

**PREVALENCIA DE INFECCIONES OPORTUNISTAS EN PACIENTES CON VIH
SIDA CON BASE EN EL ESTUDIO MICRÓSCOPICO DE MEDULA ÓSEA EN
EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER, 2009-2012**

ROQUE JULIO CORZO CORZO

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
BUCARAMANGA**

2013

**PREVALENCIA DE INFECCIONES OPORTUNISTAS EN PACIENTES CON VIH
SIDA CON BASE EN EL ESTUDIO MICRÒSCOPICO DE MEDULA ÓSEA EN
EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER, 2009-2012**

ROQUE JULIO CORZO CORZO

**Trabajo de grado para optar al título de
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**Director Del Proyecto
Dra. Elsa Marina Rojas Garrido
Médico Internista- Infectóloga**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
BUCARAMANGA**

2013

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	13
1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	15
2. OBJETIVOS.....	16
2.1 OBJETIVO GENERAL.....	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	16
3. JUSTIFICACIÓN.....	17
4. MARCO TEÓRICO.....	18
4.1 VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA EPIDEMIA GLOBAL.....	18
4.2 SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (SIDA) y TUBERCULOSIS..	20
4.3 MEDULA ÓSEA E INFECCIONES OPORTUNISTAS EN VIH.....	21
5. MATERIALES Y METODOS.....	25
5.1 DISEÑO.....	25
5.1.1 Tipo de estudio.....	25
5.1.2 Población del estudio.....	25
5.1.3 Cálculo de la muestra.....	25
5.1.4 Análisis estadístico.....	27
5.2 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	28
5.2.1 Criterios de inclusión.....	28
5.2.1 Criterios de inclusión.....	28
5.2.2 Criterios de exclusión.....	28
5.3 PROCEDIMIENTO.....	28
5.3.1 Recolección de datos.....	28
5.3.2 Descripción de toma de la muestra de médula ósea y procesamiento.....	29
5.4 VARIABLES.....	31
5.4.1 Variables demográficas, clínicas y paraclínicas.....	31
5.4.2 Definiciones operativas.....	33

6. PRESUPUESTO.....	35
7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	36
8. ASPECTOS ÉTICOS.....	37
9. RESULTADOS	38
9.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRAFICAS.....	38
9.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	40
9.3 CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO.....	43
9.4 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO DE MEDULA ÓSEA	45
9.5 PREVALENCIA DE INFECCIONES OPORTUNISTAS.....	50
9.7 ANÁLISIS BIVARIADO.	57
10. DISCUSIÓN.....	61
CONCLUSIONES.....	72
BIBLIOGRAFÍA.....	75
ANEXOS	80

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Variables Socio-demográficas.....	39
Tabla 2. Patologías oportunistas previas en la muestra evaluada.....	41
Tabla 3. Entidades hematológicas diagnosticadas en la muestra evaluada	42
Tabla 5. Distribución de acuerdo al nivel de hemoglobina (gr/dl)	43
Tabla 6. Características de laboratorio del total de la muestra evaluada.	43
Tabla 7. Distribución de acuerdo a la categorización según citopenias	44
Tabla 8. Distribución de acuerdo a la categorización según citopenias y fiebre ...	44
Tabla 9. Hallazgos más relevantes en el aspirado de medula ósea.....	47
Tabla 10. Distribución del aspirado de medula ósea de acuerdo a la categorización del porcentaje de plasmocitos.....	48
Tabla 11. Distribución de las biopsias de medula ósea de acuerdo a su celularidad.	48
Tabla 12. Hallazgos más relevantes en la biopsia de medula ósea.	49
Tabla 13. Estudio microscópico de medula ósea e infección oportunista.....	51
Tabla 14. Estudio microscópico y microbiológico de medula ósea e infección oportunista.....	52
Tabla 15. Casos positivos para infección oportunista de acuerdo al estudio microscópico de medula ósea	53
Tabla 16. Casos positivos de infección oportunista de acuerdo al estudio microbiológico de medula ósea.....	55
Tabla 17. Casos positivos en el estudio microscópico de medula ósea para infección oportunista de acuerdo a la categorización citopenias y fiebre.	56
Tabla 19. Análisis bivariado de acuerdo a la categorización de la variable Lactato deshidrogenasa.	58
Tabla 20. Análisis bivariado entre los casos positivos y negativos para infección oportunista de acuerdo al estudio microscópico de medula ósea.	59

Tabla 21. Análisis bivariado expresado en OR entre los casos positivos y negativos para infección oportunista de acuerdo al estudio microscópico de medula ósea60

LISTA DE GRAFICAS

Grafica 1.	Estudio de medula ósea	46
Grafica 2.	Estudio microscópico y microbiológico de medula ósea	46

LISTA DE ANEXOS

Anexo A.	Tabla de Variables Sociodemograficas.....	80
Anexo B.	Tabla de Variables Clínicas y Paraclínicas	81
Anexo C.	Tabla de Variables Paraclínicas de Acuerdo al Estudio de Medula Òsea.....	84
Anexo D.	Formato de Recolección de Datos	86

RESUMEN

TUTULO: PREVALENCIA DE INFECCIONES OPORTUNISTAS EN PACIENTES CON VIH SIDA CON BASE EN EL ESTUDIO MICRÓSCOPICO DE MÉDULA ÓSEA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER 2009-2012.*

AUTOR: Roque Julio Corzo Corzo. **

PALABRAS CLAVES: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida, examen microscópico de medula ósea, infección oportunista, utilidad diagnóstica.

Las infecciones oportunistas en los pacientes con VIH/SIDA, siguen siendo unos de los aspectos importantes en el abordaje diagnóstico integral en este grupo de personas. Existen varias métodos diagnósticos, para la búsqueda de infecciones oportunistas en pacientes afectados por el Virus de la inmunodeficiencia humana, dentro de ellos, se destaca el estudio de medula ósea, el cual ha sido evaluado en varios estudios pero sus resultados han demostrado un amplio espectro en relación a su utilidad diagnóstica.

Por esta razón se realizó un estudio analítico de corte transversal en pacientes con VIH/SIDA sometidos a estudio microscópico de medula ósea en el Hospital Universitario de Santander, durante los años 2009 y 2012. Se evaluaron 92 muestras de medula ósea, encontrando una prevalencia de infección oportunista con base al estudio microscópico de medula ósea de 23.2%. La histoplasmosis diseminada fue la infección oportunista más frecuente. Otras infecciones oportunistas identificadas fueron compromiso por *Mycobacterias* y un caso por *Criptococcus Spp.* La variable lactato deshidrogenasa fue asociada con un diagnóstico positivo para infección oportunista con base al estudio microscópico de medula ósea. El Odds ratio (OR) de asociación entre un nivel de Lactato deshidrogenasa ≥ 600 U/l medido al ingreso hospitalario y/o el primer dato disponible previo a la realización del examen de medula ósea fue 5.42 (IC95% 1.09-26.9 p =0.03). Otras variables independientes relacionadas con diagnóstico positivo para infección oportunista en medula ósea fueron; nivel de Aspartato aminotransferasa, Alanino aminotransferasa, recuento de leucocitos y neutropenia.

En conclusión el estudio microscópico de medula ósea en los pacientes con VIH-SIDA evaluados en nuestro estudio permitió un diagnóstico de infección oportunista en una cuarta parte de los pacientes, cifra que oscila en el rango reportado en la literatura.

* Trabajo de grado

** Universidad Industrial de Santander. Facultad de Salud. Departamento de Medicina Interna. Director del proyecto. ELSA MARINA ROJAS GARRIDO. MD. INTERNISTA INFECTOLOGA

ABSTRACT

TITLE: PREVALENCE OF OPPORTUNISTIC INFECTIONS IN HIV-INFECTED PATIENTS BASED IN THE MICROSCOPIC EXAMINATION OF BONE MARROW IN THE HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER 2009-2012.*

AUTHOR: ROQUE JULIO CORZO CORZO **

KEY WORDS: Acquired immunodeficiency syndrome, microscopic examination of bone marrow, opportunistic infections, diagnostic utility.

The opportunistic infections in patients with HIV/AIDS remain as one of the important aspects in the comprehensive diagnostic approach in this group of people. There are several diagnostic methods to search for opportunistic infections in patients with the human immunodeficiency virus. Within these methods, the study of bone marrow has been prominent. This method has been evaluated in several studies; however, its results have shown a wide spectrum in relation to diagnostic utility.

For this reason, an analytical cross-sectional study was performed in patients with HIV / AIDS who were subjected to microscopic examination of bone marrow in the Hospital Universitario de Santander during the years 2009-2012. Ninety two bone marrow samples were evaluated. A 23.2% prevalence of opportunistic infection based on microscopic study of bone marrow was found. Disseminated histoplasmosis was the most common opportunistic infection. Other identified opportunistic infections were mycobacterium and cryptococcus spp. Lactate dehydrogenase variable was associated with a positive diagnosis for opportunistic infection based on the microscopic examination of bone marrow. The odds ratio (OR) of association between lactate dehydrogenase level ≥ 600 UI/dl measured at hospital admission and / or the first data available prior to the examination of bone was 5.42 (95% CI 1.09-26.9 p = 0.03). Other independent variables associated with a positive diagnosis for opportunistic infection in bone marrow, were aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase level, leukocyte count and neutropenia.

In conclusion, the microscopic examination of bone marrow in patients with HIV-AIDS evaluated in our study allowed a diagnosis of opportunistic infection in a quarter of the patients, a number that oscillates in the range reported in the literature.

*Graduation Project

**Industrial University of Santander. Faculty of Health. Department of Internal Medicine. Project Director. Elsa Marina Rojas Garrido. MD. Infectologist Internist

INTRODUCCIÓN

Las infecciones oportunistas en los pacientes con VIH SIDA, han tomado relevancia a lo largo de la historia natural de esta entidad. A nivel local, gran parte de los pacientes con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana que ingresan a los servicios de urgencia y /o hospitalización, llegan en estadio avanzados de la condición VIH-SIDA y usualmente con varias entidades oportunistas. El conocimiento del aporte de las pruebas diagnósticas disponibles que permiten realizar un diagnóstico acertado y temprano de las entidades oportunistas que afectan a este tipo de pacientes es un elemento fundamental en el abordaje de este grupo de personas. Desde hace varios años, se han realizado varios estudios, que han evaluado la utilidad diagnóstica del estudio de medula ósea, en el abordaje de síndrome febril prolongado, citopenias, y otras condiciones clínicas en pacientes con VIH SIDA (1,2,3). La mayoría de éstos se han realizado con la indicación de síndrome febril de origen desconocido, y algunos estudios realizados con la indicación de pacientes con citopenias (4,5,6). Los patógenos oportunistas que más frecuentemente se reportan en la literatura de estudios de medula ósea son: *Micobacterias no tuberculosas*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Histoplasma capsulatum*, *Criptococcus spp.*, *Toxoplasma gondii*, *Leishmania spp* e infección probable por *Parvovirus*. La utilidad diagnóstica del estudio de medula ósea presenta un amplio espectro de resultados según varios estudios realizados a nivel mundial. Su aporte diagnóstico tiene variabilidad según las diferentes áreas geográficas en los que se han realizado, así como el comportamiento epidemiológico de ciertas condiciones infecciosas en particular la tuberculosis e histoplasmosis. Algunas condiciones clínicas y paraclínicas han sido evaluadas como potenciales factores de predicción de un resultado positivo para infección oportunista en medula ósea, especialmente los parámetros hematológicos y las pruebas de función hepática han sido relacionados con este desenlace, pero no son consistentes en todos los estudios (2,7,8).

El Hospital Universitario de Santander es un centro de referencia del nororiente colombiano, y es uno de los centros hospitalarios de la ciudad de Bucaramanga donde se atiende el mayor número de pacientes con la condición VIH-SIDA en el país. No hay registros de estudios realizados en este centro hospitalario en relación a la evaluación microscópica de medula ósea en pacientes con VIH-SIDA, por lo cual se hace necesaria la presente investigación que busca conocer la prevalencia de infecciones oportunistas con base al estudio microscópico de medula ósea, así como caracterizar de forma clínica y a través de pruebas diagnósticas complementarias a los pacientes sometidos a dicho estudio.

1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de infecciones oportunistas en pacientes con VIH-Sida con base en el estudio microscópico de medula ósea en el Hospital Universitario de Santander en el año 2009-2012?

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de infecciones oportunistas en pacientes con VIH SIDA, sometidas a estudio microscópico de médula ósea, en el Hospital Universitario de Santander, entre el año 2009 y 2012.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Describir las principales características socio-demográficas de los pacientes VIH-SIDA, sometidos a estudio microscópico de médula ósea.
2. Describir las alteraciones más frecuentes identificadas en el aspirado y/o biopsia de médula ósea.
3. Identificar la prevalencia de las infecciones oportunistas más frecuentes en el grupo de pacientes estudiados.
4. Describir las características sociodemográficas, clínica y paraclínicas más relevantes en los pacientes con estudio positivo para infección oportunista con base al estudio microscópico y microbiológico de médula ósea.
5. Determinar la posible asociación de los niveles séricos de lactato deshidrogenasa con un resultado positivo para infección oportunista con base en el estudio microscópico de médula ósea
6. Determinar los gérmenes identificados con base al estudio microbiológico de médula ósea, en los pacientes que fueron sometidos simultáneamente a estudio de mielocultivos.

3. JUSTIFICACIÓN

No existe consenso con relación a la aplicación del estudio de médula ósea (aspirado, biopsia y cultivos) cuando se abordan pacientes con VIH SIDA, con sospecha de infecciones oportunistas (4,5,9). En el hospital Universitario de Santander, no se ha definido unas guías de orientación diagnóstica con base en estudios locales, en relación al abordaje de las infecciones oportunistas en pacientes con VIH-SIDA. De igual forma no se ha estimado la prevalencia de las infecciones oportunistas en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida que se han evaluado con estudio de medula ósea. Someter a un paciente a estudio de médula ósea completo (aspirado, biopsia y mielocultivos) como parte del abordaje diagnóstico, cuesta alrededor de \$ 500.000(10). De ahí que, el conocer la prevalencia de infecciones oportunistas y de manera indirecta el comportamiento del estudio de medula ósea, en el abordaje diagnóstico de los pacientes con VIH SIDA, permitirá resolver ciertas inquietudes en lo referente a sus indicaciones clínicas más importantes, las características clínicas más prevalentes en los pacientes estudiados con resultado positivo, su costo-beneficio, así como su probable impacto en la realización de un diagnóstico oportuno de patología infecciosa en este grupo de pacientes (4,11).

En la revisión de la literatura, no hay suficientes estudios realizados en Latinoamérica, en relación al comportamiento del estudio microscópico de medula ósea para el abordaje diagnóstico de infecciones oportunistas en pacientes con VIH-SIDA. A nivel local y regional, no hay datos reportados en relación al tema. El presente estudio, busca determinar la prevalencia de infecciones oportunistas en los pacientes con VIH SIDA, sometidos a estudio microscópico de medula ósea, atendidos en una institución hospitalaria de tercer nivel de atención, en la ciudad de Bucaramanga.

4. MARCO TEÓRICO

4.1 VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA EPIDEMIA GLOBAL

El síndrome de inmunodeficiencia humana, ha trascendido a través de la historia y desde su conocimiento en 1981, ha generado impacto global, en términos de pérdidas de vidas humanas, deterioro de la calidad de vida, disminución de indicadores de crecimiento económico y acentuación de la pobreza en muchas regiones del mundo. Previo a la introducción de la terapia antiretroviral, gran parte de la letalidad asociada, era secundaria a las infecciones oportunistas, situación que cambió luego de la introducción de la terapia antirretroviral (12,13) Según datos del programa conjunto de la Organización de Naciones Unidas sobre VIH/Sida (ONUSIDA) para finales del 2011 vivían cerca de 34 millones de personas (31,4 millones-35,9 millones) con VIH en el mundo (14).

En el mismo informe se estimó 2.5 millones (2.2 millones-2.8 millones) de infecciones nuevas por VIH en el 2011, siendo un 20 % menor con respecto a los casos presentados en 2001(14). El número de personas que fallecieron por causas relacionadas con el VIH para el año 2011, fue de 1.7 millones (1.5 millones-1.9 millones) de casos (14). Así mismo se estimó una prevalencia de infección por VIH en adultos (15-49 años) de 0.8% (14).

Respecto al panorama en América Latina, se estimó un total de 1.4 millones (1.100.000- 1.700.000) de personas (adultos y niños) infectadas por VIH en el 2011 con una estimación de nuevos casos en la región de 83.000 (51.000-140.000) personas(14). Se destaca, que alrededor de un tercio del total de infectados en Latinoamérica, se concentran en Brasil (14).

La epidemia del VIH en Colombia, se ha definido como concentrada. Desde el primer caso notificado en 1983, hasta diciembre 31 del 2011, se han notificado 75.620 casos de infección VIH y sida, para un total incluyendo los casos fatales por sida de 86.232 (15,16). El 74% corresponde a hombres y 26% a mujeres. Se ha estimado una prevalencia de 0.7 % de infección por VIH en población de 15 a 49 años (15,16). En el año 2011 se notificaron 7.381 casos de VIH/Sida y 610 muertes por Sida. De los casos notificados el mayor número de casos (76.7%) se concentra en el grupo de 15 a 44 años (15,16).

Las regiones más afectadas a nivel nacional son el distrito de Barranquilla, el departamento del Quindío, Cartagena, Valle y Risaralda (16). Según el informe del perfil epidemiológico del VIH/Sida en Colombia 2011, en Santander se notificaron 15.4 casos de VIH/SIDA y muerte por sida por cada 100 000 habitantes(16).

Entre 1986 y 2010 se notificaron al sistema de vigilancia departamental de Santander 3420 casos de VIH/SIDA y muertes por SIDA. De estos, el 96% (3292) corresponden a personas residentes en municipios de Santander (17). Los restantes municipios son Cesar, Norte de Santander y Bolívar. El rango de edad más afectado está entre 15 y 44 años, correspondiendo al 71% del total de casos notificados (17). Se estimó una prevalencia aproximada de personas viendo con VIH/SIDA en Santander de 134 por 100. 000 habitantes. Para Bucaramanga la prevalencia estimada fue 362 por cada 100. 000 habitantes (17).

