



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

---



**HOSPITAL GENERAL  
"DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"**

**TESIS TITULADA**

**Descripción de las características clínicas y evolución de los pacientes adultos con diagnóstico de pancitopenia de reciente diagnóstico. Experiencia de 10 años en el Hospital General Dr Manuel Gea González**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA**

**DRA. ITZEL ANAHI MARTÍNEZ JUÁREZ**

**TUTOR**

**DR. JUAN ANDRÉS MÉNDEZ GARCÍA**

**México, D.F. a 10 de agosto 2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

**Este trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” y en la División de Medicina Interna, Subdirección de Medicina bajo la dirección del Dr. Rogelio Zacarías Castillo**

**Este trabajo de Tesis con No. CI y CEI /232/15, presentado por el alumno Itzel Anahi Martínez Juárez se presenta en forma con visto bueno por el Investigador Responsable de la Tesis Dr. Juan Andrés Méndez García con fecha del 10 de agosto de 2015 para su impresión final.**

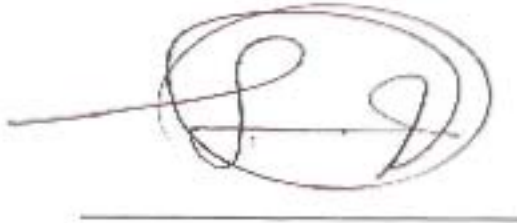
**Investigador Responsable**

**Dr. Juan Andrés Méndez García**

**AUTORIZACIONES**

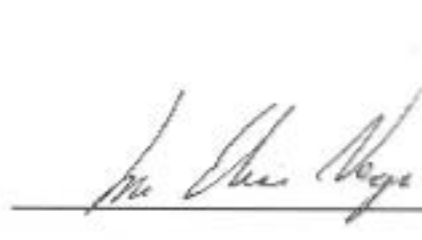
**Dr. Octavio Sierra Martínez**

Director de Enseñanza e Investigación  
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



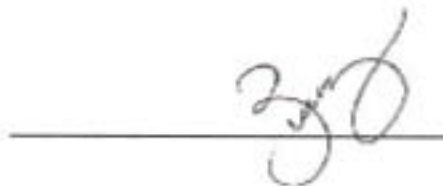
**Dra. María Elisa Vega Memije**

Subdirectora de Enseñanza e Investigación  
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



**Dr. Rogelio Zacarías Castillo**

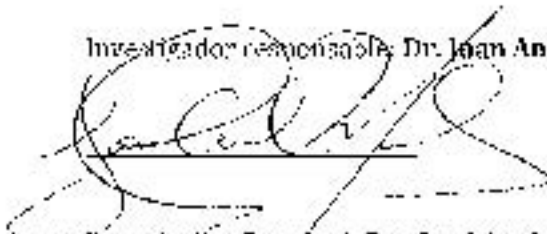
Jefe de la División de Medicina Interna  
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



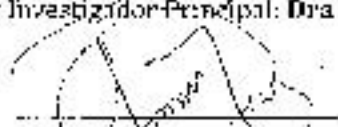
**Descripción de las características clínicas y evolución de los pacientes adultos con diagnóstico de pancitopenia de reciente diagnóstico. Experiencia de 10 años en el "Hospital General Dr Manuel Gea González"**

**COLABORADORES:**

Investigador responsable: **Dr. Juan Andrés Méndez García**



Investigador Principal: **Dra. Itzel Anahí Martínez Juárez**



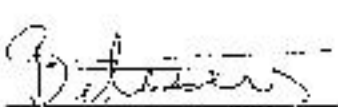
Investigador asociado: **Dr. Aldo Alfonso Scherling Ocampo**



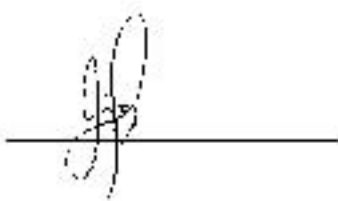
Investigador asociado: **Dr. Rigoberto Hernández Castro**



Investigador asociado: **Dra. Rosa Betsabe Serrano Oslon**



Investigador asociado: **Dra. María del Rosario Jáquez Nevarez**



## ***AGRADECIMIENTOS***

A Dios por brindarme la armonía, la pasión y la sabiduría para culminar una de las metas más importantes de mi vida. Por regalarme una madre cariñosa, un padre trabajador, una hermana alegre y un hermano perseverante.

Gracias José C, a ti mi mejor amigo, confidente, protector, que me ha mostrado el significado de las cosas más pequeñas de la vida, a disfrutar el presente y ver más allá de lo visible. ¡Lo logramos!

A mis maestros quienes me han brindado su conocimiento y su experiencia, pero sobre todo el compromiso que tiene un médico con su paciente, brindando más que un servicio un apoyo para mejorar su salud y su calidad de vida.

Culmino este trabajo, como el más complejo que he sopesado en la vida ya que me ha hecho madurar, saber el verdadero significado de la vida y de la muerte y me ha permitido lograr mostrar siempre una empatía con un ser humano vulnerable, a pesar de largas y extenuantes jornadas ya que he sido fuente de esperanza para muchos de ellos para los cuales envío una bendición y una gratitud por brindarme el conocimiento de los fenómenos teóricos aplicados en la práctica de mi disciplina.

“Actúa en vez de suplicar. Sacrificate sin esperanza de gloria ni recompensa! Si quieres conocer los milagros, hazlos tú antes. Sólo así podrá cumplirse tu peculiar destino.”

**Ludwig van Beethoven**



# ÍNDICE

PORTADA.....	1
AUTORIZACIONES.....	4
COLABORADORES.....	5
AGRADECIMIENTOS.....	6
RESUMEN.....	9
ABSTRACT.....	11
ANTECEDENTES.....	12
MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
RESULTADOS.....	19
DISCUSIÓN.....	22
CONCLUSIONES.....	25
GRÁFICAS Y TABLAS.....	26
BIBLIOGRAFÍA.....	34

## **RESUMEN**

**Introducción:** La pancitopenia es un importante problema hematológico encontrado día con día en la práctica clínica. Se define como el decremento en el número de los tres elementos formes de la sangre como una triada de acontecimientos que resultan de mecanismos de diversas enfermedades. En nuestro medio se desconoce la etiología y el pronóstico de pancitopenia de reciente diagnóstico en adultos. Es importante reconocer estas características ya la pancitopenia varía de acuerdo a la distribución geográfica y su abordaje oportuno impactará en el pronóstico del paciente y en los costos hospitalarios.

