapia antirretroviral usados en la población de estudio

Medicamento*	Número	%
Análogos nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa reversa		
Tenofovir (TDF)	16	59.3
Emtricitabina (FTC)	14	51.9
Lamivudina (3TC)	8	29.6
Zidovudina-AZT	7	25.9
Abacavir-ABC	1	3.7
Análogos no nucleósidos de la transcriptasa reversa		
Efavirenz (EFV)	8	29.6
Inhibidores de proteasas		
Atazanavir + ritonavir (ATV + RTV)	4	14.8
Lopinavir + ritonavir (LPV + RTV)	4	14.8
Inhibidores de integrasa		
Raltegravir (RAL)	5	18.5
Elvitegravir (EVG)	1	3.7

* No son excluyentes.

Cuadro 3.
Antimicrobianos usados en la población de estudio

Antimicrobianos*	Número	%
Antibióticos		
Trimetoprim (STX)	11	40.7
Cefalosporinas (CF)	5	18.5
Penicilina (P)	3	11.1
Isoniazida (H)	3	11.1
Etambutol (E)	3	11.1
Pirazinamida (Z)	3	11.1
Rifampicina (R)	2	7.4
Macrólidos (M)	1	3.7
Antimicóticos		
Fluconazol (FZ)	3	11.1
Anfotericina B (APB)	2	7.4
Itraconazol (IZ)	1	3.7
Antiviral		
Aciclovir (AV)	4	14.8

* No son excluyentes.

Cuadro 4.
Parámetros hematológicos de la población de estudio

Variable	Mediana	P 25	P 75
ADE* %	13.9	13.2	14.9
Leucocitos /mm ³	7 425	5 180	9 270
Neutrófilos /mm ³	3 570	2 810	6 910
Basófilos /mm ³	15.0	10.0	20.0
Linfocitos /mm ³	1 570	1 140	2 160
Monocitos /mm ³	560	435	715
Plaquetas /mm ³	229 000	179 000	282 000
Bilirrubina total mg/dL	0.32	0.25	0.60
Bilirrubina directa mg/dL	0.16	0.14	0.28
Bilirrubina indirecta mg/dL	0.15	0.12	0.30
Hemoglobina	13.1	10.9	14.1
Hematocrito	37.6	32.6	41.2

* ADE: ancho de distribución eritrocitaria; P25: percentil 25; P75: percentil 75.

Cuadro 5.
Mediana de valores de hemoglobina según
tratamiento antirretroviral

Antirretroviral*	Mediana	P25	P75
Tenofovir (TDF)	13.1	10.90	14.20
Emtricitabina (FTC)	13.5	12.30	14.20
Lamivudina (3TC)	13.1	10.60	13.20
Zidovudina (AZT)	13.1	12.00	13.90
Efavirenz (EFV)	14.0	12.30	14.20
Atazanavir-ritonavir	11.1	8.85	13.75
Raltegravir	12.4	8.50	13.50

* No son excluyentes; P25: percentil 25; P75: percentil 75.

Cuadro 6.
Variaciones hematológicas

Variaciones hematológicas*		Número	%
Anemia		14	51.9
VCM			
	Normocítica	8	29.6
	Microcítica	4	14.8
	Macroscítica	3	11.1
MCH			
	Normocrómica	8	29.6
	Hipocrómica	5	18.5
	Hipercrómica	2	7.4
Leucocitos			
	Leucocitosis	3	11.1
	Leucopenia	3	11.1
Eosinófilos			
	Eosinofilia	3	11.1
	Eosinopenia	13	48.1
Basófilos			
	Basopenia	3	11.1
Plaquetas			
	Trombocitopenia	2	7.4

*No son excluyentes.

Durante el periodo de estudio no se evidenciaron cambios en la terapia antirretroviral, excepto en un paciente; podemos asegurar que los demás pacientes, al menos el último año, permanecieron con el mismo tratamiento antirretroviral, el medicamento más utilizado fue el tenofovir con un 16%. Los datos sobre los fármacos utilizados se indican en el cuadro 2.

El 66.7% (18) de los pacientes recibieron terapia antimicrobiana, y el antibiótico usado con mayor frecuencia fue el trimetropin sulfametoxazol. En el cuadro 3 se proporciona más información.