En los últimos 4 años, en el Hospital Universitario de Santander, se ha registrado un promedio de 283 personas hospitalizadas por año con diagnóstico de VIH (18). En el año 2009, se registraron 244 hospitalizaciones, de las cuales 198 (81.1%) tenían diagnóstico de VIH antiguo, y 46 casos eran nuevos (18). De los pacientes hospitalizados, solo 104(42.6%) recibían terapia antirretroviral. Para el año 2010, se presentaron 331 hospitalizaciones de personas con diagnóstico de

VIH, de los cuales 257 (77.6%) casos corresponden a casos antiguos, 74 casos eran nuevos y 125 (37.7%) personas recibían terapia antirretroviral (18). En el año 2011, se registraron 277 hospitalizaciones con diagnóstico de VIH, el 85% de éstos con diagnóstico antiguo y el 70.7% recibían terapia antirretroviral. Para el caso del año 2012, se presentaron 281 hospitalizaciones, 87.9% con diagnóstico de VIH antiguo y 22% en terapia antirretroviral (18).

Los datos locales expuestos previamente permiten inferir que el Hospital Universitario de Santander es una institución hospitalaria que atiende una población donde la condición VIH-SIDA tiene un alto impacto y en la que infortunadamente a pesar de ser en su mayoría personas con un diagnóstico de vieja data no reciben aún tratamiento lo que significa que aun están expuestos a un alto riesgo de infecciones oportunistas y en las que seguramente será necesario aplicar pruebas diagnósticas con este propósito.

4.2 SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA ADQUIRIDA (SIDA) y TUBERCULOSIS

Dentro del abordaje de oportunismo en pacientes con VIH, la tuberculosis ha tenido relevancia, al ubicarse dentro de las primeras causas. Según datos epidemiológicos de la OMS, en el 2011, se estimó una incidencia mundial de tuberculosis de 125 casos por cada 100. 000 habitantes, con un total de 8.7 millones (8.3 millones-9 millones) casos nuevos para ese año (19). Con respecto a las Américas, se registró un total de 260.000 casos nuevos con una incidencia de 28 casos por cada 100. 000 habitantes. Para ese mismo año, en Colombia se estimó 16.000 (13.000-19.000) casos nuevos, con incidencia de 34 casos por cada 100.000 habitantes (19).

Se estimó una prevalencia de coinfección VIH --tuberculosis a nivel mundial del 13%(19). Se registró un número total de muertes relacionadas con tuberculosis de 1.4 millones (cerca de un millón seronegativas para VIH, y 430.000 seropositivas), con una incidencia de 20 casos por cada 100.000 habitantes a nivel mundial (19). De acuerdo a los datos del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica en el 2008, se presentaron 9.361 casos de tuberculosis, con una tasa de incidencia de 19 por cada 100.000 habitantes (20). El 80.7 % (7566) de todos los casos de tuberculosis, era de tipo pulmonar, de los cuales el 8.4% tenía confección con VIH. Del total de compromiso extra pulmonar (1227 casos), el 18.6 tenía confección con VIH (20).

4.3 MEDULA ÓSEA E INFECCIONES OPORTUNISTAS EN VIH

Los gérmenes oportunistas más frecuentemente identificados en pacientes con VIH, a través del estudio de medula ósea son: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium intracellulare*, *Histoplasma capsulatum*, *Toxoplasma gondii*, *Leishmania spp*, *Citomegalovirus*, etc. La infección por *Mycobacterias* sigue siendo la condición oportunista más frecuente en la mayoría de los estudios realizados en relación al tema (8,21). Esto ha permitido un abordaje terapéutico más oportuno en esta condición de comorbilidad VIH y Tuberculosis.

La utilidad diagnóstica de la biopsia de medula ósea, ha variado en estudios previos, y dentro de los factores que han influenciado se destaca la incorporación de la terapia antirretroviral a partir de la década de los 90s (15,19).

Antes de la intervención farmacológica de la condición VIH-SIDA con la terapia antirretroviral, varios estudios, evaluaron la utilidad diagnóstica de examen de medula ósea. Dentro de estos, se destaca, un estudio retrospectivo realizado en el estado de Tennessee en los Estados Unidos entre 1988 y 1994 (7). Se encontró

un rendimiento diagnóstico del 28% al estudiar medula ósea en pacientes con VIH y síndrome febril de origen desconocido. Así mismo, se evaluó los factores clínicos asociados con la positividad de la biopsia de medula ósea, encontrando como predictores la anemia y la leucopenia (7).

En una institución de tercer nivel en Barcelona, España (Hospital Universitario Germans Trias i Pujol) se realizó un estudio en 162 pacientes con 182 episodios de síndrome febril prolongado, y se documentó que el examen morfológico y microbiológico de medula ósea, permitió un diagnóstico en el 30 % de los pacientes con episodio febril, y fue única prueba diagnóstica en el 20 % (8). Así, mismo se encontró que la presencia de trombocitopenia ($< 75 \cdot 10^9/l$) y las cifras elevadas de Aspartato aminotransferasa (AST >100 U/l) se asociaron de forma estadísticamente significativa con una mayor probabilidad de obtener el diagnóstico mediante el estudio de la médula ósea (8).

La utilidad del estudio de medula ósea en diagnóstico de fiebre de origen desconocido a través de los estudios realizados ha variado entre 4- 40% (22). Y a pesar de los esfuerzos diagnósticos en dicha casuística solo en 10 al 40% de los mismos se logra identificar la causa (22). En términos de utilidad diagnóstica, un estudio realizado en Miami en los Estados Unidos entre los años 1996 y 1999, en 104 pacientes sometidos a estudio de aspirado y biopsia, encontró que la biopsia de medula ósea tiene una sensibilidad de 22 % y especificidad de 100 % para detectar algún diagnóstico (22). Y además, se encontró que la sensibilidad y especificidad de biopsia de medula ósea para detectar procesos infecciosos fue 35% y 91% respectivamente.

Antes de la introducción de la terapia antirretroviral la principal indicación para someter a los pacientes con VIH a estudio de medula ósea era la fiebre, posterior a la incorporación de esta estrategia, la indicación principal se configuró en las citopenias (19).

Un estudio retrospectivo realizado recientemente en Sao Pablo Brasil, encontró que el estudio de medula ósea permite un diagnóstico de infecciones, malignidades y otras entidades en 34.1% de los casos estudiados y un diagnóstico de 25.6% de etiología infecciosa (21 casos) en los pacientes estudiados (4).

De otro lado, un estudio de 130 pacientes, desarrollado en una institución hospitalaria en la ciudad de Boston entre el año de 1993 y 1997, en relación con la utilidad del aspirado, biopsia, cultivos, en el diagnóstico de infección diseminada por *Micobacterias* e *Histoplasma capsulatum* documentó que sí bien, la sensibilidad de los cultivos de medula ósea no es tan alta, frente a la sensibilidad de los hemocultivos para el diagnóstico de estos patógenos, el estudio histopatológico de medula ósea permite un diagnóstico relativamente rápido en cerca de un tercio de los pacientes infectados, quienes fueron sometidos a estudio de medula ósea (23). Por tal razón, estos datos soportan el uso continuado del aspirado, biopsia y cultivos de medula ósea para el diagnóstico de infección por *Mycobacterium tuberculosis* /*Mycobacterium avium* intracelular e Histoplasmosis en pacientes VIH positivos, particularmente, cuando ciertas características clínicas están presentes (23). Adicionalmente en el estudio, se documentó tras un análisis de regresión logística, que ciertas características clínicas fueron asociadas con un diagnóstico subsecuente de infecciones por *Mycobacterias tuberculosis* e *Histoplasma capsulatum*, las cuales incluyen: fiebre alta, duración de la fiebre previa al examen de médula ósea, y elevación de la bilirrubina directa (23).

La literatura, muestra que la utilidad diagnóstica del estudio de medula ósea en pacientes con histoplasmosis diseminada en pacientes con VIH-SIDA, está alrededor del 70% (24). Nightingale S y cols.(1990) describieron en Dallas, Texas el comportamiento de los hemocultivos, del extendido de sangre periférica y del

estudio de medula ósea en el abordaje diagnóstico de pacientes con Histoplasmosis diseminada (25). Encontraron una sensibilidad de los hemocultivos asociados al estudio con extendido de sangre periférica para el diagnóstico de Histoplasmosis del 72% y sensibilidad del 80% para el estudio de aspirado y cultivos de medula ósea (25). En relación con el compromiso por Micobacterias, Northfelt D y cols. (1991) documentaron una sensibilidad del 86% para los cultivos de medula ósea, 77% para los hemocultivos, 50% para el examen de medula ósea y 67% para la identificación de granulomas(1). La especificidad reportada fue 100% para cultivos de medula ósea y hemocultivos, con una especificidad del 96% y 84% para el examen de medula ósea y la presencia de granulomas respectivamente. Según estos datos, la sensibilidad del examen microscópico de medula ósea para identificación de Mycobacteriosis es baja, pero la realización de esta procedimiento permite un diagnóstico más rápido de infección frente a los mielocultivos (1).

Se han identificado variables paraclínicas asociadas con el diagnóstico de ciertas infecciones oportunistas en pacientes con la condición VIH-SIDA. La variable más estudiada ha sido el nivel de Lactato deshidrogenasa (LDH). Hay reportes en la literatura de la asociación de los niveles de deshidrogenada láctica (LDH) y condiciones oportunistas como histoplasmosis, toxoplasmosis y neumocistosis (26,27,28). Luther JM, et al; encontró que LDH > 600 UI/dl, se asoció con un Odds Ratio (OR) de 5,4 para el diagnóstico de histoplasmosis (7). Por su parte, Corcoran GR, et al; reportaron un Odds Ratio (OR) de 24.75 (IC 95% CI, 3.84-197; $P < .001$) para el diagnóstico de histoplasmosis con niveles de LDH > 600 UI/L (26). En un estudio de casos y controles retrospectivo, se encontró que un nivel de LDH > 600 UI/dl, tuvo una sensibilidad del 50% y especificidad del 89.2 % para el diagnóstico de histoplasmosis. En el mismo, se reportó un Odds Ratio (OR) de 9,41 para el diagnóstico de histoplasmosis con niveles de LDH > a 600 UI/dl (28).

5. MATERIALES Y METODOS

5.1 DISEÑO

5.1.1 Tipo de estudio

Se realizó un estudio analítico de corte transversal. Se revisó información de forma retrospectiva procedente de las historias clínicas de los pacientes con VIH-SIDA que fueron hospitalizados en el Hospital Universitario de Santander entre el mes de enero del 2009 a diciembre 31 del año 2012.

5.1.2 Población del estudio

Las personas que hacen parte de la población del estudio, corresponden a todos aquellos pacientes hombres y mujeres con diagnóstico de VIH-SIDA que fueron institucionalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Santander, en el periodo comprendido entre enero del 2009 a diciembre del 2012.

5.1.3 Cálculo de la muestra

El tamaño de muestra para este estudio de corte transversal, se determinó teniendo en cuenta el promedio de prevalencias de infecciones oportunistas reportadas en los estudios de evaluación de médula ósea disponibles en Latinoamérica (4, 19, 29). Para el cálculo se tuvo en cuenta los siguientes considerandos:

- Prevalencia promedio de infecciones oportunistas: 18.1%.

- Total de pacientes sometidos a estudio de medula ósea en el Hospital Universitario de Santander durante el periodo comprendido 2009-2012: 126
- Intervalo de confianza 95%
- Se calculó el tamaño de muestra utilizando el sitio www.openepi.com, obteniendo un total de 82 pacientes. Se estimó una pérdida aproximada del 10%, por lo que consideró un tamaño de muestra total de 92 pacientes.

El número total de pacientes a quienes se les realizó estudio de medula ósea en el periodo comprendido entre 2009 y 2012, fue tomado de los registros del servicio de hematología del Hospital Universitario de Santander. Se elaboró una base de datos con este registro, consignando nombre y número de identificación de los pacientes. Este registro se entregó al departamento de estadística del hospital, para la búsqueda de las historias clínicas. La base de datos quedó conformada por información obtenida de las 92 historias clínicas que fueron entregadas al azar por el servicio de estadística del hospital.

Con el fin de evaluar la posible asociación entre la variable de interés Lactato deshidrogenasa (LDH), y la positividad del estudio de medula ósea para infección oportunista, se estimó un segundo tamaño de muestra teniendo como base los datos de asociación reportados en la literatura de esta variable con infecciones oportunistas entre las cuales se incluyeron: histoplasmosis, toxoplasmosis, neumocistosis, etc (26,27,28).

Se calculó el tamaño de muestra basados en los resultados del estudio de Butt y colegas (28). Se consideraron los siguientes datos:

Relación no expuesto: expuesto 4:1

Frecuencia en grupo no expuesto: 12%

Frecuencia grupo expuesto: 53%

Intervalo de confianza 95%

Poder: 80%

Se estimó el tamaño de muestra utilizando el sitio www.openepi.com así:

El cálculo produjo tres tamaños de muestra según las formulas de Kelsey, Fleiss o la ajustada de Fleiss, las cuales se distribuyeron así: Kelsey 48 pacientes, Fleiss 53 pacientes, Fleiss corregido 68 pacientes.

Se consideró por conveniencia trabajar con el tamaño de muestra calculado por el método de Fleiss, requiriendo 53 pacientes, 11 expuestos a la variable de interés (LDH > 600UI/dl) y 42 no expuestos (LDH < 600 UI/dl).

5.1.4 Análisis estadístico

Los datos se obtuvieron a partir del registro de la historia clínica de los pacientes incluidos en el estudio. Se elaboró una base de datos en el programa de EXCEL Versión 2007 y la base electrónica STATA11.1. Las variables cuantitativas se expresaron en medidas de tendencia central y medidas de dispersión. Se realizaron pruebas de significancia estadística asumiendo como significativo un valor $p < 0,05$. Las variables categóricas fueron analizadas utilizando Chi Square o Test de Fisher. Las variables continuas fueron analizadas usando T-student. Para comparar variables no paramétricas se utilizó el test de Mann-Whitney. Y para análisis de asociación se utilizó regresión logística.

Con el fin de evaluar posible asociación entre algunas variables clínicas y para clínicas con el desenlace de tener estudio microscópico de medula ósea positivo para infección oportunista, se calcularon OR (Odds Ratio) e intervalos de confianza del 95%.

5.2 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

5.2.1 Criterios de inclusión

Se incluyó todo paciente hombre y mujer hospitalizado, mayor de 13 años con prueba Western Blot positiva para infección por VIH que fueron sometidos a estudio microscópico de medula ósea, sin importar la indicación. El estudio microscópico de medula ósea incluyó la realización de aspirado, biopsia y/o ambas condiciones. Se incluyó los pacientes con una de las siguientes tres condiciones: 1) pacientes con aspirado mas biopsia de medula ósea, 2) solo aspirado, 3) solo biopsia. La realización de mielocultivos no se consideró un criterio de inclusión.

5.2.2 Criterios de exclusión

Pacientes con patología neoplásica que hubieran recibido tratamiento con quimioterapia en los 3 meses previos a la hospitalización y aquellos cuyo estudio de aspirado y/o biopsia, no fueron aptos para lectura por el Hematólogo y/o Patólogo.

5.3 PROCEDIMIENTO

5.3.1 Recolección de datos

Se revisó de forma retrospectiva la información proveniente de los registros de la unidad de hematología, del servicio de laboratorio clínico y del departamento de patología del Hospital Universitario de Santander, en relación con los pacientes con prueba positiva para VIH por técnica de Western Blot, quienes fueron sometidos a estudio microscópico de medula ósea sin importar la indicación. Con

previa autorización de las directivas de los diferentes servicios, se obtuvo los datos de identificación (nombre y documento de identidad) de los pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA sometidos al estudio de médula ósea.

Del total de pacientes con VIH sometidos a estudio de médula ósea, registrados en las bases de datos de la unidad de hematología, patología y laboratorio clínico del Hospital Universitario de Santander, se escogieron aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión. De los pacientes elegidos, se revisó los datos de la historia clínica, previa autorización de la gerencia del HUS y del departamento de estadística. Se hizo el registro de variables socio demográfico, clínico, y datos de estudios complementarios de acuerdo al formato de recolección de datos diseñado para tal fin. Los datos fueron recolectados por un solo investigador, de acuerdo a la disponibilidad aleatoria de las historias clínicas que fueron suministradas por el departamento de estadística del Hospital Universitario de Santander.

Los datos fueron almacenados en el programa de EXCEL Versión 2007 y la base electrónica STATA11.1. Los formatos de recolección quedaron bajo la custodia del Departamento de Medicina Interna de la Universidad Industrial de Santander.

5.3.2 Descripción de toma de la muestra de médula ósea y procesamiento

El estudio de médula ósea comprende la realización de aspirado, biopsia y mielocultivos. Algunos pacientes fueron sometidos a estudio completo de médula ósea (aspirado, biopsia y mielocultivos), otros se les realizaron aspirado y biopsia sin mielocultivos y a otros se les practicó solo aspirado, o solo biopsia. Utilizando técnica de asepsia quirúrgica, anestesia local subcutánea y de periostio, los pacientes fueron sometidos a punción en la cresta iliaca postero-superior izquierda o derecha y en algunos casos en la cresta iliaca antero-superior (derecha e izquierda). Para las muestras del aspirado se realizaron un promedio de 4 láminas y para la realización de la impronta, se utilizaron 2 láminas. Para la

toma de biopsia de médula ósea, se obtuvo un cilindro de tejido, el cual fue almacenado en formol al 10%. La toma de muestra fue realizada por Médico hematólogo, Médico Internista y/o Médico residente de medicina Interna entrenado en su ejecución.

La muestra de médula ósea que se obtuvo para estudio de histopatología, fue almacenada en recipiente con formol buferizado al 10% y enviada para su estudio respectivo. Se realizó descripción macroscópica de la muestra, luego fue sometida a proceso de fijación y decalcificación con ácido nítrico al 10% e inclusión en parafina. Para el corte de las muestras se utilizó el micrótopo de Reichert-Jung 2030. Fue leída por médico residente de Patología y su lectura correlacionada con el concepto de Patólogo de turno de acuerdo al protocolo establecido en el departamento de patología de la Universidad Industrial de Santander. De la muestra de médula ósea, de acuerdo a la solicitud del Médico tratante y en algunos casos al criterio del Patólogo con base a los hallazgos microscópicos visualizados, se realizaron tinciones de Ziehl-Neelsen para la detección de infección por *Mycobacterium* spp. y alguna tinción para hongos (PAS, Plata metenamina).