**Objetivo:** Describir las características clínicas y evolución de los pacientes adultos con diagnóstico de pancitopenia de reciente diagnóstico durante los últimos 10 años en el "Hospital General Dr Manuel Gea González"

**Materiales y métodos:** Es un estudio descriptivo observacional retrospectivo transversal. Se revisaron expedientes clínicos de pacientes mayores de 18 años sin importar el sexo con pancitopenia de reciente diagnóstico en el Hospital General Dr. Manuel Gea durante el periodo del 1 mayo 2005 al 1 mayo 2015 que fueron tratados por el servicio de Medicina Interna.

**Resultados:** Se analizaron 56 expedientes encontrando que la mediana de edad fue de 47 años, el 50% de la población perteneció al sexo femenino. Las comorbilidades como a diabetes y VIH tuvieron una prevalencia de 21%. La debilidad generalizada se presentó en el 46% de la población, como el síntoma más frecuente. De los pacientes incluidos en el estudio el 26% tuvo una etiología infecciosa de pancitopenia, el 21% de hipertensión portal, el 12.5% de leucemia, el 8.9% de enfermedades autoinmunes, el 7.1% carencial, el 3.6% una etiología tóxica y con el mismo porcentaje anemia aplásica y linfoma, el 1.8% restante se adjudicó a una etiología mielodisplásica. El grado de pancitopenia moderada fue la presentación más frecuente. La media de estancia intrahospitalaria fue de 10.7 días de un rango de 1 a 35 días, la tercera parte de los pacientes eran VIH positivo y el 75% de los pacientes tenían adenopatías y hepatoesplenomegalia. La mortalidad intrahospitalaria fue de 12% y en su totalidad fue adjudicada a una etiología infecciosa. Todos los pacientes que murieron presentaron niveles elevados de DHL.

**Conclusiones:** La causa más frecuente de pancitopenia en México es infecciosa seguida de hipertensión portal, muy similar reportada a países de tercer mundo como África. El síntoma más frecuente es la debilidad generalizada. La media de estancia hospitalaria es de 10 días y los pacientes que consignan estas características son aquellos con hepatoesplenomegalia y los pacientes con VIH. La mortalidad intrahospitalaria fue del 12% y la DHL parece ser un marcador muy sensible para el pronóstico del paciente.

## **Abstract**

**Introduction:** Pancytopenia is one of the most important hematological problems that we affront every day in our clinical practice. It is definite by the increase of the number in the three hematological compounds of the blood that are the result of other systemic pathological disease. In Mexico there are not statics about etiologies and prognostic characteristics on adults with pancytopenia. The characteristics will depend of the demographic area. This issue is crucial because the early approach will impact in the prognosis and the hospital costs.

**Objective:** Describe the evolution and clinical characterization of the addults with recent diagnosis of pancytopenia in the General Hospital “Dr. Manuel Gea González” between the 1 may 2005 to 1 may 2015, managed in the internal medicine service.

**Materials and methods:** Is a transversal, retrospective, observational, descriptive study. We review clinical expedients of major patients without importance of sex with recent diagnosis of pancytopenia in the General Hospital “Dr. Manuel Gea González” between the 1 may 2005 to 1 may 2015, managed in the internal medicine service.

**Results:** 56 clinical expedients were analyze the mean age was 47 years, 50% were women. 21% of the patients had VIH or Diabetes as comorbidities. Generalized weakness was the most common symptom reported in a 66%. About etiologies 26% had an infection etiology, 21% portal hypertension, 12.5% leukemia, 8.9% immunological disease, 7.1% vitamin deficiency, 3.6% toxic, aplastic anemia and lymphoma and only 1.8% myelodysplasia. The stratification of pancytopenia severity was moderate pancytopenia in 51% of the cases. The time’s hospitalization mean was 10.7 days, the third part was VIH patients and more than 75% were patients with adenopathy and hepatosplenomegaly. The mortality rate was 12% and almost has infectious disease. All the patient that died presented with higher DHL levels.

**Conclusions:** The most common cause of pancitopenia was infectious followed by portal hypertension, very similar to Africa. The most prevalent symptom was generalized weakness. The mean time hospitalization was 10 days product of VIH patients and patients with adenopathy and hepatosplenomegaly. The mortality rate was 12% and DHL seems to be a sensible marker for the prognosis of patients with pancitopenia.

## **ANTECEDENTES**

La pancitopenia fue descrita hasta el año de 1919 cuando el término era utilizado como sinónimo de anemia aplásica ya que fue la principal causa de pancitopenia en países del este.<sup>1</sup>

La pancitopenia es un importante problema hematológico encontrado día con día en la práctica clínica.<sup>2</sup> Se define como el decremento en el número de los tres elementos formes de la sangre como una triada de acontecimientos que resultan de mecanismos de diversas enfermedades.<sup>3</sup>

La aparición de pancitopenia frecuentemente crea un dilema diagnóstico para el médico, el cual requiere la biopsia por aspiración de médula ósea para establecer un diagnóstico cuando los estudios paraclínicos convencionales no arrojan resultados sólidos.

Kodhke et al, describe los mecanismos por los cuales se produce pancitopenia: Decremento en la producción, crecimiento o diferenciación de células hematopoyéticas en la de médula ósea, remplazo de tejido normal por células neoplásicas (mieloptosis), formación de células defectuosas que son rápidamente removidas de la circulación sanguínea y secuestro o destrucción mediado por anticuerpos ó incluso atrapamiento por un sistema reticuloendotelial reactivo con hipertrofia linfática.<sup>4</sup>

## *CUADRO CLÍNICO*

La presentación clínica usualmente se manifiesta con palidez, disnea, sangrado y mayor susceptibilidad a infecciones.<sup>4</sup> Según el estudio de Savage y cols realizado en 134 pacientes hospitalizados de Zimbabwe en el año de 1999 observó que la debilidad generalizada se presenta como el síntoma más frecuente y la palidez como el signo más frecuente, la anisocitosis fue el hallazgo predominante en el frotis de sangre periférica seguido por la microcitosis.<sup>5</sup> Más sin embargo los síntomas y signos son diferentes de acuerdo al área geográfica y etiología de pancitopenia.