En nuestra población la mediana de hemoglobina fue normal (13.1 g/dl), de igual forma la mediana de hemoglobina según el tratamiento antirretroviral fue normal para la mayoría de medicamentos, excepto la combinación atazanavir-ritonavir, con una mediana de 11.1 g/dl. La información más detallada acerca de los parámetros hematológicos y los valores de hemoglobina según el tratamiento antirretroviral, se encuentra en los cuadros 4 y 5, respectivamente.

En cuanto a las variaciones hematológicas, las alteraciones más frecuentes fueron anemia, eosinopenia e hipocromía con 51.9; 48.1 y 18.5%, respectivamente. En la cuadro 6 se muestran otras alteraciones hematológicas que identificamos. De igual forma, 50% de los pacientes con enfermedad definitoria de SIDA en nuestra población tuvo valores de hemoglobina menores a 10.9 g/dl y 25% menores a 8.6 g/dl, lo que evidencia la anemia como una manifestación frecuente de la infección por VIH, que al parecer fue más marcada en pacientes con SIDA establecido; sin embargo, en el presente estudio no se pueden determinar relaciones directas. En la cuadro 7 se proporciona más información acerca de las variables hematológicas en pacientes con SIDA.

Cuadro 7.
Relación recuento de eritrocitos, hemoglobina y
hematocrito con enfermedad definitoria de SIDA

Enfermedad definitoria SIDA			
Variable	Recuento eritrocitario	Hemoglobina	Hematocrito
Sí			
Mediana	3 720	10.9	32.4
P25	3 490	8.6	27.4
P75	4 860	14.1	41.0
No			
Mediana	4 485	13.5	38.9
P25	3 690	12.7	36.2
P75	4 950	14.4	41.3

Discusión

El VIH es una enfermedad que afecta diferentes sistemas, entre ellos el hematológico; de igual forma, los esquemas actuales de tratamiento antirretroviral tienen una toxicidad hematológica importante, por lo que es importante identificar las principales características epidemiológicas y clínicas de esta población y contrastarlas con la información disponible en la literatura a la fecha. Respecto de las características sociodemográficas, de forma similar a lo reportado en el presente trabajo, en un estudio realizado en Santander, Colombia, Osorio-Pinzón y colaboradores⁴ identificaron un predominio de la población de sexo masculino, con 65%.⁴

Por otro lado, en cuanto a las características clínicas de esta población, en un estudio llevado a cabo por Montúfar y colaboradores⁷ en Medellín, Colombia, contrario a lo encontrado en este trabajo, se reportó que 66% de los pacientes con VIH estudiados tenían enfermedad definitoria de SIDA; aunque las condiciones más frecuentes fueron similares a las que informamos en nuestra investigación, entre las que destacan las siguientes: tuberculosis (22.8%), toxoplasmosis (12.3%) y neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (10.4%).⁷ De esta manera se evidencia una coincidencia en la principal causa de SIDA: la tuberculosis, que se puede explicar por la alta prevalencia de esta enfermedad en Colombia, donde según el *Boletín Epidemiológico*, hasta la semana 36 de 2018 se notificaron 9 706 casos de tuberculosis tanto pulmonares como extrapulmonares.⁸

En cuanto al estadio según el conteo de CD4, Montúfar y colaboradores⁷ identificaron que la mayoría de su población se clasificó como estadio 3 (<200 CD4/mm³), con un valor de 66.1%, similar a lo reportado en esta investigación.

Aunque la patogenia de las alteraciones hematológicas más frecuentes en pacientes infectados por VIH —anemia, neutropenia y trombocitopenia— no se conoce aún por completo, se asume que es multifactorial.^{9,10} Con respecto a la anemia, ésta puede ocurrir en cualquier fase de la infección, y su severidad se relaciona con la evolución de la enfermedad.¹⁰ En nuestro estudio la anemia se definió como una alteración de la hemoglobina inferior a 12g/dL, se reportó con mayor frecuencia que en el estudio de De Santis y colaboradores,¹⁰ en donde 37.7% de los participantes tenían este diagnóstico. Esto se puede explicar por la baja adherencia al tratamiento, un seguimiento inadecuado, así como dificultades sociales y nutricionales como las que se evidencian en nuestro medio, específicamente en la población con VIH.