La muestra del aspirado se inoculó en el medio de cultivo BACTEC MYCOL/F LYTIC, el cual es un medio no selectivo para el cultivo cualitativo de mycobacterias principalmente, pero también permite la identificación de organismos anaerobios, y algunos hongos y bacterias. Cada frasco, contiene un indicador que puede detectar descensos en la concentración de oxígeno, como resultado del metabolismo y crecimiento de microorganismos. El análisis del nivel de dicha disminución de oxígeno, es medido por el aumento de la fluorescencia, permitiendo al instrumento BACTEC determinar si el frasco es positivo para la detección de micobacterias. Los frascos de cultivo que permanecen negativos para la detección de micobacterias durante 42 días y que no muestran indicios visibles de ser positivos se retiran del instrumento, y son reportados como

negativos. Los frascos positivos, fueron sometidos a tinciones (ácido alcohol resistente y Gram). Otra muestra de aspirado de médula ósea, se inoculó en el medio de cultivo BACTEC Peds Plus/ F Culture Vials, para la identificación de gérmenes aerobios. La positividad del estudio, es indicada por el aumento de la fluorescencia del sensor, que se relaciona con la cantidad de concentración del CO2 producidos por el crecimiento bacteriano.

5.4 VARIABLES

5.4.1 Variables demográficas, clínicas y paraclínicas.

Se midieron variables de tipo demográfico, clínico (antecedentes personales, antecedentes en relación a la condición VIH-SIDA, signos al examen físico) y hallazgos de los estudios paraclínicos. De las variables demográficas, se tuvo en cuenta la edad, sexo, residencia y estado civil. Dentro de las variables clínicas se incluyó información respecto a los antecedentes teniendo en cuenta las siguientes variables: tiempo de diagnóstico de infección por VIH, infecciones oportunistas previas, infecciones oportunistas previas con afección de médula ósea y entidades hematológicas. Respecto al antecedente de VIH-SIDA, se incluyó las siguientes variables: tiempo de diagnóstico de infección en meses, última carga viral y último recuento de CD4 en los 6 meses previos del ingreso al hospital, exposición al tratamiento antirretroviral, a terapia con Zidovudina y terapia con trimetoprim/sulfametoxazol en el último mes previo al ingreso hospitalario.

Se midieron variables clínicas y paraclínicas que se relacionaron con la condición clínica a su ingreso y / o hospitalización en la cual se realizó el estudio histopatológico de médula ósea. Se evaluó la presencia de hepatoesplenomegalia, hepatomegalia y/o esplenomegalia, determinado por el examen físico y/o estudio de imagen diagnósticas de ingreso o durante la hospitalización previo a la

realización del estudio histopatológico de medula ósea. Se tomaron datos de paraclínicos realizados a su ingreso al hospital o el primer dato durante la hospitalización de la variable paraclínica evaluada registrada en el sistema de información de paraclínicos del hospital, siempre y cuando correspondiesen al primer dato registrado previo a la realización del estudio histopatológico de medula ósea. Se midieron las siguientes variables: nivel de hemoglobina, recuento leucocitario, presencia de neutropenia, recuento plaquetario, volumen corpuscular medio (VCM), valor creatinina, proteína c reactiva, nivel de LDH, nivel de Aspartato transaminasa (AST) y de Alanino transaminasa (ALT), nivel de bilirrubina total, bilirrubina directa, fosfatasa alcalina, valor de ferritina y albumina. Con respecto a las variables que fueron medidas de acuerdo a los hallazgos del estudio microscópico de medula ósea, se describieron las principales alteraciones reportadas en el aspirado, biopsia y/o ambos. Del aspirado, se describieron las alteraciones más frecuentes de las líneas celulares, en relación a celularidad, cambios displásicos y el porcentaje de plasmocitos. En relación a la impronta y la biopsia de medula ósea, se reportó como normal, muestra insuficiente y/o alterada y se describió los hallazgos identificados. Se evaluó la positividad de las tinciones realizadas en la biopsia de medula ósea para hongos (PAS, plata metenamina) y ZN para BAAR. En aquellos pacientes en quienes se realizó estudio microbiológico de medula ósea, los resultados de los mielocultivos, fueron reportados como negativos y/ o positivos para infección para gérmenes comunes, hongos y Mycobacterium.

Se consideró anemia, si la cifra reportada por el laboratorio, se ubica por debajo de 13 gr/dl para hombres y menor de 12 gr/dl para mujeres, de acuerdo a la definición de la Organización Mundial de la Salud (30). En relación al recuento de leucocitos, se definió leucopenia a un nivel de glóbulos blancos por debajo de 4000 cel/mm³. Trombocitopenia fue considerada como un recuento plaquetario por debajo de 100.000 /mm³.

La fiebre de origen desconocido que acompaña al VIH, se definió como una temperatura igual o superior a 38.3 en varias ocasiones a lo largo de un periodo de más de 4 semanas en pacientes ambulatorios y más de 3 días en pacientes hospitalizados con infección con VIH (31).

5.4.2 Definiciones operativas

Con el objeto de definir un diagnóstico positivo para infección oportunista en el estudio microscópico y microbiológico de medula ósea, se evaluó el cumplimiento de las siguientes definiciones operativas:

Infección por micobacterias: presencia de bacilos ácido alcohol resistentes en impronta, biopsia o extendido de medula ósea con o sin presencia de granulomas caseificantes y/o cultivo positivo para Micobacterias en médula ósea.

Infección probable por micobacterias: presencia de inflamación granulomatosa crónica con necrosis caseificante central en impronta, biopsia o extendido de medula ósea sin presencia de bacilos ácido alcohol resistentes.

Infección por Histoplasma: presencia de levaduras intracelulares visualizadas en impronta, biopsia o extendido de médula ósea y /o presencia de levaduras asociado a antígeno positivo en orina o anticuerpos contra el hongo. Además aislamiento de Histoplasma en cultivos de medula ósea.

Infección por Criptococo spp: presencia de levaduras extracelulares compatibles con criptococo visualizadas en impronta, biopsia o extendido de medula ósea y/ o presencia de levaduras asociado a aglutinación en latex positiva en sangre. Además aislamiento de criptococo en cultivos de medula ósea.

Infección probable por citomegalovirus: presencia de cambios citopáticos sugestivos de presencia de citomegalovirus visualizados en impronta, biopsia o extendido de medula ósea.

Infección oportunista probable: presencia de granulomas no caseificantes, granulomas incompletamente formados asociados a tinción negativa para hongos y micobacterias.

6. PRESUPUESTO

Presupuesto global de la propuesta por fuentes de financiación.									
Ítem	RUBRO	FINANCIACIÓN		UIS		OTRA(S) INSTITUCIÓN(ES)		TOTAL	
		VIE	Especie	Efectivo	Especie	Efectivo	Especie	Efectivo	
1	PERSONAL	\$	-	\$ 39.540.096	\$	-	\$	-	\$ 39.540.096
2	COMPRA DE EQUIPOS	\$	-	\$	-	\$	-	\$ 900.000	\$ 900.000
3	COMPRA DE LIBROS	\$	-	\$	-	\$	-	\$	-
4	LICENCIA DE SOFTWARE	\$	-	\$	-	\$	-	\$ 900.000	\$ 900.000
5	MATERIALES Y REACTIVOS QUÍMICOS	\$	-	\$	-	\$	-	\$	-
6	SERVICIOS TÉCNICOS	\$	-	\$	-	\$	-	\$ 200.000	\$ 200.000
7	SALIDAS DE CAMPO	\$	-	\$	-	\$	-	\$	-
8	PARTICIPACIÓN EN EVENTOS ACADÉMICOS	\$	-	\$	-	\$	-	\$ 800.000	\$ 800.000
9	PAPELERÍA	\$	-	\$	-	\$	-	\$ 250.000	\$ 250.000
10	ALQUILER DE EQUIPOS	\$	-	\$	-	\$	-	\$	-
11	PUBLICACIÓN Y DIVULGACIÓN	\$	-	\$	-	\$	-	\$ 500.000	\$ 500.000
12	OTROS		No financiable	\$	-	\$	-	\$	-
TOTAL		\$	-	\$ 39.540.096	\$	-	\$	\$ 3.550.000	\$ 43.090.096

FINANCIACIÓN	VIE	\$	-	\$	-
	Especie		\$		
UIS			39.540.096,00		39.540.096,00
	Efectivo	\$	-		
	Especie	\$	-		
OTRA(S) INSTITUCIÓN(ES)			\$		
	Efectivo		3.550.000,00		3.550.000,00
VALOR TOTAL DEL PROYECTO				\$	43.090.096,00

7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Meses						
	1-3	4-6	7-9	10-12	13-15	11-18	19-24
Elaboración de base de datos de pacientes potencialmente elegibles de acuerdo a registros del Banco de Sangre, Laboratorio clínico y patología del HUS. Solicitud a las directivas correspondientes del HUS, la autorización para acceder a las historias clínicas.							
Recolección de datos, de acuerdo a los registros de la historia clínica sistematizada y en medio físico.							
Elaboración de base de datos de pacientes que cumplen criterios de inclusión.							
Análisis de los resultados							
Elaboración de informe final Sustentación del proyecto al departamento de medicina Interna							

8. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio es una investigación documental basada en la revisión de historias clínicas. No se generó ningún tipo de intervención ni modificación de variables. Se ajustó a la normatividad vigente en materia de investigación, de acuerdo a los parámetros de la resolución 8430 de 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud, respetando los principios éticos y científicos. Por ser investigación de tipo documental, sin riesgo, no se solicitó consentimiento informado, pero si la autorización de los Comités de Ética de la Universidad Industrial de Santander y del Hospital Universitario de Santander. Se protegió la privacidad de los sujetos de investigación.

La información consignada en los formatos de recolección de datos, tomada de las historias clínicas, se registró de forma confidencial y a la que solo tuvo acceso los investigadores del estudio. La recolección y análisis de la información fue responsabilidad de los investigadores. Se asignó para cada formato de recolección un código, con el cual se ingresó la información a la base de datos. La información obtenida en los formatos de recolección está archivada en el Departamento de Medicina Interna de la Universidad Industrial de Santander.

9. RESULTADOS

Se obtuvo una lista de 126 estudios de medula ósea realizados en pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA, que fueron sometidos a estudio microscópico de medula ósea en el Hospital Universitario de Santander en los años 2009-2012, de acuerdo a los registros y/o archivos de la unidad de hematología, el departamento de patología y laboratorio clínico del hospital universitario.

Se revisaron las historias clínicas de manera retrospectiva de 83 pacientes que aportaron un total de 92 muestras de medula ósea. La información obtenida de las historias clínicas, fue recolectada en un formato diseñado para tal fin. Se elaboró una base datos en Excel, y se realizó doble digitación de los datos con el fin de corregir errores y mejorar la calidad de la información recolectada. Del total de historias clínicas analizadas, el 28.2% correspondieron al año 2012, el 26% al 2011, el 23.9% al 2010 y el 21.7% al año 2009.

9.1 CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS

Del total de pacientes el 71.7% eran hombres con un promedio de edad de 38.3 años; el 28.2% eran mujeres con un promedio de edad de 39.6 años; el promedio de edad para la población total fue 38.7 años (DE, 10.9 años).

De acuerdo con el estado civil en el 34.7% no se encontró datos. De los datos disponibles, 35 (53%) eran solteros, 14 (21.2%) separados y 11 (16.6%) en unión libre.

El 69.5% residían en Bucaramanga y su área metropolitana (Floridablanca, Piedecuesta y Girón). El 23.9 % residían en otros municipios de Santander. 6 (6.52%) pacientes residían en el municipio de Barranca, 2 (2.17%) en Rionegro y 2

(2.17%) en Lebrija. 6 pacientes (6.52%) residían en otro departamento (5 Sur de Bolívar, 1 Casanare). (Tabla 1).

Tabla 1. Variables Socio-demográficas.

VARIABLE	CATEGORIA	RESULTADO
GENERO	Masculino	66(71.7%)
	Femenino	26(28.2%)
EDAD	Masculino	38.3 años
	Femenino	39.6 años
	Total	38.7 (DE, 10,9)
ESTADO CIVIL	Soltero	35 (38%)
	Separados	14 (15.2%)
	Unión libre	11 (12%)
	Sin dato	32 (34.7%)
LUGAR DE RESIDENCIA	Bucaramanga y área metropolitana	64 (69.5%)
	Otros municipios de Santander	22 (23.9%)
	Otros departamentos	6 (6.52%)

9.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Del total de pacientes en el 98.9% se conoció información respecto al tiempo de diagnóstico de la infección por VIH expresada en meses. En 23 pacientes (25%), el diagnóstico de infección por VIH fue realizado de novo en la hospitalización donde se le practicó el estudio microscópico de medula ósea. De los pacientes con diagnóstico previo de infección VIH-SIDA, la mediana fue de 14 meses con RIC 25-75% (3 y 36). Los datos extremos son 1 y 144 meses.

27 (29.5%) pacientes tenían datos de carga viral en los últimos 6 meses respecto a su hospitalización en la cual se le practicó estudio de medula ósea. 30 (32.5%) tuvieron datos de recuento absoluto de CD4+. Se obtuvo una mediana de 61 CD4+ con RIC 25%-75% (29 y 116). Los puntos extremos de recuento de CD4+ fueron 5 y 402 respectivamente.

Del total de la población el 40.2% de los pacientes, recibían terapia antirretroviral al momento de su ingreso hospitalario. Cerca del 40% recibían terapia profiláctica con trimetoprim-sulfametoxazol. El 18.4% pacientes con VIH-SIDA, estaban recibiendo terapia antirretroviral que incluída zidovudina.

El 28.2% de los pacientes tenían antecedente de infección oportunista de acuerdo a los datos de las historia clínicas. El compromiso por *Micobacterias* e *Histoplasma capsulatum* fueron las entidades oportunistas previas más frecuentes (**Tabla 2**).

Tabla 2. Patologías oportunistas previas en la muestra evaluada

OPORTUNISMO	CASOS	% TOTAL MUESTRAS
Tuberculosis e histoplasmosis pulmonar	10	10.87
Tuberculosis pulmonar	5	5.43
Toxoplasmosis cerebral	2	2.17
Tuberculosis diseminada	2	2.17
Histoplasmosis diseminada	2	2.17
Tuberculosis pleural	1	1.09
Histoplasmosis cutánea	1	1.09
Tuberculosis peritoneal	1	1.09
Tuberculosis ganglionar	1	1.09
Tuberculosis miliar e histoplasmosis diseminada	1	1.09

En 5 pacientes se documentó antecedente de infección oportunista con afectación de medula ósea. 4 casos de histoplasmosis diseminada y un caso de tuberculosis diseminada.

Del total de la muestra evaluada, en el 8.7% se documentó diagnóstico de patología hematológica previa. 5 casos de sarcoma de Kaposi y 3 casos de Linfoma Hodking variedad esclerosis nodular. Al momento de su hospitalización en la cual se realizó estudio de medula ósea, ningún paciente tenía antecedente de compromiso de medula ósea por patología hematológica.

En 7 casos (7.6%), se documentó enfermedades hemato-oncológicas en la hospitalización en la que se realizó el estudio de medula ósea. 3 casos de linfoma No Hodking, 2 casos de linfoma Hodking y dos casos de leucemia aguda (**Tabla 3**). Los casos de entidades infecciosas diagnosticados en la muestra evaluada se representan en la **tabla 4**.

Tabla 3. Entidades hematológicas diagnosticadas en la muestra evaluada

ENTIDAD	NUMERO
Linfoma No Hodking de Célula Grande B difuso	2
Linfoma No Hodking tipo MALT gástrico	1
Linfoma Hodking	2
Leucemia mieloide aguda monocítica	1
Leucemia linfoide aguda L3, tipo Burkitt	1

Tabla 4. Patologías de diagnóstico de ingreso en la hospitalización en que se realizó el estudio de medula ósea

PATOLOGIAS	NUMERO CASOS
ENFERMEDAD DISEMINADA	
Criptococosis	4
Tuberculosis	15
Histoplasmosis	21
Mycobacterium avium intracelular	1
Mycobacterium abscessus	1
ENFERMEDAD LOCALIZADA	
Sistema nervioso central	
Criptococosis cerebral	1
Toxoplasmosis	7
Tuberculosis	1
Pulmón	
Tuberculosis pulmonar	4
Histoplasmosis	1
Pneumocistosis	5
Neumonía Bacteriana	4
Neumonía de causa no clara	4
Neumonía asociada a varicela	1
Tuberculosis pleural	1
Quilotorax asociado a sarcoma de Kaposi	1
Piel	
Histoplasmosis cutánea	3
Varicela	1
Pioderma gangrenoso	1
Sífilis secundaria	1
Gastrointestinal	
Candidiasis orofaríngea	3
Colitis por citomegalovirus	3
Colangitis no específica	1
Criptosporidiasis	2
Salmonelosis Spp.	2
Otros	
Rinosinusitis Bacteriana	2
Infeción de vías urinarias	2
Bacteriemia por Shigella Boydi	1
Sarcoma de Kaposi	2

9.3 CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO.

El nivel de hemoglobina se determinó en 100% de los pacientes, con un promedio de 8.88 (DE, 2.23) y una mediana de 9.02. Anemia moderada se observó en 45 pacientes (48.91%) y severa en 25 (27.17%). El 76.05% del total, tenían niveles de hemoglobina por debajo de 10 g/dl (**Tabla 5**).

Tabla 5. Distribución de acuerdo al nivel de hemoglobina (gr/dl)

HEMOGLOBINA	Nº	%
MENOR DE 8 (ANEMIA SEVERA)	25	27.17
8-9.99 (ANEMIA MODERADA)	45	48.91
10-12.99 (ANEMIA LEVE)	19	20.65
13 O MAS	3	3.26

El recuento de leucocitos se determinó en 100% de los pacientes, con una mediana de 3400 con RIC 25%-75% (2000-5200). Un valor mínimo de 700 y máximo de 27 800. Cerca del 60% tenían un recuento menor a 4000 leucocitos. En el 30.43% de los pacientes se encontró neutropenia. Se encontró una mediana de 2449 neutrófilos/ml con RIC 25%-75% (1340-3910). El nivel de plaquetas se obtuvo en el 93.48%, con un promedio de 184576.7 (DE, 133287.3). De estos, el 30.2% tenían trombocitopenia.