El diagnóstico por laboratorio es evidente cuando existe una Hg <10g/dl, leucopenia <4x10<sup>9</sup> y conteo plaquetario < 150x10<sup>9</sup>/L. 2

Devitte y cols en su revisión de aspirados de médula ósea y pancitopenia de 132 pacientes publicado en el año 2014 clasificaron la gravedad de la enfermedad en los apartados de leve moderada y severa según el recuento celular en leve: leucitos >2500 x 10<sup>3</sup>, hemoglobina >10 g/dl, plaquetas >100 x 10<sup>3</sup>/L, moderada como leucocitos entre 1-2.5 x 10<sup>3</sup>/L, hemoglobina 10-7 g/dl y plaquetas entre 100-20 x 10<sup>3</sup>/L, finalmente severo como cualquier cifra menor a estos últimos rangos.<sup>6</sup>

### *ETIOLOGÍA*

Existen causas que son congénitas o también llamadas primarias, las cuáles suelen manifestarse en la niñez, sin embargo su primer cuadro de pancitopenia podría aparecer hasta la 3era década de la vida. Ejemplos de causas hereditarias son: anemia de Fanconi, disqueratoris congénita, síndrome de Schwachman-Diamond, trombocitopenia amegacariocítica y linfocitosis hemofagocítica.<sup>7</sup> La anemia de Fanconi suele detectarse por estudios citogenéticos a los 30 años en el 65% de los casos; se caracteriza por pancitopenia con trombocitopenia macrocítica acompañada de malformaciones óseas de radio y pulgar así como talla baja y alteraciones urogenitales neurológicas y/o gastrontestinales.<sup>8</sup> La disqueratosis congénita es un transtorno autosómico recesivo caracterizado por el desarrollo de disqueratosis ungueal, leucoplaquia antes de los 10 años y pancitopenia posterior a los 20 años.<sup>9,10</sup>

El síndrome de Schwachmann-Diamond es de carácter autosómico recesivo se caracteriza por una insuficiencia pancreática desde la niñez acompañada de pancitopenia con neutropenia grave.<sup>11</sup> La trombocitopenia amegacariocítica es un transtorno autosómico recesivo usualmente visto en los primeros años de vida con manifestaciones hemorrágicas típicas.<sup>12</sup> La Linfocitosis hemofagocítica puede tener un carácter primario o adquirido y para su diagnóstico se deben contar con 5 de los siguientes criterios: fiebre, esplenomegalia, citopenia de 2 líneas por lo menos,

hipertrigliceridemia o hipofibrinogenemia, hepatitis, ausencia o baja actividad de células Natural Killer, ferritina >500mcg/L, CD25 soluble >2400U/ml o hemofagocitosis demostrada en aspirado de médula ósea, ganglio o bazo (histológicamente observado en estos dos últimos sitios con más frecuencia).<sup>13</sup>

Las causas secundarias en niños por estudios retrospectivos reportan a la leucemia linfoblástica de células B como la causa más frecuente, seguida por etiologías multifactoriales como lo son autoinmunes, inflamatorias, hiperesplenismo, deficiencias nutricionales, fármacos e infecciones.<sup>7</sup>

La gran diversidad en la frecuencia de las etiologías en los adultos reportada en diferentes estudios publicados ha sido adjudicada a las diferencias metodológicas, el apego a los criterios diagnósticos, el periodo de observación, el área geográfica, el estado nutricional, la prevalencia de enfermedades infecciosas, diferencias genéticas y la variación de exposición a factores mielotóxicos.<sup>14, 15</sup>

En general, las causas adquiridas son las más frecuentes pues las hereditarias suelen detectarse en la infancia. Para su entendimiento algunos autores suelen dividir a la pancitopenia en causas centrales (falla medular) y periféricas (destrucción o atrapamiento principalmente en sistema retículo-endotelia).

### Anemia Aplásica

La anemia aplásica tiene dos tipos de presentación: la primaria (tipo Fanconi) y la secundaria (idiopática o adquirida). Los criterios diagnósticos para la enfermedad es: biopsia de hueso con menos del 25% de celularidad normal o biopsia de hueso con <50% de celularidad normal en donde <30% sol células hematopoyéticas más 2 de las siguientes características: anemia de grado variable, cuenta de reticulocitos menor de 1%, plaquetopenia menor de 20 mil, neutropenia menor de 500. Para catalogar esta enfermedad se utilizan los criterios de gravedad de Camitta 1976.<sup>16</sup> La anemia aplásica secundaria puede ser ocasionada por infecciones, radiación, drogas, químicos y hasta embarazo.<sup>4</sup> A pesar de su baja incidencia, la morbimortalidad en estos

pacientes es elevada, resultando en un tratamiento costoso con complicaciones hemorrágicas e infecciosas.