El tipo de anemia que más se presentó en nuestro estudio fue normocítica normocrómica, que se relaciona con los hallazgos en el estudio realizado por Laguado y colaboradores,⁵ en el que se mencionó anemia en 83.3% de los casos, y se clasificó como normocítica heterogénea en 40% de los pacientes y homogénea en el 37.7%.⁵ A su vez, investigaciones llevadas a cabo en Etiopía e India¹¹ corroboran estos resultados respecto del tipo de anemia más frecuente. Es probable que este patrón identificado corresponda a anemia por enfermedad crónica, que es común en pacientes con este tipo de afecciones que perduran a lo largo del tiempo —como la infección por VIH— y que suele manifestarse con este patrón;^{12,13} sin embargo, en nuestro estudio no buscamos activamente otras comorbilidades que también

podrían manifestarse con este tipo de anemia, lo cual es una limitante en la interpretación de este hallazgo.

La mediana de neutrófilos en la población del estudio realizado por De Santis y colaboradores¹⁰ fue de 2 800 células/mm³, el 50% tenía valores entre 4 000 y 17 500; en nuestro estudio fue de 3 570/mm³, donde el 50% de los pacientes tenían un recuento entre 2 810 y 6 910/mm³, aunque los límites superior e inferior de los estudios son diferentes, la mediana es mayor en nuestro estudio porque fueron pacientes hospitalizados, lo que podría explicarse porque la infección por VIH produce alteraciones en todas las líneas hematológicas, a pesar de que el mecanismo fisiopatológico aún no se conoce bien.¹⁰

La mediana del recuento de plaquetas en el mencionado estudio de De Santis y colaboradores¹⁰ fue de 227 000/mm³ con el 50% de la población entre 16 000/mm³ y 615 000. En nuestra investigación la mediana fue de 229 000/mm³ con un 50% entre 179 000 y 282 000, es decir, no hubo alteración a nivel del recuento plaquetario, la diferencia entre los estudios se puede explicar por la cantidad de muestras utilizadas en cada uno: en el estudio del equipo de De Santis fue de 701 pacientes, mientras que en el nuestro fue de 27. Sin embargo, la trombocitopenia tampoco fue un hallazgo significativo en el estudio realizado por Laguado y colaboradores,⁵ ya que el 79.6% de los pacientes incluidos no presentaba esta alteración hematológica.⁵

Respecto de la terapia antirretroviral, se sabe que el inicio de ésta confiere un efecto protector en cuanto al desarrollo de anemia, de ahí que poblaciones que se encuentren en un régimen con antirretrovirales tienen una menor prevalencia de esta enfermedad como comorbilidad asociada,¹⁴ sin embargo, estos medicamentos también pueden causar cotoxicidad hematológica; el efecto hematológico más frecuentemente descrito en la literatura es la anemia por zidovudina, que se presenta en entre 10 y 35% de los pacientes, dependiendo de la población estudiada. En una investigación realizada en Chile por Bernal y colaboradores¹⁵ se identificó que la anemia por zidovudina fue una de las principales causas para cambiar el tratamiento antirretroviral (45%); asimismo, en el estudio llevado a cabo por el equipo de Rajesh se identificó una incidencia de anemia asociada a zidovudina de 34.5%,¹⁶ esto contrasta con los resultados encontrados en nuestro trabajo, en donde los pacientes en terapia con zidovudina tuvieron una mediana de hemoglobina de 13%, y el 75% de ellos mostró valores de hemoglobina mayores a 12, mientras que los valores más bajos de hemoglobina se reportaron en pacientes tratados con atazanavir/ritonavir, contrario a lo informado en la literatura; es posible que lo anterior se deba al bajo número de pacientes en manejo con zidovudina encontrados en nuestro estudio, es decir, puede haber un sesgo de selección en este hallazgo. El VIH es una enfermedad cuyo compromiso es multisistémico, entre ellos se encuentra el hematológico, en el cual se afectan diferentes parámetros del hemograma. No obstante, estas alteraciones no pueden atribuirse sólo a una causa, ya que están asociadas a factores como medicamentos antirretrovirales, antibióticos, comorbilidades y la misma infección por VIH. La anemia es una comorbilidad muy frecuente en pacientes con VIH, por lo que el personal sanitario que se enfrenta a este grupo poblacional debe investigar e identificar la causa específica