Las demás características paraclínicas están representadas en la **tabla 6**.

Tabla 6. Características de laboratorio del total de la muestra evaluada.

VARIABLE	% Población	Promedio	Mediana	RC	
				25%	75%
Hemoglobina g/dl	100	8.8 (DS 2.23)	9.02	7.6	9.92
Leucocitos	100	4099.6(DS 3519.3)	3400	2000	5200
Plaquetas	93	184576.7 (DS 133287.3)	154500	83000	253000
Neutrófilos	98.9	3152.9(DS 2912.2)	2449	1340	3910
Creatinina	91	1.14(DS 1.08)	0.92	0.74	1.12
Proteína C reactiva	54	112.5(DS 105)	96	24	192
Lactato deshidrogenasa	93	1144.5(DS 1981.4)	618	360	1263
Aspartato aminotransferasa	88	101.3(DS 127)	61.6	32.3	131.5
Alanino aminotransferasa	88	60.6(DS 109.2)	35.2	22.75	65.1
Bilirrubina total	65	0.98(DS 1.57)	0.52	0.34	0.84
Bilirrubina directa	63	0.62(DS,1.19)	0.23	0.19	0.43
Fosfatasa alcalina	51	630.7(DS 1106.2)	325	205	752
Albumina	55	2.52 (DS 0.73)	2.4	1.96	3.02

La condición de citopenias, fue definida con los parámetros del hemograma de ingreso al servicio de urgencias. De esta manera, se encontró que 34 (36.95%) de los pacientes presentaban anemia y leucopenia, 21 (22.8%) pancitopenia y 30 (32.6%) anemia aislada (**Tabla 7**).

Tabla 7. Distribución de acuerdo a la categorización según citopenias

CITOPENIAS	NUMERO	PORCENTAJE
ANEMIA AISLADA	30	32.6
ANEMIA, TROMBOCITOPENIA	4	4.3
ANEMIA, LEUCOPENIA	34	36.95
TROMBOCITOPENIA	1	1.08
LEUCOPENIA	1	1.08
PANCITOPENIA	21	22.8
SIN CITOPENIAS	1	1.08

De acuerdo a la condición de citopenias y fiebre, teniendo en cuenta los parámetros del hemograma del ingreso a la hospitalización y fiebre referida en la enfermedad actual y /o examen físico de ingreso a urgencias, 26 (28.2%) pacientes presentaban bicitopenia febril y 19 (20.6%) cursaban con pancitopenia febril. Solo un paciente cumplió criterios para fiebre de origen desconocido en paciente con VIH (**Tabla 8**).

Tabla 8. Distribución de acuerdo a la categorización según citopenias y fiebre

INDICACION	NUMERO	PORCENTAJE
FIEBRE ORIGEN DESCONOCIDO	1	1.09
PANCITOPENIA FEBRIL	19	20.65
PANCITOPENIA AFEBRIL	2	2.17
BICITOPENIA FEBRIL	26	28.2
BICITOPENIA AFEBRIL	12	13
SOLO UNA LINEA CELULAR	32	34.78

4 pacientes (4.35%), tenían antígeno de superficie para hepatitis B positivo. No se encontraron estudios serológicos complementarios para definir la fase de infección de esta condición. Igualmente, 4 pacientes tenían prueba no treponémica para sífilis reactiva, fueron clasificados como sífilis en fase indeterminada.

43 pacientes (43.7%), tenían una radiografía de tórax de ingreso con alguno tipo de compromiso pleuro- pulmonar.

En el 44.5% de la muestra evaluada se documentó algún compromiso hepatoesplénico. 30 pacientes (32.61%) tenían hepatoesplenomegalia a su ingreso en la hospitalización en la cual se realizo el estudio de medula ósea. 3 pacientes (3.23%) con hepatomegalia y 8 (8.7%) con esplenomegalia.

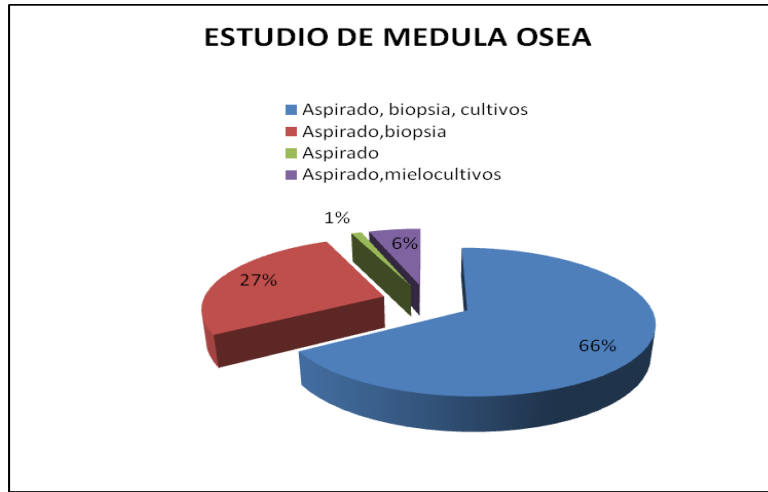
9.4 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO DE MEDULA ÓSEA

Se evaluaron 92 estudios de medula ósea correspondientes a 83 pacientes con diagnostico de VIH-SIDA. 7 pacientes tenían como mínimo dos estudios de medula ósea realizadas en hospitalizaciones diferentes. De estos, 6 con dos estudios de medula ósea y un caso con 4 estudios de medula ósea todos realizados en diferentes hospitalizaciones.

La mediana del tiempo de realización del estudio de medula ósea partiendo del día del ingreso fue 8 días con RIC 25%-75% (4.5-13).

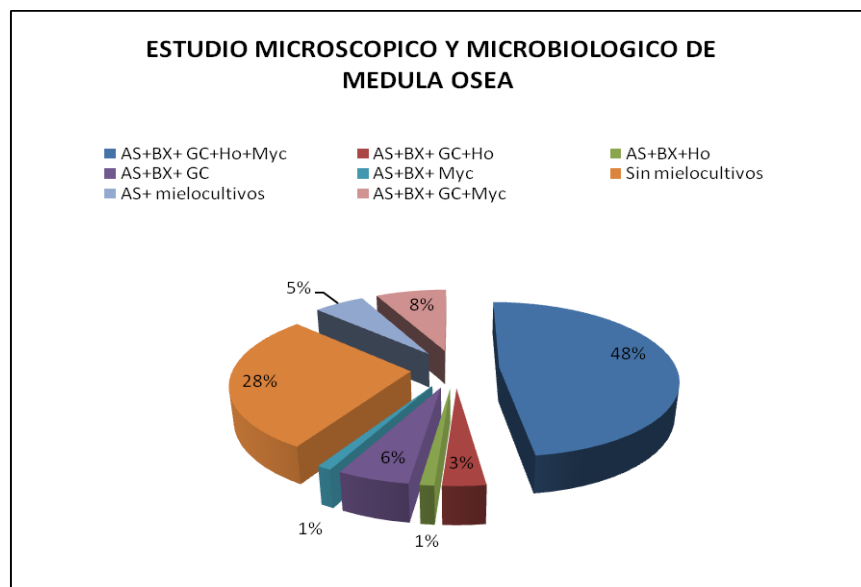
Del total de población evaluada, 61 (66%) pacientes se les realizó estudio de medula ósea que incluyó aspirado, biopsia y algún tipo de mielocultivos. Hubo 25 (27%) pacientes con estudio de aspirado mas biopsia, sin mielocultivos (**Grafica 1**).

Grafica 1. Estudio de medula ósea



En relación al estudio protocolizado de medula ósea, que incluye la realización de aspirado, biopsia y mielocultivos para gérmenes comunes, hongos y micobacterias simultáneamente, en 44 (48.3%) casos fue realizado. 26 pacientes (28.2 %) no tenían ningún estudio de mielocultivos (**Grafica 2**).

Grafica 2. Estudio microscópico y microbiológico de medula ósea



AS: Aspirado BX: Biopsia GC: Mielocultivo para Gérmenes comunes.

HO: Mielocultivo para hongos. Myc: Mielocultivo para Mycobacterias

A todos los pacientes se les realizó aspirado de medula ósea. En 15 (16.3%) estudios de aspirado, la muestra fue reportada como diluida. En 12 casos (13%), no se encontró información respecto del resultado del aspirado. Se evaluaron los resultados de 65 estudios de aspirados médula ósea (70.65%) que estuvieron disponibles en los archivos de la unidad de hematología y en las historias clínicas de los pacientes. De estos 65, en 10 casos la lectura fue realizada en la impronta de medula ósea. En 44 casos (67.6%) la lectura se realizó con base al aspirado y la impronta. Los casos restantes (11), la lectura fue basada solo en el aspirado.

51 aspirados de medula ósea (78.4%) presentaron alguna alteración hematológica. Las alteraciones morfológicas generales más frecuentes encontradas son: plasmocitosis reactiva (78%), diseritropoyesis (30.4%), hiperplasia de la línea eritroide (23%) y megaloblastosis (6.1%). Los demás hallazgos morfológicos detallados están representados en la **tabla 9**.

Tabla 9. Hallazgos más relevantes en el aspirado de medula ósea

ALTERACION HEMATOLOGICA EN EL ASPIRADO	NUMERO	PORCENTAJE
Síndrome mielodisplásico	2	3.07
Hiperplasia eritroide	5	7.6
Plasmocitosis reactiva	50	78
Megaloblastosis	3	4.6
Diseritropoyesis	18	27.6
Hiperplasia eritroide y Diseritropoyesis	8	12.3
Hipoplasia eritroide	1	1.5
Visualización de Células semejantes a Células de Gaucher	1	1.5
Infiltración por blastos de características monocitoides	1	1.5
Agregados plaquetarios	1	1.5
Diseritropoyesis, vacuolización de células plasmáticas, micromegacariocitos	1	1.5
Mielodisplasia con megaloblastosis	1	1.5
Infiltrada por blastos vacuolados tipo burkitt	1	1.5
Hiperplasia eritroide asociado ausencia de línea megacariocítica	1	1.5
Hipoplasia medular	1	1.5
Hiperplasia eritroide con cambios megaloblásticos, eosinofilia	1	1.5
Hipoplasia medular, hiperplasia eritroide con eritrodisplasia leve	1	1.5
Displasia de línea megacariocítica	1	1.5
Ninguno	14	21.5

Con respecto al recuento de plasmocitos, en el 78% de los casos evaluados, se documentó plasmocitosis reactiva. En 12 casos, el porcentaje de plasmocitos estuvo por encima del 10% (**Tabla 10**)

Tabla 10. Distribución del aspirado de medula ósea de acuerdo a la categorización del porcentaje de plasmocitos.

PLASMOCITOS	N %
0.1-1,5 %	14(21.8)
1.5- 9 %	38(59.3)
10%	12(18.7)

La relación mielo:eritroide se encontró alterada en 30 aspirados correspondientes al 46.1% del total de aspirados analizados. En 10 aspirados de medula ósea correspondientes al 15.3%, se encontró hallazgos que sugirieron el diagnóstico de infección oportunista en medula ósea, evidenciando en el 100% de éstos, compromiso por *Histoplasma Capsulatum*.

En relación al estudio histopatológico de medula ósea, se evaluaron 86 biopsias que fueron realizadas entre los 83 pacientes que ingresaron al estudio. Del total de biopsias, 4 casos presentaron muestra insuficiente para interpretación. En 79 biopsias (91.8%), se determinó la celularidad, encontrándose medula ósea hipocelular en cerca del 50 % de los casos y medula ósea hipercelular en 7 casos (**Tabla 11**).

Tabla 11. Distribución de las biopsias de medula ósea de acuerdo a su celularidad.

BIOPSIA MEDULA OSEA	N %
NORMAL	32 (40.5)
HIPOCELULAR	39(49.3)
HIPERCELULAR	7 (8.8)
APLASIA	1(1.2)

La relación mieloide-eritroide fue evaluada en 74 estudios de biopsias. De estos, 6 casos presentaron alteración de la relación. El estudio histopatológico de medula ósea, evidenció infección oportunista en 19 casos (23.1%) de las 82 biopsias disponibles y aptas para interpretación. Se visualizó formas micóticas compatibles con *Histoplasma Capsulatum* en 15 casos (18.2%). Los 4 casos restantes, en 3 se evidenció inflamación granulomatosa que sugirió compromiso por Micobacterias y un caso en el que se visualizo estructuras micóticas compatibles con criptococo. Del total de biopsias se encontró presencia de granulomas en 4 casos (4.8%). 2 casos con necrosis caseificante central. De los 4 casos, 3 fueron asociados a infección por Micobacterias y el restante con *Histoplasma capsulatum*. Los demás hallazgos en la biopsia están representados en la **tabla 12**.

Tabla 12. Hallazgos más relevantes en la biopsia de medula ósea.

HALLAZGOS	NUMERO	PORCENTAJE
Inflamación granulomatosa crónica con necrosis caseificante central.	1	1.2
Inflamación granulomatosa crónica sin necrosis central	2	2.4
Presencia de histiocitos	1	1.2
Aumento de eosinófilos	2	2.4
Figuras micóticas redondeadas compatibles con <i>Histoplasma capsulatum</i>	14	17
Granulomas no caseificantes y formas micóticas de <i>Histoplasma capsulatum</i>	1	1.2
Infiltración difusa por neoplasia hematolinfoide	2	1.2
Megaloblastosis eritroide y aumento depósitos hierro.	1	1.2
Aumento depósitos hierro asociado a presencia de mastocitos intersticiales	1	1.2
Cumulo linfoide intersticial, histiocitos, plasmocitos y abundantes eosinófilos	1	1.2
Disminución de lobulaciones de megacariocitos.	1	1.2
Hiperplasia reactiva en 3 líneas	1	1.2
Depósitos de hierro aumentado, aumento de eosinófilos. Hipolobulación de megacariocitos	1	1.2
Visualización de formas micóticas de criptococo.	1	1.2
Ninguno	53	64.6

La coloración de ZN para BAAR, fue realizada en 53 muestras de biopsias de medula ósea (72%). Un resultado positivo para identificación de bacilos ácido alcohol resistentes se encontró en dos casos. En 38 muestras se realizó la coloración de PAS (41%), siendo positiva en 8 casos. La coloración de plata metenamina fue realizada en 12 muestras (14.6%) y en 3 casos fue positiva para identificación de formas micóticas. En 4 muestras, se realizó la tinción de Wright, sin identificación de formas de hongos.

En relación al estudio microbiológico de medula ósea, en 63 casos se realizó cultivos para gérmenes comunes (68.4%). De estos, 5 casos fueron positivos y 5 casos informados como contaminados. De los casos positivos en 3 se aisló *Criptococcus spp*, en un caso *Histoplasma capsulatum* y en otro caso se aisló *Aeromona sobria*. Los cultivos para identificación de micobacterias fueron realizados en 56 casos (60.8%). Se encontró 9 casos positivos para micobacterias, 1 caso positivo para criptococo, un caso con aislamiento de *Aeromona sobria* y 4 casos informados como contaminados. De los casos con aislamiento de micobacterias se encontró 4 casos con *Mycobacterium spp*, 1 caso con *Mycobacterium avium intracelular*, 3 casos con *Mycobacterium tuberculoso* y un caso con *Mycobacterium abscessus*. En 52 muestras (56.5%), se realizó cultivos para hongos en medula ósea. De estos, 6 casos fueron positivos para *Histoplasma Capsulatum*, 3 casos contaminados y un caso con aislamiento de *Aeromona sobria*.

9.5 PREVALENCIA DE INFECCIONES OPORTUNISTAS

Del total de muestras de medula ósea que ingresaron para estudio microscópico, se encontró una prevalencia de infección oportunista del 23.9%(IC 95% :15-32.7). Es decir en 22 casos, los resultados del aspirado, biopsia y/o aspirado mas

biopsia, sugirieron el compromiso de medula ósea por oportunismo (Tabla 13). De estos casos, en 18 (81.8) se visualizó estructuras compatibles con *Histoplasma capsulatum*, en 3 casos se encontró inflamación granulomatosa crónica que sugirió compromiso por micobacterias y en 1 caso se observó estructuras micóticas compatibles con criptococo.

En 17 casos (77.2%), el estudio microscópico de medula ósea, fue la prueba que realizó el diagnóstico de estas entidades oportunistas.

Tabla 13. Estudio microscópico de medula ósea e infección oportunista.

ESTUDIO MICROSCOPICO MEDULA OSEA	TOTAL CASOS POSITIVOS PARA INFECCION OPORTUNISTA
ASPIRADO DE MEDULA OSEA	3(13.6)
BIOPSIA DE MEDULA OSEA	12 (54.5)
ASPIRADO +BIOPSIA	7(31.8)

Al tener en cuenta el estudio microscópico y los mielocultivos, la cifra asciende a 29 estudios de medula ósea positivos para infección oportunista lo que corresponde a una prevalencia de 31.5% (IC 95%:21.8-41.1). De estos, 16 fueron positivos para Histoplasmosis, 8 para compromiso diseminado por micobacterias, 2 casos de criptococosis diseminada y 3 casos positivos para dos entidades oportunistas de forma simultánea (2 casos de Histoplasmosis y Micobacterias no tuberculosas y un caso de Histoplasmosis y criptococo).

De las 16 muestras de medula ósea aportadas por 7 pacientes, con dos o más estudios microscópicos de médulas ósea, se presentaron 6 casos positivos para infección oportunista de los 22 casos totales positivos en el estudio microscópico de medula ósea. 4 casos positivos para infección oportunista en medula ósea en

cuatro pacientes que tenían dos estudios diferentes de medula ósea y dos casos positivos para infección oportunista en medula ósea en un paciente con 4 muestras de medula ósea realizadas en diferentes hospitalizaciones. Es decir, que dentro de los pacientes con dos o más muestras, la prevalencia de infección oportunista con base al estudio microscópico de medula ósea fue de 37.5%.

La tabla 14, muestra los 29 casos positivos de acuerdo a la estratificación del estudio microscópico y microbiológico de medula ósea.