### Infecciones

Las infecciones que pueden aparecer en cultivos de médula ósea son bacterianas (salmonellosis, mycobacterias), fungicas (histoplasmosis), virales (hepatitis B, C, Epstein barr, citomegalovirus y VIH) y por protozoarios (leishmania).<sup>15</sup> A su vez las infecciones pueden dar lugar al desarrollo de linfocitosis hemofagocítica secundaria. 4

La pancitopenia en los pacientes con VIH suele ocurrir en estadios tardíos de la enfermedad. Inicialmente se observa linfopenia, seguida de linfocitosis atípica donde interesantemente podrían aparecer líneas displásicas. <sup>17</sup> En estudios como el publicado por Devi y cols donde estudiaron 50 pacientes con pancitopenia en un periodo de 2 años en India, menciona que la prevalencia de pancitopenia debida a VIH es atribuida al 6% de los casos.<sup>18</sup> Mientras otros estudios como el de Savage y cols realizado en 134 pacientes en Zimbabwe se reporta como la tercera causa de pancitopenia. 5 El Parvovirus B19 se manifiesta como anemia grave, reticulocitopenia, trombocitopenia y leucopenia con ausencia de precursores eritroides, donde puede haber inclusiones eosinofílicas, pronormoblastos gigantes y anticuerpos IgM específicos en un porcentaje de pacientes. Otra forma diagnóstica es la amplificación por reacción en cadena de polimerasa. 4,<sup>19</sup>

### Hemoglobinuria Paroxística Nocturna

La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna es una enfermedad clonal de células hematopoyéticas, que se presenta con falla medular, anemia hemolítica, distonia de músculo liso y trombosis, la cual se puede presentar de novo o acompañando a la anemia aplásica. Se origina cuando existe la mutación del gen PIG-A. Este gen es requerido para la biosíntesis de glucofosfatidil inositol, una glicoproteína que se une a péptidos de la membrana celular. Las proteínas vinculadas CD 55(inhibidora de C3 convertasa) y CD 59(inhíbe la incorporación de C9 al complejo de ataque de



membrana y por lo tanto bloquea su activación), son proteínas reguladoras del complemento y la ausencia de éstas ocasiona que los eritrocitos sean susceptibles a hemólisis intra y extravascular. La Hg libre provoca disminución del ON con lo cual existen manifestaciones esofágicas, disfunción eréctil, insuficiencia renal y trombosis. Dentro de las complicaciones de esta patología existe la insuficiencia medular, síndrome mielodisplásico y leucemia.<sup>20</sup> Los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna pueden progresar a anemia aplásica y los pacientes con anemia aplásica pueden desarrollar HPN lo cuál clínicamente es infrecuente con una incidencia de 2.1% a los 5 años.<sup>21 22 23</sup>

### Tóxicos

Las drogas son causas comunes de anemia aplásica adquirida. De ellas el cloranfenicol con un riesgo incrementado de 13 veces para esta patología al usarse por 2 o 3 ciclos, así como otras drogas reconocidas tales como, AINES, anti tiroideos, corticoesteroides, penicilamina, alorpurinol, clorpropamida, ranitidina, cloroquina, acetazolamida, litio, oro, bencenos, pesticidas entre otros.<sup>24 25</sup> La radiación también ocasiona pancitopenia, presentando un nadir entre la 1ª y 4ta semana de la exposición.<sup>26</sup>

### Síndrome Mielodisplásico

Se caracteriza por la observación de células displásicas correlacionada con estudios de citogenética (del 7q, t3:21, t 2:1 ect) e inmunohistoquímica (CD34+).<sup>27, 28</sup>

### Deficiencias Nutricionales

La deficiencia de cobre puede causar anemia con sideroblastos y un patrón dismórfico y vacuolización que podría confundir con un síndrome mielodisplásico.<sup>29</sup> La deficiencia de folatos y B12 da una anemia megaloblástica característica, en el aspirado de médula ósea se puede observar hiperplasia eritroide y maduración megaloblástica, mientras que a nivel periférico se encuentra macrocitosis, neutrófilos hipersegmentados y un decremento de cianocobalamina y folatos. 4

### Infiltración Neoplásica

Muchas entidades neoplásicas pueden infiltrar a la MO ya sea por metástasis o localización primaria con su posterior interferencia con la hematopoyesis o la producción de fibrosis concomitante. Ejemplos de estas patologías son: leucemias agudas y crónicas, linfomas, mieloma, y otros tipos de cáncer.

### Enfermedades autoinmunes

Las enfermedades autoinmunes pueden debutar como pancitopenia y estas a su vez tener múltiples etiologías, por ejemplo la serie roja suele afectarse en el 57-78% de los pacientes debido a anemia por enfermedad crónica, insuficiencia renal, anemia hemolítica autoinmune y anemia hemolítica microangiopática.<sup>30,31</sup> Respecto a la neutropenia aparecen el 47% de los pacientes debido a destrucción autoinmune, supresión de médula ósea, hiperesplenismo y drogas.<sup>32</sup> Finalmente el 10-25% puede presentar trombocitopenia por etiología autoinmune.<sup>33</sup> La linfocitosis hemofagocítica suele ser una manifestación secundaria con alta tasa de mortalidad.<sup>34</sup>

### Secuestro

La esplenomegalia ocurre en múltiples enfermedades, la cual ocasiona hemolisis, secuestro y destrucción prematura de células sanguíneas. Pudiendo secuestrar >90% de plaquetas, 30% de eritrocitos y 65% de serie granulocítica.<sup>35,36</sup> El hiperesplenismo debido a cirrosis hepática descompensada e infecciones como HIV y tuberculosis están en aumento actualmente en la sociedad. 16

### MÉXICO

En México la incidencia estimada en el IMSS es de 4.8 casos por millón en pacientes menores de 15 años y 4.1 casos por millón en pacientes mayores a 15 años.<sup>37</sup>

Según Madrigal-Jiménez y cols en su estudio prospectivo durante 3 años realizado en 31 pacientes con pancitopenia y VIH, se identificaron gérmenes en la BAMO como Parvovirus B19, Histoplasma, Mycobacterias y Salmonellosis, con mayor frecuencia en cambio CMV, Enfermedad de Hodgkin, hiperesplenismo, síndrome hemofagocítico, acynectobacter y E.Coli fueron etiologías menos comunes. 13

El análisis microscópico de aspirados de médula ósea en 162 pacientes con VIH y fiebre, según el estudio europeo realizado por Fernández-Áviles y cols arrojó el diagnóstico en el 38.7% de los pacientes, muy similar a la estadística Europea reportada previamente.<sup>38</sup>

Se ha observado que del 40-60% de los casos de pacientes con tuberculosis tienen granulomas en el aspirado de médula ósea, como reporta Nichols y cols en el estudio publicado en 1991 con 314 pacientes con VIH.<sup>39</sup>