en cada paciente para lograr un tratamiento apropiado para la misma.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Bekker, L.G., Alleyne, G., Cepeda, J., Daskalakis, D., Dowdy, D., Dybul, M. *et al.*, "Advancing global health and strengthening the HIV response in the era of the sustainable Development Goals: The International AIDS Society-Lancet Commission", *The Lancet*, 2018, 392 (10144): 312-358.
2. Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia, "Informe de evento VIH/SIDA, Colombia, 2017". Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/VIH-SIDA%202017.pdf>; 2018 (fecha de consulta: 26 de abril de 2019).
3. Instituto Nacional de Salud de Colombia, Boletín Epidemiológico Semanal, semana 52, del 23 al 29 de diciembre de 2018. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscadoreventos/BoletinEpidemiologico/2018%20Bolet%C3%ADn%20epidemiol%C3%B3gico%20semana%2052.pdf> (fecha de consulta: 28 de octubre de 2019).
4. Osorio-Pinzón, J., Pinzón-Tovar, A., Vargas-Plazas, H.I., Barreto-Mora, J., Muñoz-Delgado, D.Y., Santana-Velasco, D. *et al.*, "Perfil hormonal, metabólico y hematológico en adultos con el virus de inmunodeficiencia humana", *Rev Uni Ind Santander*, 2018, 50 (4): 296-306.
5. Laguado, L.D., Arenas, M., Rodríguez, R.M., Gómez, J., Bonilla, R.A. y Rojas, G., "Parámetros hematológicos y recuento de células T-CD4+ en pacientes VIH con síntomas digestivos en Bucaramanga, Colombia", *Rev Cuba de Hematol Inmunol y Hemoter*, 2016, 32 (4).
6. Mathews, S.E., Srivastava, D., Balayadav, R. y Sharma, A., "Association of hematological profile of human immunodeficiency virus-positive patients with clinicoimmunologic stages of the disease", *J Lab Physicians*, 2013, 5 (1): 34-37.
7. Montúfar, F., Quiroga, A., Builes, C., Saldarriaga, C., Aguilar, C., Mesa, M. *et al.*, "Epidemiología de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana en pacientes hospitalizados en una institución de alta complejidad y enseñanza universitaria en Medellín", *Infectio*, 2016, 20 (1): 9-16.
8. Instituto Nacional de Salud, "Una mirada hacia el comportamiento de la tuberculosis en Colombia", Boletín Epidemiológico Semanal, 2018. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscadoreventos/BoletinEpidemiologico/2018%20Bolet%C3%ADn%20epidemiol%C3%B3gico%20semana%2038.pdf> (fecha de consulta: 10 de junio de 2019).
9. Evans, R.H. y Scadden, D.T., "Hematological aspects of HIV infection", *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol*, 2000, 13 (2): 215-230.
10. De Santis, G.C., Brunetta, D.M., Vilar, F.C., Brandão, R.A., De Albernaz Muniz, R.Z., De Lima, G.M. *et al.*, "Hematological abnormalities in HIV-infected patients", *Int J Infect Dis*, 2011, 15 (12): e808-811.
11. Pande, A., Bhattacharyya, M., Pain, S. y Samanta, A., "Study of bone marrow changes in antiretroviral naive human immunodeficiency virus-infected anemic patients", *Indian J Pathol Microbiol*, 2011, 54 (3): 542-546.
12. Agus Somia, I.K., Merati, T.P., Bakta, I.M., Putra Manuaba, I.B., Yasa, W.P.S., Sukrama, I.D.M. *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.
13. Tefferi, A., "Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis", *Mayo Clin Proc*, 2003, 78 (10): 1274-1280.
14. Ngongondo, M., Rosenberg, N.E., Stanley, C.C., Lim, R., Ongubo, D., Broadhurst, R. *et al.*, "Anemia in people on second line antiretroviral treatment in Lilongwe, Malawi: a cross-sectional study", *BMC Infect Dis*, 2018, 18 (1): 39.
15. Bernal, F., Vásquez, P., Giadallah, C., Rodríguez, L. y Villagrán, A., "Incidencia de reacciones adversas a medicamentos en pacientes que inician o cambian terapia antirretroviral", *Rev Chilena Infectol*, 2013, 30 (5): 507-512.
16. Rajesh, R., Vidyasagar, S., Varma, D.M., Mohiuddin, S. y Noorunnisa, "Evaluation of incidence of zidovudine induced anemia in Indian human immunodeficiency virus positive patients in comparison with stavudine based highly active antiretroviral therapy", *Int J Risk Saf Med*, 2011, 23 (3): 171-180.