Tabla 14. Estudio microscópico y microbiológico de medula ósea e infección oportunista

DIAGNOSTICO ESTRATIFICADO	NUMERO	PORCENTAJE
ASPIRADO+BIOPSIA+ CULTIVOS	1	3.4
SOLO ASPIRADO	2	6.8
MILOCULTIVOS	7	24.1
BIOPSIA +MILOCULTIVOS	4	13.7
ASPIRADO+BIOPSIA	6	20.6
BIOPSIA	7	24.1
ASPIRADO+MILOCULTIVOS	2	6.8
TOTAL	29	100

El total de casos positivos de acuerdo al estudio microscópico y/o microbiológico de medula ósea, están caracterizados en las tablas 15 y 16.

Tabla 15. Casos positivos para infección oportunista de acuerdo al estudio microscópico de medula ósea

CASOS	EDAD /SEXO	FIEBRE	CITOPENIAS	LDH UI/dl	TERAPIA ANTIRETROVIRAL	INF OPORTUNISTA PREVIA MEDULA ÓSEA	ASPIRADO	BIOPSIA	CULTIVOS
1	28 /M	+ Fiebre origen desconocido	Ninguna	716	Si	No	Diluido	Inflamación granulomatosa crónica no caseificante ZN(-)	Mycobacterium SP.
2	45/M	-	Anemia	455	Si	No	Plasmocitosis, línea eritroide disminuida.	Histoplasma hipocelular	Negativos
3	29/M	+	Leucopenia, trombocitopenia	1.728	No	No	Histoplasma Capsulatum (HC) Diseritropoyesis	Hipocelular	Histoplasma
4	43/M	+	Pancitopenia	2.397	Si	No	Histoplasma Capsulatum	Histoplasma Capsulatum	No realizado
5	43/M	+	Anemia, Leucopenia	333	Si	Histoplasmosis	Histoplasma Capsulatum Hiperplasia eritroide, diseritropoyesis	Hipocelular	Mycobacteria no tuberculosa (MAI)
6	38/F	+	Anemia	886	No	No	Diluido	Inflamación granulomatosa crónica caseificante ZN(+)	Negativos
7	25/M	+	Pancitopenia	2.229	No	No	Diluido	Histoplasma C Hipocelular	No realizado
8	37/M	+	Anemia, leucopenia	1.153	No	No	Diluido	Histoplasma Capsulatum Hipocelular	No realizado
9	29/M	+	Pancitopenia	1.364	No	No	Histoplasma Capsulatum	Histoplasma Capsulatum	Contaminado
10	65/F	+	Pancitopenia	618	No	No	Displasia eritroide y megacariocítica, Histoplasma Capsulatum	Histoplasma Capsulatum	No realizado
11	32/F	+	Pancitopenia	2.411	No	No	Diseritropoyesis leve. Histoplasma Capsulatum	Hipocelular	No realizado

12	43/F	+	Anemia	368	Si	No	Diluida	Inflamación granulomatosa crónica, compromiso por tuberculosis. Cambios megaloblásticos en línea roja.	Mycobacterium Tuberculosis.
13	40/M	-	Anemia, leucopenia	1.562	Si	No	Diluido	Histoplasma Capsulatum	No realizado
14	47/M	+	Pancitopenia	637	No	No	Hiperplasia eritroide, diseritropoyesis Histoplasma Capsulatum	Histoplasma Capsulatum	No realizado
15	36/M	+	Anemia. Trombocitopenia	29.838	No	Si. Histoplasmosis.	Granulaciones toxicas en la serie mieloide. Histoplasma Capsulatum	Histoplasma Capsulatum	No realizado
16	66/F	+	Pancitopenia	618	Si	No	Hiperplasia eritroide, diseritropoyesis	Histoplasma Capsulatum	No realizado
17	45/F	+	Pancitopenia	1.820	No	No	No información.	Hipocelular Histoplasma Capsulatum	Criptococo Neoformans
18	24/M	+	Anemia, trombocitopenia.	16.842	No	No	No información.	Histoplasma Capsulatum	Negativos
19	52/M	+	Leucopenia	5.601	Si	No	Diseritropoyesis leve. Histoplasma Capsulatum	Histoplasma Capsulatum	Histoplasma Capsulatum
20	34/M	+	Anemia	161	No	No	Plasmocitosis reactiva.	Histoplasma Capsulatum	No realizado
21	34/M	+	Pancitopenia	No dato	No	No	Normal. Plasmocitosis reactiva.	Criptococo	Criptococo Spp.
22	38/M	-	Anemia.	4.160	Si	No	Hiperplasia eritroide y diseritropoyesis. Histoplasma Capsulatum	No realizada.	No realizado

Tabla 16. Casos positivos de infección oportunista de acuerdo al estudio microbiológico de medula ósea.

CASOS	EDAD /SEX	FIEBRE	CITOPENIAS	LDH UI/dl	TERAPIA ANTIRETROVIRAL	INFECCIÓN OPORTUNISTA PREVIA MEDULA OSEA	ASPIRADO	BIOPSIA	CULTIVOS
1	43/M	+	Sin citopenias	1.052	No	No	Sin información	Sin alteraciones	Mycobacterium Spp.
2	31/M	+	Anemia, leucopenia	285	No	SI. Tuberculosis diseminada	Síndrome mielodisplásico multilinaje	Sin alteraciones	Mycobacterium Spp.
3	39/F	+	Anemia, leucopenia	518	No	No	Sin información	Medula ósea Hipercelular	Mycobacterium tuberculoso
4	43/F	+	Anemia	777	No	No	Sin información	Sin alteraciones	Mycobacterium tuberculoso
5	39/M	-	Anemia	167	No	No	Mielodisplasia	Hipocelular	Criptococcus Neoformans
6	32/F	+	Anemia, leucopenia.	656	Si	No	Diseritropoyesis	Sin alteraciones	Mycobacterium Spp.
7	24/M	+	Pancitopenia	769	Si	No	Diseritropoyesis leve.	Hipocelular	Histoplasma capsulatum Mycobacterium abscessus

De acuerdo a la condición de citopenias y la presencia de fiebre se presentó mayor porcentaje de casos positivos en el estudio microscópico de medula ósea para infección oportunista en aquellos pacientes con la condición de pancitopenia febril. (Tabla 17 y 18).

Tabla 17. Casos positivos en el estudio microscópico de medula ósea para infección oportunista de acuerdo a la categorización citopenias y fiebre.

INDICACION	NUMERO (n=92)	PORCENTAJE	CASOS n	PORCENTAJE CASOS POSITIVOS (n=22)
FIEBRE ORIGEN DESCONOCIDO	1	1.09	-	-
PANCITOPENIA FEBRIL	19	20.65	9	40,90%
PANCITOPENIA AFEBRIL	2	2.17	-	-
BICITOPENIA FEBRIL	26	28.2	5	22.7%
BICITOPENIA AFEBRIL	12	13	1	4.5%
SOLO UNA LINEA CELULAR	32	34.78	7	31,80%

Tabla 18. Gérmenes oportunistas documentados en el estudio microscópico de medula ósea de acuerdo a la condición de citopenias.

CITOPENIAS	n % CASOS POSITIVOS	GÉRMEN OPORTUNISTA
PANCITOPENIA		
Pancitopenia febril	9 (45.4%)	Histoplasma Capsulatum (8) Criptococcus (1)
BICITOPENIA FEBRIL		
Anemia leucopenia	5(22.7%)	Histoplasma Capsulatum (2)
Anemia trombocitopenia		Histoplasma Capsulatum (2)
Leucopenia trombocitopenia		Histoplasma Capsulatum (1)
BICITOPENIA AFEBRIL		
Anemia Leucopenia	1(4.6%)	Histoplasma Capsulatum (1)
UNA LÍNEA CELULAR		
Anemia	7 (31.8%)	Histoplasma Capsulatum (4) Mycobacterium Tuberculosis (2)
Leucopenia		Histoplasma Capsulatum (1)

9.7 ANÁLISIS BIVARIADO.

De acuerdo a las estimaciones realizadas en relación al tamaño de muestra con el método de Fleiss, se determinó la asociación del nivel de lactato deshidrogenasa con la positividad del estudio microscópico de medula ósea para infección oportunista. La variable de exposición fue tener un resultado de lactato deshidrogenasa igual o mayor de 600 UI/dl. La variable de resultado fue tener un estudio microscópico de medula ósea positivo para infección oportunista. Del total de la muestra estimada para encontrar la prevalencia de infección oportunista en medula ósea, en 86 (92%) estudios de medula ósea se había medido la variable Lactato deshidrogenasa. De estos, 42 tenían un nivel de Lactato deshidrogenasa por debajo de 600 UI/dl y 44 presentaban niveles de Lactato deshidrogenasa igual o superior a 600 UI/dl. De acuerdo al método de Fleiss para el cálculo del tamaño de muestra para medir la asociación entre niveles de LDH y estudio positivo para oportunismo en medula ósea, se requiere 42 casos de estudios de medula ósea con LDH por debajo de 600 UI/dl y 11 estudios de medula ósea con LDH mayor o superior a 600 UI/dl. Con base a estos datos, se incluyó la totalidad de los estudios de medula ósea con LDH por debajo de 600 UI/dl (42) y se realizó aleatorización simple en los 44 estudios de medula ósea con la variable de exposición, es decir LDH igual o superior a 600 UI/dl, para obtener los 11 estudios de medula ósea requeridos para el análisis.

Se encontró que tener LDH mayor o superior a 600 UI /dl, se asoció 5 veces más con un resultado positivo para infección oportunista en el estudio microscópico de medula ósea, (OR de 5.42 IC95% 1.09-26.9 p =0.03); con similar tendencia a la calculada a través de RR: 3.81 (IC95% 1.13-12.8 p=0.026). Se exploraron posibles asociaciones con otras variables, entre los 53 pacientes y solo se encontró diferencia estadísticamente significativa en el promedio del recuento plaquetario y el uso de terapia antirretroviral (**Tabla 19**).

Tabla 19. Análisis bivariado de acuerdo a la categorización de la variable Lactato deshidrogenasa.

VARIABLE	n	Estudios de medula ósea con niveles LDH>= 600U/dl (n=11)	Estudios de medula ósea con LDH< 600U/dl (n=42)	Valor de P
Edad	53	36.5(DS 12,1)	39.07(DS10,8)	0.5
Sexo	53	Hombres: 90.9% Mujeres : 9.09%	Hombres : 66.67% Mujeres: 33.3%	0.1
Lugar de residencia Bucaramanga y area metropolitana	53	72.7%	71.43%	0.93
Diagnostico VIH de novo	53	18.18%	28.57%	0.67
Antecedente Oportunismo de medula ósea	53	18.18%	4.76%	0.134
Terapia antirretroviral	53	63.6%	35.7%	0.09
Hepatoesplenomegalia	53	27.2%	35.7%	0.59
Hemoglobina	53	8.94(DS 3.5)	8.9(DS 1.96)	0.96
Neutropenia	53	27.27%	26.19%	0.94
Plaquetas	49	109063.6 (DS 72009.14)	217247.4 (DS, 142867)	0.009
Rayos x tórax Compromiso pleuro-pulmonar	53	36.36%	52.38%	0.34

Al comparar los casos positivos y negativos para infección oportunista de acuerdo al estudio microscópico de medula ósea, se encontró diferencias estadísticamente significativas en el recuento de leucocitos, niveles de lactato deshidrogenasa, la presencia de neutropenia, niveles de Aspartato transaminasa y Alanino aminotransferasa y la presencia de radiografía de tórax con algún compromiso pleuro-pulmonar. Se estimaron medidas de asociación entre las variables estadísticamente significativas calculando OR (**Tabla 20 y 21**).

Tabla 20. Análisis bivariado entre los casos positivos y negativos para infección oportunista de acuerdo al estudio microscópico de médula ósea.

Variable	n	Resultado positivo para oportunismo en estudio microscópico de médula ósea	Resultado negativo para oportunismo en estudio microscópico médula ósea	Valor de P
Edad	92	39.6(DS 11,1)	38.4 (DS10,8)	0.6407
Sexo	92	H: 72.7% M:27.2%	H:71.43% M:28.5%	0.9
Lugar de residencia Bucaramanga y área metropolitana	92	68.18%	70%	0.87
Diagnostico VIH de novo	92	22.73%	25.7%	0.77
Antecedente Oportunismo de médula ósea	92	9.09%	4.29%	0.38
Terapia antirretroviral	92	36.36%	41.43%	0.67
Hepatoesplenomegalia	92	45.45%	28.57%	0.141
Hemoglobina	92	8.83 (DS 2.47)	8.89(DS 2.17)	0.9
Leucocitos	92	2300 RIC 25%-75% (1300-4100)	3650 RIC 25%-75% (2200-5300)	0.04
Neutropenia	92	50%	24.29%	0.022
Plaquetas	86	146550(DS 120839.9)	197648.4(DS 135732.6)	0.06
LDH	86	1364 RIC 25%-75% (618-2397)	539 RIC 25%-75% (330-787)	0.0010
AST	81	139.3 RIC 25%-75% (75.6-183.3)	51.1 RIC 25%-75% (29-99)	0.0003
ALT	80	43.6 RIC 25%-75% (38-72)	33 RIC 25%-75% (19-59.1)	0.0295
Rayos x tórax Compromiso pleuro-pulmonar	92	27.27%	52.86%	0.036

Tabla 21. Análisis bivariado expresado en OR entre los casos positivos y negativos para infección oportunista de acuerdo al estudio microscópico de medula ósea.

VARIABLE	n	OR	Valor de p
Recuento de leucocitos Menor o igual a 1500/ml	92(100%)	3.87 IC95% (1.26-11.8)	0.01
Recuento de Neutrófilos menor a 1500/ml	92(100%)	3.11 IC95% (1.14-8.4)	0.02
Lactato deshidrogenasa Igual o mayor a 600 UI/DL.	86(93.4%)	5.98 IC95% (1.8-19.7)	0.003
Aminotrasferasa AST Igual o mayor de 100UI/dl	81(88%)	7.15 IC95%(2.3-21.9)	0.001
AlaninoTrasferasa ALT Igual o mayor de 100UI/dl	80(87%)	6.64 IC95% (2.14-20.5)	0.001
Radiografía torax con compromiso pleuro-pulmonar	92(100%)	0.33 IC95%(0.1-0.95)	0.004

10. DISCUSIÓN

Se realizó un estudio descriptivo analítico de carácter retrospectivo que evaluó la prevalencia de infecciones oportunistas con base en el estudio microscópico y microbiológico de medula ósea y los posibles factores asociados con obtener un resultado positivo para infección en la muestra evaluada. La edad promedio en este estudio fue 38.7 años (DS, 10.9), el 71.7% fueron hombres con una relación hombre: mujer de 2.5, la mayoría eran solteros y cerca del 70% residían en Bucaramanga y su Área Metropolitana. Estas características son consistentes con los resultados reportados por estudios locales, no publicados como es el trabajo de grado realizado en el departamento de medicina interna de la Universidad Industrial de Santander, por Moreno L, Daza N en el 2006, titulado “CARACTERISTICAS CLINICAS Y EPIDEMIOLOGICAS DE LOS PACIENTES CON SIDA QUE CONSULTARON POR PRIMERA VEZ AL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA DE BUCARAMANGA ENTRE LOS AÑOS 1984-2003”.

Desde el punto de vista de la caracterización de laboratorios, en nuestro estudio se encontró algún grado de anemia en un 95% siendo aislada en un 26.09%, leucopenia en el 60% y trombocitopenia en el 30.2%. Bicitopenia dada por anemia y leucopenia estuvo presente en el 35.8%, bicitopenia dada por anemia y trombocitopenia en 5.43% y pancitopenia en el 28,2%. Esto contrasta con los hallazgos encontrados en el estudio de van Schalkwyk W y cols. (2011) que encontraron que el 39% tenían bicitopenia dada por anemia y trombocitopenia, seguida por pancitopenia (33%) y anemia asociada a leucopenia en un 8% (32). El Doctor Moreno L, encontró anemia en el 75% y trombocitopenia en el 16.9% de los pacientes evaluados.

El estudio microscópico de medula ósea (aspirado y biopsia) es una de las pruebas que hacen parte del arsenal de métodos diagnósticos de la fiebre de origen desconocido y citopenias en los pacientes con VIH-SIDA (33) (34). La utilidad diagnóstica del estudio de medula ósea en pacientes con Síndrome de inmunodeficiencia adquirida ha sido evaluada en varios estudios desde el conocimiento de esta condición inmunosupresora. Dada la heterogeneidad de la metodología y los resultados obtenidos en estos estudios, existe controversia sobre la utilidad, aporte diagnóstico e indicaciones del estudio de medula ósea en pacientes con VIH-SIDA cuando son llevados a este estudio por fiebre prolongada y/o inexplicada y citopenias. La utilidad diagnóstica del estudio de medula ósea (aspirado, biopsia y cultivos) ha oscilado entre un 19% y 47 % (2,4,7,19,21,32,35,36,37). En el presente estudio hemos documentado que durante el curso de 4 años en el Hospital Universitario de Santander, el estudio microscópico de medula ósea permitió el diagnóstico de entidades infecciosas y no infecciosas en 24 casos (26.08%). 22 de estos casos fueron positivos para infección oportunista lo que nos da una prevalencia de infección del 23.9% (IC 95% 15-32.7). Esta a su vez, asciende a 29 casos positivos, es decir prevalencia del 31.5 %, si se tiene en cuenta los resultados de los estudios microbiológicos de medula ósea. Al igual de lo que ocurre en países de Latinoamérica, la prevalencia de infección oportunista en el estudio de médula ósea, encontrada en nuestro estudio se encuentra en el rango de lo reportado en la literatura (4, 6, 19). Sin embargo, difiere de lo reportado por Morais J y cols. (2010) quienes realizaron un estudio comparativo en Brasil y evaluaron el impacto de la introducción de la terapia antirretroviral en el aporte diagnóstico del estudio de médula ósea entre dos periodos de tiempo en pacientes con VIH, y encontraron que la prevalencia de infección oportunista en el estudio de médula ósea disminuyó significativamente de un 16% a un 2% en el segundo periodo de tiempo (19). Por su parte en un estudio prospectivo realizado en México por Madrigal H y cols. (2006) reportaron una utilidad diagnóstica del estudio microscópico de médula ósea del 38.7% , con una prevalencia del 32.2% para infección oportunista, la cual

es mayor a la encontrada en nuestro estudio, sin embargo, cabe destacar que el Doctor Madrigal y cols realizaron su estudio en pacientes con estadio VIH-SIDA cuyo criterio de inclusión fue la presencia de pancitopenia febril y no febril, lo cual explicaría mejor aporte diagnóstico para determinar causas infecciosas (6).