## **MATERIAL Y METODOS**

Es un estudio trasversal, descriptivo, retrospectivo observacional. Se tomaron expedientes clínicos de pacientes mayores de 18 años sin importar el sexo con pancitopenia de reciente diagnóstico en el Hospital General Dr. Manuel Gea durante el periodo del 1 mayo 2005 al 1 mayo 2015 que fueron tratados por el servicio de Medicina Interna. El tamaño de la muestra se eligió por conveniencia. Los criterios de inclusión fueron: expedientes de pacientes mayores de 18 años, ambos sexos, con diagnóstico de pancitopenia, definido como leucocitos <4000, Hg <12 en mujeres o Hg <13 en hombre y PLT <150, al ingreso hospitalario a medicina interna. Los criterios de exclusión fueron: mujeres embarazadas, expedientes clínicos de pacientes que tuvieran el diagnóstico 3 meses previo al ingreso hospitalario, expedientes clínicos de pacientes con uso de QT en los últimos 3 meses y finalmente los criterios de eliminación fueron: expedientes clínicos con datos de interés para el estudio incompletos o no valorables. Se recolectaron por un total de 5 médicos internos en un periodo de 4 meses, los datos fueron vaciados en hojas de recolección para posteriormente ser capturados en el programa SPSS versión 22. Se utilizaron frecuencias como medidas de media y tablas de contingencia para reportar los resultados de dicho estudio.

## **RESULTADOS**

Se identificaron 186 expedientes con el diagnóstico de pancitopenia del año 2005 al año 2010, sin embargo 131 expedientes fueron excluidos del análisis estadístico ya que 70 de ellos se encontraban incompletos, 19 de ellos tenían el diagnóstico previo de pancitopenia y 40 no cumplían los criterios de pancitopenia establecidos en nuestro estudio.

Al analizar la base de datos con los 56 expedientes restantes encontramos que la mediana de edad fue de 47 años siendo la edad mínima 20 años y la edad máxima 90 años. El 50% de la población perteneció al sexo femenino, sin embargo en pacientes menores de 50 años el 64% correspondió a hombres opuesto a un predominio en mujeres después de los 50 años.

Respecto a enfermedades crónicas la diabetes tuvo una prevalencia de 21.4%. La prevalencia de fumadores fue del 32% y del alcoholismo del 51%. De los pacientes hospitalizados 21% correspondió a pacientes con VIH. La media de IMC fue de 23, con un peso promedio de 63 Kg.

### **Cuadro Clínico**

La debilidad generalizada en el 44% de los pacientes, fiebre en el 39%, pérdida de peso en el 33%, hepato-esplenomegalia en el 25%, hemorragia menor en el 23% y adenopatías en el 7%. El 100% de los pacientes con anemia aplásica y linfoma cursaron con debilidad generalizada, seguido de la etiología infecciosa y leucémica. El 100% de los pacientes con linfoma reportaron pérdida de peso. La fiebre tuvo una prevalencia mayor (57%) en el grupo de las leucemias.

### **Etiología**

De los pacientes incluidos en el estudio el 26% tuvo una etiología infecciosa de pancitopenia, el 21% de hipertensión portal, el 12.5% de leucemia, el 8.9% de enfermedades autoinmunes, el 7.1% carencial, el 3.6% una etiología tóxica y con el mismo porcentaje anemia aplásica y linfoma, el 1.8% restante se adjudicó a una etiología mielodisplásica. De los pacientes con etiología infecciosa el 73% fueron pacientes con SIDA el 10% con virus de hepatitis C y el 5% con infección bacteriana

(Histoplasma). De los pacientes con pancitopenia carencial el 75% fueron alcohólicos y 70% de los pacientes con hipertensión portal.

### **Sexo**

Las mujeres dominaron la prevalencia en leucemia con un 71%, enfermedades autoinmunes en 80% y un 100% en tóxicas y mielodisplásicas. Los hombres prevalecieron en un 58% con enfermedades infecciosas, 75% carenciales, 70% con hipertensión portal y 100% para anemia aplásica. De los pacientes con VIH el 75% correspondía al sexo masculino.

### **Edad**

El 100% de las anemias aplásicas y las enfermedades autoinmunes se presentaron en menores de 50 años, mientras que el 100% de los linfomas, las etiologías tóxicas y los mielodisplásicos se presentaron en pacientes mayores de 50 años. Todos los pacientes con VIH eran menores de 50 años

### **IMC**

De los pacientes con sobrepeso y obesos tuvieron una prevalencia de 57% en el grupo de las leucemias, 60% autoinmunes, 70% carenciales, 100% de las tóxicas. El 70% de los pacientes con anemia carencial mostró un IMC mayor 25.

### **Grado de pancitopenia**

EL grado de pancitopenia reportado fue leve para el 8%, moderado para el 51.8% y severo para el 39%. El grado de pancitopenia fue leve para casos tóxicos en el 50% de los pacientes. La pancitopenia se presentó en grado moderado en el 100% de paciente con linfoma, el 75% de los pacientes con etiología infecciosa, en el 60% de las etiologías autoinmunes, en el 50% de las carenciales. EL grado severo de pancitopenia se presentó en el 100% de los pacientes con anemia aplásica, el 100% para los pacientes con síndrome mielodisplásico, el 85% de los pacientes con leucemia, el 50% de los pacientes con patología carencia, el 50% de los pacientes con etiología tóxica y el 40% en pacientes con hipertensión portal.

### **Características morfológicas celulares**

Respecto a las características morfológicas eritrocitarias, la anemia normocítica normocrómica se presentó en el 75% de los pacientes con etiología infecciosa, el 71% de las leucemias, el 50% de los linfomas y el 50% de las anemias aplásicas. La anemia macrocítica se presentó en el 100% de las carenciales, en el 100% de los síndromes mielodisplásicos y en el 55% de los pacientes con hipertensión portal. La anemia microcítica hipocrómica se presentó en el 60% de los pacientes con etiologías autoinmunes, el 50% de los linfomas.

En el frotis de sangre periférica el 100% de los pacientes con leucemia reportaron Blastos, sin embargo igualmente fueron reportados en el 20% de los pacientes con hipertensión portal.