Van Schalkwyk W y cols. (2011) encontraron una prevalencia de infección oportunista con base al estudio microscópico y microbiológico de médula ósea del 34.45%, siendo el compromiso por Micobacterias la entidad infecciosa más frecuente seguida por *Criptococcus spp* (32). Esto contrasta con nuestros resultados, donde hemos encontrado el compromiso por *Histoplasma Capsulatum* como la entidad oportunista más prevalente, representando el 81.8% de los casos informados como positivos en el estudio microscópico de medula ósea, seguida de compromiso por Micobacterias en 3 casos y un caso de *Criptococcus spp*. Así mismo difiere de lo reportado por otros estudios, donde documentan el compromiso por micobacterias como la infección más prevalente en medula ósea (7,21,22,30,38). En un estudio realizado en España, en un análisis combinado de 12 series que evaluaron el estudio de médula ósea, reportaron que de un total de 1312 médulas óseas, se logró un diagnóstico final en un 25%, de los cuales el compromiso por micobacterias representó el 58%, leishmaniasis el 17% y un 6% a micosis invasivas en especial Histoplasmosis (38). Madrigal H y cols. (2006) encontraron el compromiso por Micobacterias y por Parvovirus como las entidades oportunistas más frecuentes identificadas en el estudio microscópico de médula ósea en pacientes con VIH con pancitopenia febril y no febril. Estos hallazgos informados por el doctor Madrigal y cols. difieren con nuestros resultados dado que nuestro estudio no documentó compromiso por Parvovirus, aunque reconocemos que no se realizó una búsqueda activa de esta entidad en los estudios de médula ósea (6). Al incluir los resultados de los estudios microbiológicos (mielocultivos), la prevalencia en nuestro estudio asciende a 31.5%, es decir 7 casos positivos por mielocultivos que están representados en 5 casos de aislamiento de Micobacterias, un caso con aislamiento de

Criptococcus. y un caso positivo para infección oportunista dual (*Histoplasma capsulatum* y *Mycobacterium no tuberculoso*). Al igual de lo que ocurre en países como la India, donde estudios han reportado el compromiso por *Mycobacterium Tuberculoso* como el más frecuente dentro de las infecciones por micobacterias documentadas en el estudio de médula ósea, hemos encontrado este mismo hallazgo en nuestro estudio, sin embargo difiere de lo reportado por Kilby J y cols.(1998) y Santos E y cols.(2004) quienes reportaron el compromiso por *Mycobacterium avium Intracelular* como el más prevalente en el estudio de médula ósea. Estas diferencias podrían ser explicadas por el comportamiento epidemiológico de la tuberculosis en países como la India y Colombia.

Dentro de los 22 casos que resultaron positivos en el estudio microscópico de médula ósea, en 17 de éstos, el estudio de la médula ósea fue la prueba que permitió hacer el diagnóstico de dichas infecciones oportunistas. En el estudio de Karstaedt A y cols. (2001) el examen microscópico de médula ósea fue prueba diagnóstica única en 24% (37). Por su parte, Pande A y cols. (2010) encontraron que el estudio microscópico de médula ósea fue prueba diagnóstica única en el 13.3% de los pacientes evaluados (21). Otros reportes en la década de los 90 habían informado un rango entre 8-10% (1,2,36,39).

Varios autores han evaluado posibles predictores clínicos y paraclínicos asociados al resultado positivo del estudio de médula ósea en el paciente con VIH (2,4,5,15,32,37). Brook M y cols. (1997), encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con estudio de médula ósea positivo y negativo para algún tipo de diagnóstico. Un análisis multivariado mostró que una caída reciente en alguna variable hematológica fue el factor significativo cuando se incluía edad, recuento de CD4+ y hemoglobina (2). Así mismo, de acuerdo a sus resultados, concluyeron que en pacientes con VIH afebriles con compromiso de una sola línea celular (anemia o leucopenia) el estudio de médula ósea es de poco valor diagnóstico(2). Por su parte Van Schalkwyk W y cols. (2011) encontraron

que un recuento de neutrófilos $< 0.5 \times 10^9 /L$, un nivel de hemoglobina $< 6 \text{ g/dl}$ y un diagnóstico previo de tuberculosis fueron las condiciones asociadas con un diagnóstico nuevo en el estudio de médula ósea (32). Otros autores han reportado un bajo rendimiento de la biopsia de médula ósea en pacientes con fiebre sin citopenias, sugiriendo realizar otros estudios para búsqueda de oportunistas en especial para micobacterias, antes de someter los pacientes a estudio de médula ósea (22,37). Karstaedt A y cols.(2001) realizaron un estudio retrospectivo en Soweto, Sur de Africa, encontrando un rendimiento del estudio microscópico de médula ósea del 37.7% para algún diagnóstico, así mismo en un análisis bivariado documentaron como posibles predictores para un estudio microscópico de médula ósea positivo, la formación de granulomas, el recuento de CD4 menor o igual a $100/\text{mm}^3$, recuento de leucocitos menor o igual a 4000×10^9 , la presencia de desgaste y odinofagia. En nuestro estudio del total de muestras evaluadas, el 93.4% (86) tenían la variable lactato deshidrogenasa medida. De estos, solo 8 (9.3%) tenían un valor normal. Esto se correlaciona con los datos reportados por otros autores Santos E y cols. (2004), en cuya población estudiada la variable lactato deshidrogenasa fue normal en solo el 9.7% (22). Nuestro análisis documentó que la variable lactato deshidrogenada medida al ingreso hospitalario y/o el primer dato obtenido previo al estudio de médula ósea mayor o igual a 600 UI/dl , aumenta la probabilidad en 5.4 veces de obtener un resultado positivo para infección oportunista en el estudio microscópico de médula ósea. Sin embargo reconocemos que el intervalo de confianza es muy amplio, lo que implica evaluar dicha asociación con un tamaño de muestra mas grande para estimar mejor la relación con esta variable de interés.

Esta asociación fue descrita previamente por otros autores (7). En datos que aun o han sido publicados, producto de un trabajo de grado del departamento de Medicina Interna de la Universidad Industrial de Santander, realizado por Cadena MO, Rojas EM, y titulado INFECCIÓN PULMONAR EN PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS SINTOMÁTICOS RESPIRATORIOS MEDIANTE

BÚSQUEDA PROTOCOLIZADA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER se encontró niveles más altos de LDH en pacientes que presentaron finalmente Histoplasmosis diseminada, así mismo diferencia estadísticamente significativa entre el promedio de LDH sérica al ingreso en los pacientes con Histoplasmosis y tuberculosis pulmonar (p 0.004).

Luther J y cols. (2000) reportaron como factores predictores de resultado positivo para infección y/o neoplasia en el estudio de médula ósea (biopsia y cultivos), el tener un valor de hematocrito <30% y un recuento de leucocitos menor a 4000/mm³. Después de un análisis multivariado, ajustado al uso de Zidovudina, uso de drogas mielosupresoras y recuento de CD4, la anemia y leucopenia permanecen como predictores significativos (7). Después de un segundo análisis, se encontró que la anemia fue el único predictor significativo para un diagnóstico de infección oportunista en el estudio histopatológico (7).

En el análisis bivariado realizado en nuestro estudio entre los casos positivos y negativos para infección oportunista en el estudio microscópico de médula ósea, se encontraron otras variables independientes que se relacionaron estadísticamente con un resultado positivo para infección oportunista en el estudio microscópico de médula ósea. El recuento de leucocitos, la presencia de neutropenia, el nivel de AST, nivel de ALT fueron las variables relacionadas. Estos hallazgos fueron reportados por otros autores, en particular por Fernandez A y cols. (1999) quienes documentaron que la presencia de trombocitopenia (< 75 x 10⁹/l) y un nivel aspartato aminotransferasa (AST ≥ 100 U/l) fueron los factores asociados a un alta probabilidad de obtener un diagnóstico en el estudio de médula ósea en pacientes con VIH-SIDA con fiebre prolongada (3,8) . Aunque no fueron parte de los objetivos los hallazgos encontrados en nuestro estudio, requieren su confirmación en estudios posteriores diseñados para tal fin.

No encontramos relación con el nivel de hemoglobina, hematocrito y bilirrubina directa con el diagnóstico de oportunismo en el estudio microscópico de médula ósea, variables que han sido reportadas por otros autores (7,23,32). Los niveles de fosfatasa alcalina han sido relacionadas con la posibilidad diagnóstica de infecciones oportunistas por *Mycobacterium avium intracelular*, sin embargo no se encontró esta relación en nuestra investigación (40).

Otra de las variables evaluadas fue la presencia y/o ausencia de alteración en la radiografía de tórax de ingreso. Se encontró mayor porcentaje de compromiso pleuro-pulmonar en los pacientes con resultado negativo para infección oportunista en el estudio microscópico de medula ósea. La anormalidad en la radiografía de tórax fue definida por la presencia de algún tipo de alteración encontrada en pleura y en los campos pulmonares. No fue posible reportar los hallazgos radiográficos relacionados con esta diferencia significativa entre los casos positivos y negativos para infección oportunista en el estudio microscópico de medula ósea dado que no se incluyó dentro de la recolección de datos la información necesaria para reportar la categorización de esta variable, por lo cual se requiere evaluar estos datos en estudios posteriores para corroborar estos hallazgos y documentar las alteraciones pleuro-pulmonares en la radiografía de tórax que generaron esta diferencia estadísticamente significativa.

En relación a las biopsias de médula ósea, se encontró mayor porcentaje de casos positivos para infección oportunista comparado con los resultados del aspirado, sugiriendo de una forma indirecta un mejor rendimiento de la biopsia, al encontrar 19 casos positivos (23.1%) frente a 10 casos positivos por aspirado. Esto se correlaciona con los resultados de Llewelyn M y cols. (2005) (15). En nuestro estudio, el aspirado de médula ósea mostró infección oportunista en 15.3% de los aspirados evaluados. Es decir 10 casos positivos para *Histoplasma capsulatum*. No se documentó compromiso por micobacterias ni otras patologías infecciosas. En un estudio realizado en España el aspirado de médula ósea aportó un

diagnóstico de infección por micobacterias en el 55% de las muestras evaluadas y en un 14% evidenció compromiso por Leishaniasis (8). Contrario a nuestros hallazgos, el aspirado solo evidenció compromiso por formas compatibles con hongos y no sugirió compromiso por Micobacterias, así mismo el porcentaje de aporte diagnóstico de patología infecciosa es inferior a lo encontrado por algunos autores (8). En una investigación en Brasil, durante un periodo de un año, el aspirado de médula ósea mostró un rendimiento del 8.5%, correspondiendo a 7 casos positivos: 2 casos de linfoma Burkitt, 3 casos de histoplasmosis y un caso de criptococo. La histopatología de médula ósea, identificó un diagnóstico en 28 casos (34.1%), y en 25.6% se documentó infección oportunista. El compromiso por micobacterias seguida por Histoplasma fueron las patologías identificadas (4). Edgardo y cols. (2004) reportaron una sensibilidad y especificidad de la biopsia de médula ósea para detección de algún diagnóstico de 22 % y 100% respectivamente (22). Igualmente para detección de causa infecciosa informaron una sensibilidad y especificidad de 35% y 91% (22). Si bien las cifras anteriormente expuestas, indican un bajo rendimiento del estudio microscópico, en los datos obtenidos de la presente investigación en cerca de una cuarta parte de los pacientes estudiados el estudio microscópico de médula ósea permitió un diagnóstico precoz de entidades oportunistas cuyo diagnóstico microbiológico por cultivo usualmente tarda varias semanas.

El estudio histopatológico de médula ósea en nuestro estudio reportó presencia de granulomas en 4 casos, correspondiente al 4.8% del total de biopsias realizadas, que diverge de las cifras reportadas por otros investigadores. En el estudio de Van W y cols. (2011) la inflamación granulomatosa fue reportada en 49 casos, correspondientes al 33% del total de pacientes evaluados (32). Ciadu M y cols. (1994) evidenciaron un porcentaje significativo de inflamación granulomatosa en las biopsias de médula ósea como parte de investigación de fiebre persistente, por lo que sugirieron el estudio de médula ósea como un método útil para identificar el compromiso diseminado por Micobacterias (5). Por

su parte Karstaedt A y cols.(2001) reportaron presencia de granulomas en el 44% de las muestras evaluadas (113 casos), de los cuales en solo 85 (75.2%) se evidenció la causa en el estudio microscópico, siendo el compromiso por Micobacterias la entidad más relacionada (37). Otros autores en la década del 90, reportaron presencia de granulomas en la biopsia de médula ósea en un porcentaje que oscila entre el 20-30% (1,11,24,39,41). El bajo porcentaje de identificación de granulomas en la muestra evaluada podría estar asociado en su mayor parte por un mayor grado de inmunosupresión en nuestra población en la que no sería posible evidenciar los granulomas que requieren un mejor estado inmunológico para su formación.

Dentro de los casos reportados como positivos en el estudio microscópico de médula ósea se evidenció infección dada por cultivos de médula ósea en el 36.4% de estos casos. Infortunadamente, solo se realizó mielocultivos en el 50% de los casos reportados como positivos y entre los que se les realizó cultivo el 72.7% tuvieron un aislamiento de patógenos. Estos datos están en relación con lo informado por Karstaedt A y cols.(2001) quienes encontraron evidencia microbiológica de infección en los cultivos realizados en el 58.2% de los casos reportados como positivos (37).

Varios autores han reportado igual rendimiento entre los hemocultivos y cultivos de médula ósea para la identificación de Micobacterias y hongos (11,23). En nuestro estudio, el 60.8% tenían cultivos de médula ósea para micobacterias y 56.5% para hongos. 9 (16%) casos fueron reportados como positivos para micobacterias y 6 (11.5%) para *Histoplasma capsulatum*. La prevalencia de aislamiento de Micobacterias en cultivos de médula ósea en nuestro estudio es inferior a lo reportado por Kilby J y cols. (1997) y Barreto J y cols. (1993), quienes documentaron una frecuencia de 28% y 25.6% respectivamente (11,42). Del total de casos con aislamiento microbiológico en cultivos para Micobacterias, las tinciones especiales en biopsia de médula ósea para

identificación de bacilos ácido alcohol resistentes fueron positivas en 2 casos (22.2%), porcentaje cercano a lo informado por Kilby J y cols. (1997). Entre los casos con diagnóstico de Histoplasmosis con base al estudio de médula ósea y en quienes se les realizó concomitantemente estudio microscópico y mielocultivos, se encontraron 2 casos positivos simultáneamente para los dos estudios, un caso positivo solo por cultivo y 3 casos con estudio microscópico positivo para *Histoplasma Capsulatum* con cultivo negativo. En uno de estos casos se aisló *criptococcus spp.* En el estudio Pande A y cols. (2010) y Tanaka P y cols. (2006) el estudio microscópico de médula ósea (aspirado y/o biopsia) permitió el diagnóstico de Histoplasmosis en el 100% de los casos con diagnóstico final de esta condición (4,21).

Se han descrito algunos cambios morfológicos en la medula ósea de los pacientes con VIH-SIDA los cuales varían de acuerdo a los estadios de esta condición. En las fases iniciales de la infección se han descrito médulas óseas hipercelulares y en fases avanzadas hipocelularidad con displasia trilineaje (43). Como lo reportado por otros estudios, la plasmocitosis reactiva fue un hallazgo morfológico frecuente en los aspirados de medula ósea (44,45,46). A diferencia de lo informado por otros estudios, la mayoría de las biopsias analizadas fueron hipocelulares (45,47,48). La displasia y la hiperplasia de la línea eritroide fueron los hallazgos más frecuentes luego de la plasmocitosis, alteraciones morfológicas que han sido extensamente descritas en la literatura en la médula ósea de los pacientes con VIH (43,45,47,49). Por último cabe resaltar el hallazgo en uno de los aspirados de la visualización de células semejantes a células de Gaucher, lo cual correspondió a hombre de 28 años, con diagnóstico clínico y radiológico de tuberculosis pulmonar, sin aislamiento microbiológico, a quien se indicó estudio microscópico de médula ósea pero no se le realizó mielocultivos. El servicio de hematología sugirió estudios para alteración del metabolismo de los esfingolípidos, sin embargo no se encontraron datos en la historia clínica de estos paraclínicos. Hay reportes en la literatura de la asociación del compromiso por Micobacterias

(tuberculosa y no tuberculosa) con la presencia de células semejantes a células de Gaucher (pseudo-gaucher) encontradas en médula ósea y otros tejidos (50,51,52). En el caso descrito, no se logró realizar un diagnóstico etiológico de tuberculosis pulmonar, ni tampoco se realizaron cultivos para micobacterias en médula ósea, sin embargo dado el contexto clínico del paciente, con sospecha clínica y radiológica de tuberculosis, creemos que estos hallazgos en médula ósea pudieron estar asociados a compromiso por micobacterias.

CONCLUSIONES

1. Las características sociodemográficas de los pacientes evaluados en nuestro estudio son similares a lo reportado por otros estudios realizados regionalmente en pacientes con VIH-SIDA.
2. La realización del estudio de médula ósea como lo reportan otros investigadores en la literatura permite diferenciar entre causas infecciosas y no infecciosas, diferencia entre compromiso por micobacterias y hongos y permite un diagnóstico temprano en cerca de una cuarta parte de los pacientes sometidos a estudio de médula ósea en el Hospital Universitario de Santander.
3. El estudio microscópico de médula ósea puede establecer un diagnóstico presuntivo de infección oportunista oportunamente en una cuarta parte de los pacientes con VIH-SIDA, en relación al estudio por cultivos que puede tardar varias semanas para realizar un diagnóstico etiológico.
4. Se encontró que un valor de lactato deshidrogenasa mayor o igual a 600 UI/dl medido al ingreso a su hospitalización y / o el primer valor obtenido previo a la realización del estudio de médula ósea, se asoció con una probabilidad de 5 veces más para documentar infección oportunista en el estudio microscópico de médula ósea.
5. El estudio microscópico de médula ósea positivo para infección oportunista puede estar relacionado con otras variables diferentes a Lactato deshidrogenasa. Se encontraron variables independientes relacionadas estadísticamente con la positividad del estudio microscópico (nivel ALT, nivel AST, recuento de leucocitos, presencia de neutropenia), sin embargo estos hallazgos requieren confirmación con otros estudios con diseño adecuado para medir dichas asociaciones.
6. La fiebre de origen desconocido en pacientes con VIH-SIDA es uno de los retos diagnósticos importantes en la práctica clínica. Su causa se considera

desconocida entre un 10-40% de los casos. De acuerdo a literatura el compromiso por micobacterias es el principal agente etiológico que se debe descartar. Sin embargo, nuestros resultados sugieren búsqueda simultánea de Histoplasmosis y Micobacterias.

7. El aporte del estudio de médula ósea para el diagnóstico de infección oportunista es variable. Esta heterogeneidad está dada por el área geográfica en que se realicen los estudios, el comportamiento epidemiológico de las entidades infecciosas en dichas regiones así como la caracterización clínica de los pacientes estudiados.
8. Si bien, el aporte diagnóstico encontrado en nuestro análisis del estudio microscópico de médula ósea para diagnóstico de infecciones oportunistas es bajo, se requiere evaluar la utilidad diagnóstica cuando se realiza un estudio protocolizado de médula ósea, que incluya la realización simultánea de aspirado, biopsia, cultivos para hongos, Micobacterias y gérmenes comunes. De acuerdo a nuestros resultados, se espera un mejor rendimiento y aporte diagnóstico si se le realiza un estudio protocolizado.
9. El estudio microscópico de médula ósea puede establecer el diagnóstico de infecciones oportunistas cuando otras pruebas diagnósticas han sido negativas.
10. La infección oportunista más prevalente identificada en el estudio microscópico de médula ósea fue el compromiso por *Histoplasma capsulatum*, que difiere de lo reportado en la literatura, donde el compromiso por Micobacterias es la infección más frecuente.
11. Como lo reportado por otros estudios, hay mayor frecuencia de estudios positivos para infección oportunista en el estudio de médula ósea, en los pacientes con citopenias asociadas a fiebre, sobre todo en casos de pancitopenia febril.
12. En nuestro medio local, el estudio microscópico y microbiológico de médula ósea puede realizar el diagnóstico de dos infecciones oportunistas simultáneas

(Histoplasma capsulatum asociado a *Criptococcus* y/o *Histoplasma capsulatum* asociado a *Mycobacterium*).

13. Dada la heterogeneidad observada en la ejecución del estudio microscópico y microbiológico de médula ósea se hace necesario que las áreas de Medicina Interna, Hematología e Infectología generen una propuesta integral de estudio que permita tener un enfoque protocolizado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Northfelt DW, Mayer A, Kaplan LD, Abrams DI, Hadley WK, Yajko DM, et al. The usefulness of diagnostic bone marrow examination in patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1991;4(7):659-66.
2. Brook MG, Ayles H, Harrison C, Rowntree C, Miller RF. Diagnostic utility of bone marrow sampling in HIV positive patients. *Genitourin Med.* 1997 Apr;73(2):117-21.
3. Gluckman RJ, Rosner F, Guarneri JJ. The diagnostic utility of bone marrow aspiration and biopsy in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Med Assoc.* 1989 Feb;81(2):119-25.
4. Tanaka PY, Hadad DJ, Barletti SC, de Souza SA, Calore EE. Bone marrow biopsy in the diagnoses of infectious and non-infectious causes in patients with advanced HIV infection. *J Infect.* 2007 Apr;54(4):362-6.
5. Ciaudo M, Doco-Lecompte T, Guettier C, d'Agay MF, David F, Rioual N, et al. Revisited indications for bone marrow examinations in HIV-infected patients. *Eur J Haematol.* 1994 Sep;53(3):168-74.
6. Madrigal H, Hernández G, . Utilidad del estudio microscopico de medula ósea en pacientes con infeccion por VIH y pancitopenia. *Gac Med Mex.* 2006;142(1):13-7.
7. Luther JM, Lakey DL, Larson RS, Kallianpur AR, D'Agata E, Cousar JB, et al. Utility of bone marrow biopsy for rapid diagnosis of febrile illnesses in patients with human immunodeficiency virus infection. *South Med J.* 2000 Jul;93(7):692-7.
8. Fernandez-Aviles F, Ribera JM, Romeu J, Batlle M, Navarro JT, Manterola JM, et al. [The usefulness of the bone marrow examination in the etiological diagnosis of prolonged fever in patients with HIV infection]. *Med Clin (Barc).* 1999 May 15;112(17):641-5.
9. Marques MB, Waites KB, Jaye DL, Kilby JM, Reddy VV. Histologic examination of bone marrow core biopsy specimens has limited value in the diagnosis of mycobacterial and fungal infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Diagn Pathol.* 2000 Feb;4(1):1-6.
10. Direccion de facturacion. Departamento de Medicina Interna. Empresa Social del Estado Hospital Universitario de Santander.

11. Kilby JM, Marques MB, Jaye DL, Tabereaux PB, Reddy VB, Waites KB. The yield of bone marrow biopsy and culture compared with blood culture in the evaluation of HIV-infected patients for mycobacterial and fungal infections. *Am J Med.* 1998 Feb;104(2):123-8.
12. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998 Mar 26;338(13):853-60.
13. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, Frederick T, Bertolli J, Lindegren ML, et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2000 Apr;30 Suppl 1:S5-14.
14. Informe mundial: informe de ONUSIDA sobre la epidemia mundial de Sida 2012. Disponible en: www.unaids.org
15. Llewelyn MJ, Noursedeghi M, Dogan A, Edwards SG, Miller RF. Diagnostic utility of bone marrow sampling in HIV-infected patients since the advent of highly active antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS.* 2005 Oct;16(10):686-90.
16. Colombia. Instituto nacional de Salud. Subdirección de vigilancia y control en Salud pública. Informe epidemiológico nacional. Colombia: INS: 2010.
17. Sistema de vigilancia epidemiológica. Bucaramanga 2007-2011. URL: sivigilabucaramanga@gmail.com.
18. Vega. A. Grupo de atención integral para pacientes con VIH/SIDA. Hospital Universitario de Santander.
19. Morais JC, Machado M, Biasoli I, Barroso PF, Milito C, Spector N. Changing patterns of AIDS: impact on the indications and diagnostic yield of bone marrow biopsies. *Braz J Infect Dis.* 2010 Jul-Aug;14(4):419-21.
20. Colombia. Instituto Nacional de Salud. Vigilancia y control en Salud pública. Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis. Colombia: INS: 2010.
21. Pande A, Bhattacharyya M, Pain S, Ghosh A, Samanta A. Diagnostic yield of bone marrow examination in HIV associated FUO in ART naive patients. *J Infect Public Health.* 2010;3(3):124-9.

22. Santos ES, Raez LE, Eckardt P, DeCesare T, Whitcomb CC, Byrne GE, Jr. The utility of a bone marrow biopsy in diagnosing the source of fever of unknown origin in patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004 Dec 15;37(5):1599-603.
23. Akpek G, Lee SM, Gagnon DR, Cooley TP, Wright DG. Bone marrow aspiration, biopsy, and culture in the evaluation of HIV-infected patients for invasive mycobacteria and histoplasma infections. *Am J Hematol*. 2001 Jun;67(2):100-6.
24. Nichols L, Florentine B, Lewis W, Sattler F, Rarick MU, Brynes RK. Bone marrow examination for the diagnosis of mycobacterial and fungal infections in the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med*. 1991 Nov;115(11):1125-32.
25. Nightingale SD, Parks JM, Pounders SM, Burns DK, Reynolds J, Hernandez JA. Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. *South Med J*. 1990 Jun;83(6):624-30.
26. Corcoran GR, Al-Abdely H, Flanders CD, Geimer J, Patterson TF. Markedly elevated serum lactate dehydrogenase levels are a clue to the diagnosis of disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1997 May;24(5):942-4.
27. Butt AA, Michaels S, Kissinger P. The association of serum lactate dehydrogenase level with selected opportunistic infections and HIV progression. *Int J Infect Dis*. 2002 Sep;6(3):178-81.
28. Butt AA, Michaels S, Greer D, Clark R, Kissinger P, Martin DH. Serum LDH level as a clue to the diagnosis of histoplasmosis. *AIDS Read*. 2002 Jul;12(7):317-21.
- 29.29. Rivera HMMJGH. Utilidad del estudio microscópico de médula ósea en pacientes con infección por VIH y pancitopenia. *Gac Méd Méx* 2006;Vol. 142 No. 1:13-7.
30. World Health Organization. Nutritional anaemias: Report of a WHO scientific group. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1968.
31. Gelfand JA, Callahan MV. Harrison's principles of internal medicine, 19, 17th ed. New Delhi: McGraw-Hill; 2008. p.130.
32. van Schalkwyk WA, Opie J, Novitzky N. The diagnostic utility of bone marrow biopsies performed for the investigation of fever and/or cytopenias in HIV-infected adults at Groote Schuur Hospital, Western Cape, South Africa. *Int J Lab Hematol*. 2011 Jun;33(3):258-66.

33. Miralles P, Moreno S, Perez-Tascon M, Cosin J, Diaz MD, Bouza E. Fever of uncertain origin in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1995 Apr;20(4):872-5.
34. Bissuel F, Leport C, Perronne C, Longuet P, Vilde JL. Fever of unknown origin in HIV-infected patients: a critical analysis of a retrospective series of 57 cases. *J Intern Med*. 1994 Nov;236(5):529-35.
35. Pacios E, Alcala L, Ruiz-Serrano MJ, de Viedma DG, Rodriguez-Creixems M, Marin-Arriaza M, et al. Evaluation of bone marrow and blood cultures for the recovery of mycobacteria in the diagnosis of disseminated mycobacterial infections. *Clin Microbiol Infect*. 2004 Aug;10(8):734-7.
36. Engels E, Marks PW, Kazanjian P. Usefulness of bone marrow examination in the evaluation of unexplained fevers in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1995 Aug;21(2):427-8.
37. Karstaedt AS, Pantanowitz L, Omar T, Sonnendecker HE, Patel M. The utility of bone-marrow examination in HIV-infected adults in South Africa. *QJM*. 2001 Feb;94(2):101-5.
38. Mayo J, Collazos J, Martinez E. Fever of unknown origin in the HIV-infected patient: new scenario for an old problem. *Scand J Infect Dis*. 1997;29(4):327-36.
39. Keiser P, Rademacher S, Smith JW. Utility of bone marrow culture and biopsy in the diagnosis of disseminated infections in AIDS. *Am J Hematol*. 1997 Sep;56(1):1-4.
40. Havlik JA, Jr., Horsburgh CR, Jr., Metchock B, Williams PP, Fann SA, Thompson SE, 3rd. Disseminated *Mycobacterium avium* complex infection: clinical identification and epidemiologic trends. *J Infect Dis*. 1992 Mar;165(3):577-80.
41. Riley UB, Crawford S, Barrett SP, Abdalla SH. Detection of mycobacteria in bone marrow biopsy specimens taken to investigate pyrexia of unknown origin. *J Clin Pathol*. 1995 Aug;48(8):706-9.
42. Barreto JA, Palaci M, Ferrazoli L, Martins MC, Suleiman J, Lorenzo R, et al. Isolation of *Mycobacterium avium* complex from bone marrow aspirates of AIDS patients in Brazil. *J Infect Dis*. 1993 Sep;168(3):777-9.
43. Bain BJ. The haematological features of HIV infection. *Br J Haematol*. 1997 Oct;99(1):1-8.

44. Castella A, Croxson TS, Mildvan D, Witt DH, Zalusky R. The bone marrow in AIDS. A histologic, hematologic, and microbiologic study. *Am J Clin Pathol.* 1985 Oct;84(4):425-32.
45. Shenoy CM, Lin JH. Bone marrow findings in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am J Med Sci.* 1986 Dec;292(6):372-5.
46. Zhao X, Sun NC, Witt MD, Keller M, Niihara Y. Changing pattern of AIDS: a bone marrow study. *Am J Clin Pathol.* 2004 Mar;121(3):393-401.
47. Zon LI, Arkin C, Groopman JE. Haematologic manifestations of the human immune deficiency virus (HIV). *Br J Haematol.* 1987 Jun;66(2):251-6.
48. Frontiera M, Myers AM. Peripheral blood and bone marrow abnormalities in the acquired immunodeficiency syndrome. *West J Med.* 1987 Aug;147(2):157-60.
49. Schneider DR, Picker LJ. Myelodysplasia in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Clin Pathol.* 1985 Aug;84(2):144-52.
50. Dunn P, Kuo MC, Sun CF. Pseudo-Gaucher cells in mycobacterial infection: a report of two cases. *J Clin Pathol.* 2005 Oct;58(10):1113-4.
51. Solis OG, Belmonte AH, Ramaswamy G, Tchertkoff V. Pseudogaucher cells in *Mycobacterium avium* intracellulare infections in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Am J Clin Pathol.* 1986 Feb;85(2):233-5.
52. Links TP, Karrenbeld A, Steensma JT, Weits J, van der Jagt EJ, Postmus PE. Fatal respiratory failure caused by pulmonary infiltration by pseudo-Gaucher cells. *Chest.* 1992 Jan;101(1):265-6.

ANEXOS

ANEXO A. TABLA DE VARIABLES SOCIODEMOGRAFICAS

VARIABLE	DEFINICION OPERATIVA	TIPO	MEDICION
Edad	Años	Cuantitativa	Número Años
Sexo	Masculino, femenino	Nominal	Masculino (1) Femenino (0)
Procedencia	Municipio de Residencia del paciente	Nominal	Nombre del municipio: 1. Bucaramanga 2. Floridablanca 3. Piedecuesta 4. Girón 5. Lebrija 6. Rionegro 7. Barranca 8. Otro departamento 9. Otros municipios del departamento.
Estado civil	Tipo del estado civil del paciente	Nominal	Nombre de la condición civil: 1. Soltero 2. Casado 3. Unión libre 4. Viudo 5. Separado 6. No información en hc

ANEXO B. TABLA DE VARIABLES CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS

VARIABLE	DEFINICION OPERATIVA	TIPO	MEDICIÓN
Tiempo de diagnóstico de VIH	Tiempo en Meses de diagnóstico de VIH	Cuantitativa	Tiempo en Meses
Infección oportunista previa	Información acerca de antecedente de Infección oportunista con afectación de medula ósea de acuerdo a la clasificación del CIE-10	Nominal	0: no 1. si 2. No documentado en HC.
Tipo infección oportunista previa	Patología oportunista con afectación de medula ósea según clasificación del CIE-10	Nominal	1. Histoplasmosis 2. Tuberculosis diseminada 3. criptococosis 4. No aplica (rta no o sin datos en HC, en anterior variable)
Dato de Entidades hematológicas previas	Información de antecedente Patología hematológica y compromiso de medula ósea.	Nominal	0. No 1. Si 2. No documentada en historia clínica
Patología hematológicas previas	Patología hematológica previa con afectación de medula ósea de acuerdo a la clasificación del CIE-10	Nominal	1. Linfoma NH 2. Linfoma H 3. Leucemia 4. Linfoma burkit 5. Ninguno
Dato de carga viral	Información respecto a la última carga viral realizada en los 6 meses previos al ingreso al HUS.	Nominal	0. No información 1. Si 2. No aplica por diagnóstico ingreso
Carga viral	Cantidad de copias del virus VIH en sangre del paciente realizada en los últimos 6 meses de su ingreso al HUS.	Continua	Número de copias del virus/mm ³ de sangre del paciente.
Dato de recuento de CD4	Información respecto a la último recuento de CD4 realizado en los 6 meses previos al ingreso al HUS	Nominal	0. No información 1. SI. 2. No aplica por diagnóstico ingreso
Recuento de CD4	Recuento de Linfocitos CD4 en sangre del paciente realizado en los últimos 6 meses de su ingreso al HUS.	Discreta	Número de LCD4/mm ³ de sangre del paciente.
Tratamiento antirretroviral actual	Exposición a tratamiento antirretroviral previo al ingreso al HUS.	Nominal	0. No 1. SI 2. Sin datos.
Tratamiento con TMP-SMX actual.	Exposición a tratamiento con TMP-SMX previo al ingreso	Nominal	o. No 1. Si 2. sin datos.
Tipo exposición a TMP-SMX	Indicación del medicamento.	Nominal	0. profilaxis 1. Terapéutico 2. No aplica (no recibe tratamiento).
Tratamiento con Zidovudina	Exposición a tratamiento con zidovudina durante mínimo 1 mes previo al ingreso	Nominal	0. no 1. si 2. sin datos
Dosis de	Cantidad de Zidovudina en	Discreta	Mg/ día

Zidovudina	miligramos por día		
Tiempo admisión-aspirado	Tiempo entre el ingreso del paciente al HUS y la realización del estudio de medula ósea.	Discreta	Tiempo expresado en días.
Estudio de medula ósea general.	Tipo de Estudio de medula ósea realizado en el paciente de acuerdo a la realización de aspirado, biopsia y mielocultivos	Nominal	1. Aspirado, biopsia, mielocultivos 2. Aspirado, biopsia. 3. Biopsia, mielocultivos. 4. Solo aspirado
Estudio de medula ósea de acuerdo a los mielocultivos	Estratificación del Estudio de medula ósea realizado en el paciente de acuerdo al estudio histopatológico y los mielocultivos.	Nominal	1. Aspi+ biopsia, cultivo para germen comunes, hongos, mycobacterias. 2. Aspi, biopsia, cultivos para germen comunes, hongos. 3. Aspi, biopsia, cultivo para hongos, mycobacterias. 4. Aspirado, biopsia, cultivo para germen comunes. 5. Aspirado, biopsia, cultivo para mycobacterias. 6. Sin mielocultivos
Estratificación según citopenias.	Estratificación de los pacientes de acuerdo al compromiso de las líneas celulares hematológicas.	Nominal	1. Anemia aislada 2. Anemia, trombocitopenia 3. Anemia, leucopenia. 4. Trombocitopenia aislada 5. Leucopenia mas trombocitopenia 6. Leucopenia aislada 7. Pancitopenia. 8. No aplica
Infección oportunista previa	Entidades oportunistas diagnosticadas previo al momento de la admisión al HUS	Nominal	0. No 1. Si
Tipo de infección oportunista previa	Patología oportunista diagnosticadas previo al momento del ingreso al HUS, de acuerdo a la clasificación del CIE-10	Nominal	1. Tuberculosis pleural 2. Tuberculosis pulmonar 3. Hepatitis b 4. Histoplasmosis cutánea 5. Neumocistosis. 6. Toxoplasmosis cerebral 7. Criptococosis meníngea 8. Candidiasis oral-esofágica. 9. Tuberculosis diseminada 10. No aplica
Hemoglobina	Valor de hemoglobina en sangre del paciente al ingreso y/o el primer dato durante la hospitalización previo al estudio de medula ósea.	Continua.	g/dl
Leucocitos	El número de leucocitos en sangre del paciente al ingreso y/o el primer dato durante la hospitalización previo al estudio de medula ósea.	Discreta	Número de leucocitos /mm ³ de sangre