### **Biopsia por aspiración de médula ósea**

Se realizó BAMO en el 32% de todos los pacientes. Se realizó BAMO en el 100% de los pacientes con etiología leucémica, síndrome mielodisplásico, anemia aplásica y linfoma, mientras que se realizó BAMO en el 50% con etiología tóxica, 20% con etiología autoinmune, 25% con etiología carencial e infecciosa.

## **PRONÓSTICO**

### **Estancia hospitalaria y mortalidad**

La mediana de estancia intrahospitalaria fue de 10.7 días de un rango de 1 a 35 días. El 37.5% de los pacientes hospitalizados más de 10 días eran VIH positivos y de los pacientes con VIH el 75% tuvieron una estancia mayor a 10 días.

Todos los pacientes con adenopatías tuvieron una estancia intrahospitalaria mayor a 10 días y todos correspondieron a etiologías infecciosas.

El 78% de los pacientes con hepatoesplenomegalia tuvieron una estancia mayor a 10 días comparado con el grupo sin Hepatoesplenomegalia el cual tuvo una estancia de menos de 10 días en el 70%

El 8.9% de los pacientes requirió apoyo aminérgico y el 5.4% de ellos apoyo mecánico ventilatorio.

La mortalidad intrahospitalaria fue de 12% y en su totalidad fue adjudicada a una etiología infecciosa. Todos los pacientes que murieron presentaron niveles elevados de DHL.

### ***Otros datos interesantes***

El 75% en pacientes con etiología infecciosa se encontraba soltero y mostró que en el grupo de los casados el 66% tenía una estancia menor a 10 días en comparación con el grupo de solteros en el cual no existía diferencia en la estancia intrahospitalaria.

## **DISCUSIÓN**

En nuestro medio se desconoce la etiología y el pronóstico de pancitopenia de reciente diagnóstico en adultos. Es importante reconocer estas características ya que como cita Sitwat y cols, la pancitopenia varía de acuerdo a la distribución geográfica<sup>2</sup>, como ya se ha descrito en los estudios mencionados en el marco de referencia, los cuales han sido realizados en su gran mayoría en el continente africano; esto probablemente debido a la alta prevalencia de VIH, desnutrición y pobres condiciones higiénicas que predisponen a enfermedades por Mycobacterias, hongos entre otros, una situación demográfica muy similar a la de nuestro país.

La prevalencia por igual entre hombres y mujeres en nuestra población difiere de lo reportado a países de África donde la prevalencia mayor en hombres es mayor según el análisis prospectivo realizado por Jain y cols en el que se estudiaron 250 pacientes en India (una de las muestras más grande reportadas en la literatura), este hallazgo se justifica ya que el mayor número de publicaciones son de países como India, Pakistan y Zimbabwe, en los cuales aún la existencia de tabos en la población femenina repercute en la búsqueda de atención médica. <sup>40</sup> En este mismo estudio el pico de edad de presentación fue la 3ª y 4ª década de la vida, mientras que en comparación al nuestro domina la prevalencia en pacientes de la 4ª a 5ª década de la vida, siendo la

pérdida de peso el síntoma más frecuente y la presentación de pancitopenia moderada en más del 50% de la población mientras que Santra y cols en un estudio observacional de un año con 111 pacientes en el hospital de Kolkata en una población de hombres y mujeres de 13 a 65 años arroja resultados donde la mediana de edad fue de 36 años, el síntoma más frecuente fue palidez y fiebre el signo más frecuente. La anemia en la mayor parte de la población (80%) fue severa, mientras que la leucopenia se encontró en rangos moderados al igual que la neutropenia. El 54% de los pacientes tuvieron un aspirado de médula ósea celular. La primera causa de pancitopenia fue anemia aplásica, seguido de hiperesplenismo y kala-azar. Dentro de las conclusiones menciona que las múltiples causas de pancitopenia y el espectro probablemente sea distinto de acuerdo al estado de inmunocompromiso del paciente, sin embargo la frecuencia de sus causas ha sido reportada en un número limitado de estudios.<sup>41</sup>

Durante el abordaje de pancitopenia el 50% de los pacientes requieren aspirado de médula ósea como lo cita Thakkar y cols en su estudio prospectivo realizado a un año en pacientes mayores de 12 años,<sup>42</sup> sin embargo en nuestra población estudiada únicamente se realizaron aspirados de médula ósea con biopsia de hueso el 35% de los pacientes.

Khodke y cols en su estudio de 50 pacientes(niños y adultos) con aspirado de médula ósea y pancitopenia efectuado en el año 2000 en la región de India muestran que las deficiencias nutricionales ocupan el primer lugar de la lista, la anemia aplásica la segunda causa seguida de la enfermedad de Kala Azar. Así mismo resalta que la variación en frecuencia de los desórdenes hematológicos en los estudios reportados han sido adjudicados en las diferencias de la metodología, criterios diagnósticos, área geográfica, periodo de observación, diferencias genéticas y exposición a agentes citotóxicos diversos. 4 En nuestro estudio se concluye que la causa más frecuente es infecciosa seguida de la hipertensión portal y la leucemia. Hay que resaltar que estas dos primeras causas son potencialmente prevenibles y destacan la necesidad de una educación sanitaria a poblaciones de riesgo.



Las citopenias en el VIH son la anormalidad hematológica más frecuente y han sido asociadas a diversos factores donde el área geográfica juega un papel importante. Algunos factores que influyen en su aparición parecen ser el sexo femenino, la cuenta disminuida de CD4 y un IMC bajo, así como la presencia de candidiasis oral. Estos elementos han sido reconocidos como factores pronósticos en el desenlace de la enfermedad.<sup>43</sup> En nuestros pacientes la media del conteo de CD4 fue de 40 para los pacientes con diagnóstico de VIH.