Neutrófilos	El numero de neutrófilos en sangre del paciente al ingreso y/o el primer dato durante la hospitalización previo al estudio de medula ósea	Discreta	Numero de neutrófilos/mm ³ de sangre
Plaquetas	El número de plaquetas en sangre del paciente al ingreso y/o el primer dato durante la hospitalización previo al estudio de medula ósea	Discreta	Número de plaquetas/mm ³ de sangre
Volumen corpuscular medio.	Es el promedio del volumen corpuscular de los glóbulos rojos.	Discreta	Fentolitos
Creatinina	Cantidad de Creatinina en sangre del paciente al ingreso y/o el primer dato durante la hospitalización previo al estudio de medula ósea	Continua	mg/dl
PCR	Cantidad de proteína c reactiva en sangre del paciente al ingreso y/o el primer dato durante la hospitalización previo al estudio de medula ósea	Discreta	mg/L
LDH	Cantidad de deshidrogenasa láctica en sangre del paciente al ingreso y/o el primer dato durante la hospitalización previo al estudio de medula ósea	Continua	UI/L
AST	Cantidad de Asparto aminotransferasa en sangre del paciente	Continua	U/L
ALT	Cantidad de Alanino aminotransferasa en sangre del paciente	Continua	U/L
Bilirrubina total	Cantidad de bilirrubina total en sangre del paciente	Continua	mg/dl
Bilirrubina directa	Cantidad de bilirrubina directa en sangre del paciente	Continua	mg/dl
Albumina	Cantidad de albumina media en sangre del paciente al ingreso y /o durante la hospitalización.	Continua	g/dl
Fosfatasa alcalina	Cantidad de FA en sangre del paciente	Continua	U/L
Ferritina	Cantidad de ferritina en sangre del paciente	Continua	µg /l
Hepatomegalia	Presencia de la hepatomegalia aislada en el paciente	Nominal	0: no 1: Si
Esplenomegalia	Presencia de esplenomegalia aislada en el paciente	Nominal	0: no 1: si
Hepatoesplenomegalia	Presencia de hepatoesplenomegalia.	Nominal	0: no 1: si

**ANEXO C. TABLA DE VARIABLES PARACLÍNICAS DE ACUERDO AL
ESTUDIO DE MEDULA ÓSEA**

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO	MEDICIÓN
Calidad del Aspirado	Características en relación a la calidad del aspirado que permiten emitir un concepto.	Nominal	0. Muestra apta para emitir un concepto 1. Medula ósea diluida no apta para emitir concepto. 2 Medula ósea diluida, recuento realizado en la impronta.
Plasmocitos reactivos en aspirado de medula ósea	Presencia de plasmocitos reactivos en aspirado de medula ósea expresado en %	Discreta	% de plasmocitos reactivos reportados en el mielograma.
Relación mieloide/eritroi de según aspirado.	Estado de la relación mieloide /eritroide	Nominal	0 Normal 1. Alterada 2. No aplica
Hallazgos en el aspirado	Los hallazgos y alteraciones más relevantes reportadas por el aspirado en relación al estado de las diferentes líneas celulares, infiltración por células malignas y /o patógenos en medula ósea.	Nominal	Cada una de las alteraciones que fueron identificadas por el aspirado.
Biopsia de medula ósea	Resultado del estudio histopatológico de la medula ósea	Nominal	0. Normal 1. Alterada 2. No aplica por no tener el estudio
Coloración PAS	Resultado de la realización en el estudio de biopsia de medula ósea.	Nominal	0. Negativo 1. Positivo 2. No aplica por no realización
Coloración ZN	Resultado de la realización en el estudio de biopsia de medula ósea.	Nominal	0. Negativo 1. Positivo 2. No aplica por no realización
Coloración plata metenamina	Resultado de la realización en el estudio de biopsia de medula ósea.	Nominal	0. Negativo 1. Positivo 2. No aplica por no realización
Coloración de Wright	Resultado de la realización en el estudio de biopsia de medula ósea.	Nominal	0. Negativo 1. Positivo 2. No aplica por no realización
Cultivo de medula ósea para Micobacterias	Determinación del aislamiento de Mycobacterias en mielocultivos	Nominal	0. Negativo 1. Positivo 2. No aplica por no realizado
Cultivo de medula ósea para hongos	Determinación del aislamiento de hongos en medula ósea.	Nominal	0. Negativo 1. Positivo 2. No aplica por no realizado
Cultivo de medula ósea	Determinación del aislamiento de gérmenes comunes en medula ósea	Nominal	0. Negativo 1. Positivo

gérmenes comunes			2. No aplica por no realizado
Hallazgos en biopsia de medula ósea	Los hallazgos y alteraciones más relevantes reportadas por la biopsia en relación al estado de las diferentes líneas celulares, infiltración por células malignas y /o patógenos en medula ósea.	Nominal	Cada una de las alteraciones que fueron identificadas por la biopsia de medula ósea.
Prevalencia de infección oportunista en el estudio microscópico de medula ósea	Porcentaje de casos de infección oportunista identificados en el estudio microscópico de medula ósea, ya sea por aspirado, Biopsia y/o aspirado más biopsia.	Continua	Porcentaje
Prevalencia de infección oportunista en el estudio microscópico y microbiológico de medula ósea	Porcentaje de casos de infección oportunista identificados en el estudio microscópico de medula ósea, ya sea por aspirado, Biopsia y/o aspirado mas biopsia y de acuerdo a los resultados de los mielocultivos.	Continua	Porcentaje
Prevalencia de las infecciones oportunistas identificadas.	Frecuencia de las infecciones oportunistas identificadas en el estudio de medula ósea, ya sea por aspirado. Biopsia o mielocultivos.	Continua	Porcentajes
Estudio de medula ósea y diagnóstico final	Estudio de medula ósea que permitió el diagnóstico de infección oportunista	Nominal	0:Aspirado.biopsia, mielocultivos. 1: solo aspirado 2. Solo mielocultivos 3.Biopsia y mielocultivos 4.No aplica por resultado negativo
Diagnóstico único por el estudio de medula ósea	Casos positivos de infección oportunistas identificados solo por el estudio de medula ósea.	Continua	Porcentajes

1.8 Seguridad social:

0. vinculado () 1. Subsidiado () 2. Contributivo () 3. Particular ()

1.9 Estrato socioeconómico: 1 () 2 () 3 () 4 o mayor ()

Fecha de ingreso al HUS (Durante la cual se realizo estudio de medula ósea):_____

Fecha de egreso: -----

2. ANTECEDENTES

2.1 Tiempo de Diagnostico de infección por VIH(meses): 2.1.1 Con Datos () 2.1.2 Sin Datos () 2.1.3 Diagnostico de ingreso () En caso de conocer el tiempo indicarlo en Meses: _____

2.2 Antecedente de Infecciones oportunistas con afectación de medula ósea (Según lo reportado en La Historia Clínica) 0. NO() 1. SI ()

2.3 En caso de respuesta positiva del numeral 2.2 (Indicar tipo de infección, tiempo transcurrido, manejo medico administrado si se conoce).

2.3.1 Histoplasmosis ()

2.3.2 Tuberculosis diseminada

2.3.3 Criptococosis

2.3.4 Otras

2.3.5 No aplica (si la respuesta es negativa en el numeral 2.2)

2.4 Antecedente de enfermedades hematológicas con compromiso de medula ósea : 0. NO () 1.

SI () 2. No datos ()

2.4.1 Si la respuesta es SI, INDIQUE CUALES:-----

Tiempo de diagnostico-----

Tratamiento recibidos:-----

2.5 Ultima Carga viral 0. No tiene () 1. Si tiene con resultado () 2. Sin datos del resultado

2.5.1 Resultado: _____ fecha: _____

2.6 Ultimo recuento de CD4: 0. No tiene () 1. Si tiene con resultados ()
2. Sin datos del resultado

2.6.1 Resultado: _____ fecha: _____

2.7 Tratamiento antirretroviral actual 0. SI () 1. NO () 2. Sin datos

Si la respuesta es SI, indicar lo siguiente:

2.7.1 Esquema de tratamiento-----

2.7.2 Tiempo de uso (en meses): _____

2.7.3 No datos disponibles de tratamiento y tiempo de uso ()

2.8 Profilaxis con TMP /SMX 0. NO () 1. SI () 2. Sin datos

2.8.1 Tiempo de uso (en meses); 0. Sin datos () 1. Conocido () 2. No aplica ()

2.8.2 Indicar meses: _____

2.8.3 Dosis diaria recibida: 0.No datos 1. Conocida 2. No aplica

2.8.3.1 Indicar dosis: _____

2.9 Tratamiento con ZIDOVUDINA 0. NO () 1. SI () 2. Sin datos ()

2.9.1 Tiempo de exposición a Zidovudina: (definido como tratamiento con zidovudina durante mínimo 1 mes): 0. No () 1. Si () 2. Sin datos ()

2.9.2 Dosis diaria recibida: 0.No datos 1. Conocida 2. No aplica

2.9.3 Indicar dosis: _____

3. ESTUDIO DE MEDULA ÓSEA

3.1 Fecha de realización del estudio de medula ósea: _____

3.2 Tiempo expresado en días desde la admisión al HUS y la realización del estudio de medula ósea: _____

3.3 Estudio de medula ósea realizado

1. Aspirado, biopsia, mielocultivos () 3. Biopsia, mielocultivos ()
 2. Aspirado, Biopsia. () 4. Solo mielocultivos () 5. Solo Aspirado ()

4. Características clínicas de los pacientes sometidos a estudio de medula ósea a su ingreso al servicio de urgencias o detectada durante su hospitalización previa al estudio de medula ósea: marque (0) si corresponde al ingreso y (1) si corresponde durante la hospitalización.

4.1) Nivel de Hb: No tiene () 1. Si Tiene ()

4.1.1 0. Ingreso () 1. Hospitalización ()

4.1.2 Resultado: _____

4.1.3 Valor de VCM: _____

4.2) Recuento leucocitario: 0. No tiene () 1. Si Tiene ()

4.2.1 0. Ingreso () 1. Hospitalización ()

4.2.2 Resultado: _____

4.3. Recuento de plaquetas: No tiene () 1. Si Tiene ()

4.3.1 0. Ingreso () 1. Hospitalización ()

4.3.2 resultado: _____

4.4 Valor de Creatinina: 0. No tiene () 1. Si Tiene () 4.4.1 0.

Ingreso () 1. Hospitalización () 4.4.2 Resultado: _____

4.5 Valor de PCR:

0. No tiene () 1. Si Tiene () 4.5.1 0. Ingreso () 1.

Hospitalización () 4.5.2 Resultado: _____

4.6 Valor de LDH : 0. No tiene () 1. Si Tiene () 4.6.1 0. Ingreso () 1.

Hospitalización () 4.6.2 Resultado _____

4.7 Nivel de AST 0. No tiene () 1. Si Tiene () 4.7.1 0. Ingreso () 1.

Hospitalización () 4.7.2 Resultado _____

4.8 Nivel de ALT 0. No tiene () 1. Si Tiene () 4.8.1 0. Ingreso () 1. Hospitalización () 4.8.2 Resultado _____

4.9 Bilirrubina total 0. No tiene () 1. Si Tiene () 4.9.1 0. Ingreso () 1. Hospitalización () 4.9.2 Resultado _____

4.10 Valor de bilirrubina directa 0. No tiene () 1. Si Tiene () 4.10.1 0. Ingreso () 1. Hospitalización () 4.10.2 Resultado _____

4.11 Valor de fosfatasa alcalina 0. No tiene () 1. Si Tiene () 4.11.1 0. Ingreso () 1. Hospitalización () 4.11.2 Resultado _____

4.12 Valor de ferritina: 0. No tiene () 1. Si Tiene () 4.12.1 0. Ingreso () 1. Hospitalización () 4.12.2 Resultado _____

4.13 valor de albumina: : 0. No tiene () 1. Si Tiene () 4.13.1 0. Ingreso () 1. Hospitalización () 4.13.2 Resultado _____

4.14 Presencia de hepatoesplenomegalia 0. No tiene () 1. Si Tiene () 4.14.1 0. Ingreso () 1. Hospitalización ()

4.15 Presencia de hepatomegalia 0. No tiene () 1. Si Tiene () 2. No aplica 4.15.1 0. Ingreso () 1. Hospitalización ()

4.16 Presencia de esplenomegalia 0. No tiene () 1. Si Tiene () 2. No aplica 4.16.1 0. Ingreso () 1. Hospitalización ()

4.17 Recuento de CD4 + realizado durante su hospitalización: 0. No tiene () 1. Si Tiene () 4.17.1 0. Ingreso () 1. Hospitalización ()

4.18 Recuento de carga viral realizado durante su hospitalización 0. No tiene () 1. Si Tiene () 4.18.1 0. Ingreso () 1. Hospitalización ()

4.19 VDRL: 0. () NO REACTIVA 1.() REACTIVA

4.20 AsHVB: 0. () NEGATIVO 1. () POSITIVO

4.21: RAYOS X DE TORAX: 0. NORMAL () 1. ALTERADA ()

5. Resultados de estudio de medula ósea

5.1 Aspirado: 0. Muestra apta para emitir concepto () 1. Muestra no apta para emitir concepto

5.1.1 Serie megacariocítica:

5.1.1.1 Cantidad:

0. Presente, Normal () 1. Aumentada () 2. Baja ()

5.1.1.2 Tamaño: 0. Normal () micromegacariocitos ()

5.1.1.3 Morfología: 0. Normal () 1. Monolobulados 2. Cambios displásicos ()

5.1.1.4 Presencia de agregados plaquetarios: 0. No () 1. Si ()

En caso de otros hallazgos
indíquelos.....

5.1.2 Serie eritroide:

5.1.2.1 0. Presente, Normal () 1. Aumentada () 2. Baja ()

5.1.2.2 Cambios diseritropoyéticos 0. Ausentes () 1. Presentes

5.1.2.3 Cambios megaloblasticos 0. Ausentes () 1. Presentes

5.1.2.4 Coloración de Hierro: 0. Normal () 1. Aumentada () 2. Baja ()

5.1.2.5 A. sideroblastico: 0. No () 1. Si ()

5.1.2.6 si respuesta es (si) en el numeral anterior, indicar numero de sideroblastos:

1. Resultado:_____ 2. No aplica ()

Otros hallazgos -----

5.1.3 Serie mieloide:

0. Presente, Normal () 1. Aumentada () 2. Baja ()

5.1.3.1 Cambios displásicos 0. No () 1. Si ()

5.1.3.2 Cambios megaloblasticos 0. Ausentes () 1. Presentes

5.1.4 Serie Linfoplasmocitaria:

5.1.4.1 0. Presente, Normal () 1. Aumentada () 2. Baja ()

5.1.4.2 Porcentaje de plasmocitos 0. 0.1- 1.5 % () 1. >1.5%- 9 % ()
2. >10 % ()

Otros hallazgos-----

5.1.5 Impronta medula ósea: 0. Normal () 1. Anormal () 2. Diluida ()

5.1.6 Relación mielodie: Eritroide 0. Normal () 1. Alterada ()

Resultado normal_____

En caso de pérdida y / o alteración, indicar la relación: _____

5.1.7 Visualización de algún germen: 0: No () 1. Si ()

5.1.8 Germen visualizado: 0. Histoplasma () 1. Parásitos () 2.
Criptococo () 3. Ninguno ()

5.2 Interpretación final de acuerdo a la lectura de: 0. Aspirado mas
impronta () 1. Solo aspirado () 2. Solo Impronta () 3. Ninguno por
muestra diluida ()

Interpretación final del estudio de Aspirado-----

6. Biopsia medula:

6.1 0. Normal () 1. Alterada () 2. No aplica por no tener el estudio ()

Hallazgos anormales:_____

6.2 Coloración de ZN para BAAR : 0) Realizada () 1) No realizada ()

6.3 Si fue realizada indicar su resultado: 0. Negativa () 1. Positiva () 2.
No aplica ()

6.4 Coloración de PAS: 0) Realizada () 1) No realizada ()

6.5 Si fue realizada indicar su resultado: 0. Negativa () 1. Positiva () 2.
No aplica ()

6.6 Coloración de Plata metenamina: 0) Realizada () 1) No realizada ()

6.7 Si fue realizada indicar su resultado: 0. Negativa () 1. Positiva () 2.
No aplica ()

6.8 Coloración de Plata metenamina : 0) Realizada () 1) No realizada ()
2. No aplica

6.9 Si fue realizada indicar su resultado: 0. Negativa () 1. Positiva () 2. No aplica ()

7. Estudio microbiológico de medula ósea:

7.2 Cultivo para gérmenes comunes: 0) Realizada 1) No realizada

Si fue realizada indicar su resultado: 0. Negativo () 1. Positivo () 2. No aplica ()

Germen aislado-----

7.2 Cultivo para mycobacterias: 0) Realizada 1) No realizada

Si fue realizada indicar su resultado: 0. Negativo () 1. Positivo () 2. No aplica ()

Germen aislado -----

7.3 Cultivo para Hongos: 0) Realizada 1) No realizada

Si fue realizada indicar su resultado: 0. Negativo () 1. Positivo () 2. No aplica ()

Germen aislado -----

8. Hemocultivos realizados durante la hospitalización en que se indicó estudio de medula ósea:

0. No tiene () 1.) SI tiene ()

8.1 Si tiene hemocultivo indicar número:

8.1.1 2 hemocultivo ()

8.1.2 3 hemocultivos ()

8.1.3 Más de 3 hemocultivos ()

8.1.4 Germen aislado: -----

9. Diagnostico final independiente del método diagnóstico realizado:

10. OBSERVACIONES _____