Thakkar y cols en su estudio realizado en Saurashtra con una muestra de 100 pacientes concluye que el adecuado abordaje inicial del paciente con pancitopenia evitará estudios invasivos en la gran mayoría de los casos como el aspirado de médula ósea.<sup>26</sup>

En México únicamente existe un estudio epidemiológico de anemia aplásica donde la incidencia estimada en el IMSS es de 4.8 casos por millón en pacientes menores de 15 años y 4.1 casos por millón en pacientes mayores a 15 años.<sup>39</sup>

Existe una diversa gama de causas de pancitopenia y su abordaje requiere complejidad para su diagnóstico. Es necesario conocer la etiología más frecuente de acuerdo al estado de inmunosupresión, ya que esto mejorará el diagnóstico oportuno que probablemente impacte de manera positiva en aquellos pacientes graves en los que muchas veces la evolución es tórpida y el desenlace de muerte se presenta antes del diagnóstico.

La selección de fármacos según los microorganismos más comunes descritos en nuestra población permitirá disminuir los costos intrahospitalarios para las instituciones de salud pública, disminuyendo la polifarmacia, así como las interacciones farmacológicas que suelen ocasionar la disminución de la acción del antibiótico al blanco farmacológico y la aparición de efectos adversos, incrementando las posibilidades de resistencia para otros gérmenes intrahospitalarios.

## **CONCLUSIONES**

México se comporta como un país de tercer mundo en cuanto a etiología, ya que la primera causa es infecciosa al igual que países del continente africano. Llama la atención la alta prevalencia de hipertensión portal la cual puede considerarse una enfermedad en su mayor parte auto infligida ya que el 80% se adjudica a hepatopatía alcohólica. En nuestro medio existe una alta prevalencia de VIH la cual representa un reto para el medico ya que su adecuado abordaje podrá lograr una intervención efectiva en este tipo de pacientes.

En este estudio debido a su bajo número de pacientes y a su diseño no se pueden realizar medidas de asociación.

Respecto al pronóstico la severidad de la pancitopenia y el resultado histopatológico representan factores pronósticos importantes. 15, 25, 44 Una larga proporción de causas de pancitopenia son potencialmente tratables y reversibles, por lo que el diagnóstico e intervención oportuna puede impactar en la morbimortalidad de los pacientes vulnerables. 16

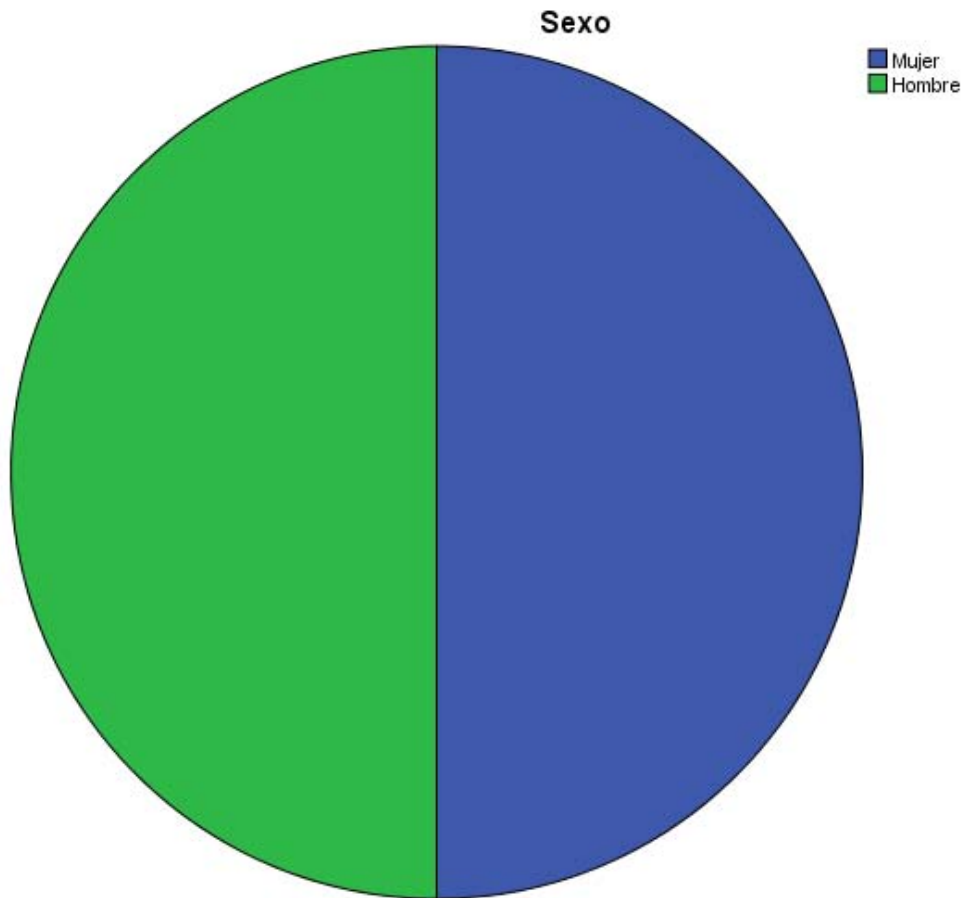
Este estudio se observa que los pacientes con Hepatoesplenomegalia tienen mayor número de días de estancia intrahospitalaria por lo que la relación con el equipo quirúrgico para la determinación de una biopsia temprana será crucial para mejorar el tiempo de diagnóstico.

### **Perspectiva**

La prevalencia de pancitopenia en nuestro medio es cada vez mayor, la alza de enfermedades infecciosas como el VIH obliga a realizar investigaciones respecto a la etiología infecciosa que se desencadena en este grupo de pacientes, determinando así tratamientos terapéuticos eficaces que mejoren la calidad de vida de los pacientes.

## Gráficas

Gráfica 1: Sexo y pancitopenia

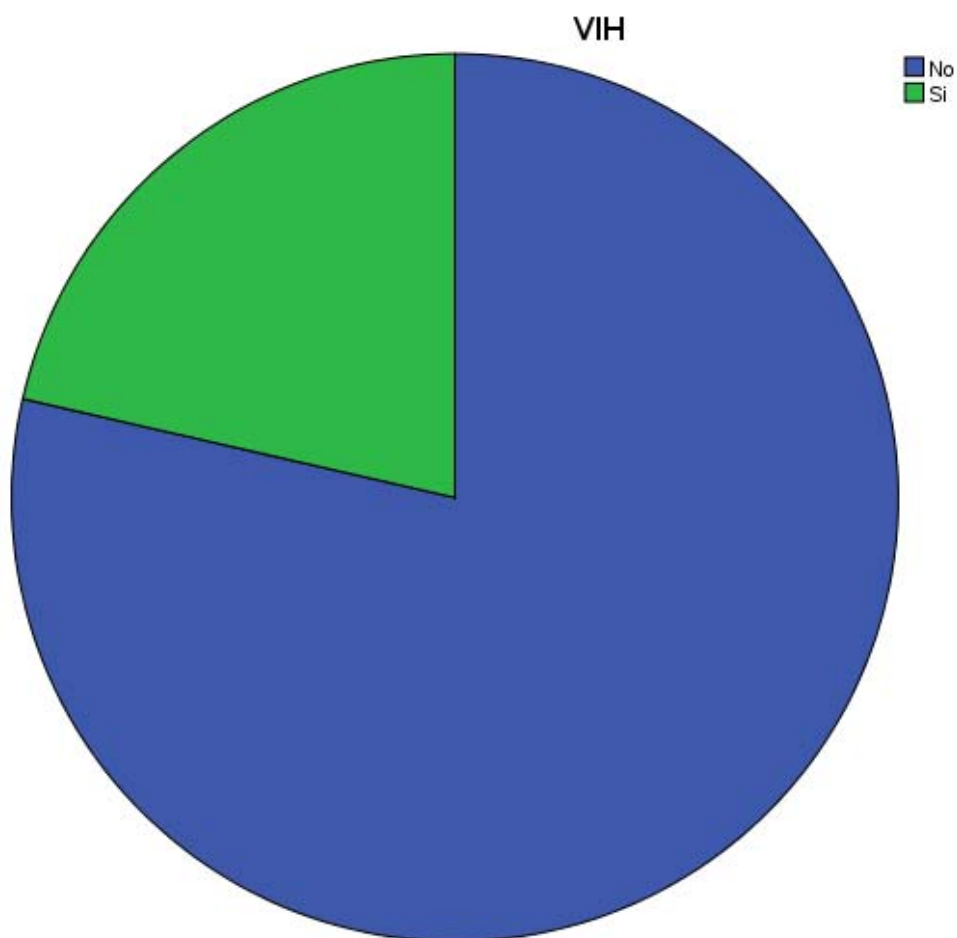


En esta gráfica pastel se muestra que el 50% del total de pacientes con pancitopenia (28 personas) correspondió a sexo femenino y 50% a sexo masculino

Tabla 1. Sexo y pancitopenia

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Mujer	28	50.0	50.0	50.0
Hombre	28	50.0	50.0	100.0
Total	56	100.0	100.0	

**Gráfica 2 VIH y pancitopenia**

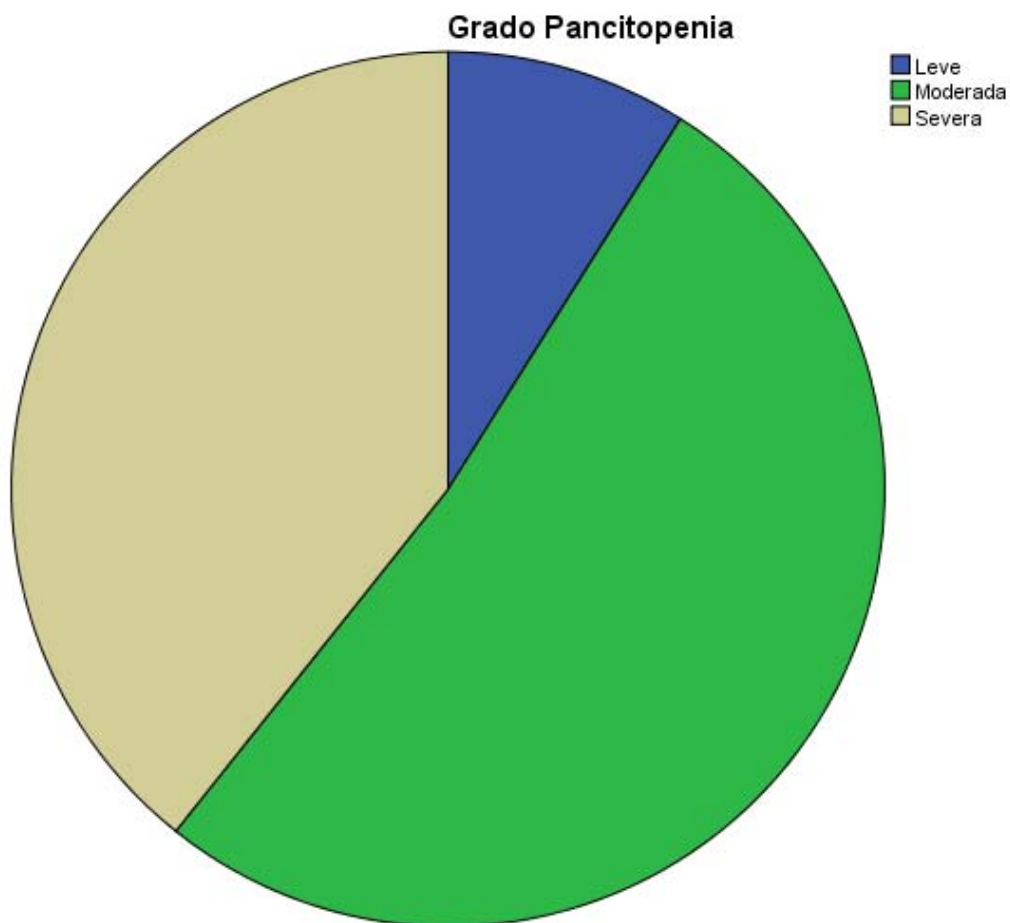


En esta gráfica pastel se denota que el 21% de los pacientes correspondiente a 12 personas tuvieron el diagnóstico de VIH, todos con CD4 menor a 100.

**Tabla 2. Prevalencia de VIH y pancitopenia**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	44	78.6	78.6	78.6
	Si	12	21.4	21.4	100.0
	Total	56	100.0	100.0	

**Gráfica 3 Grado de Pancitopenia**

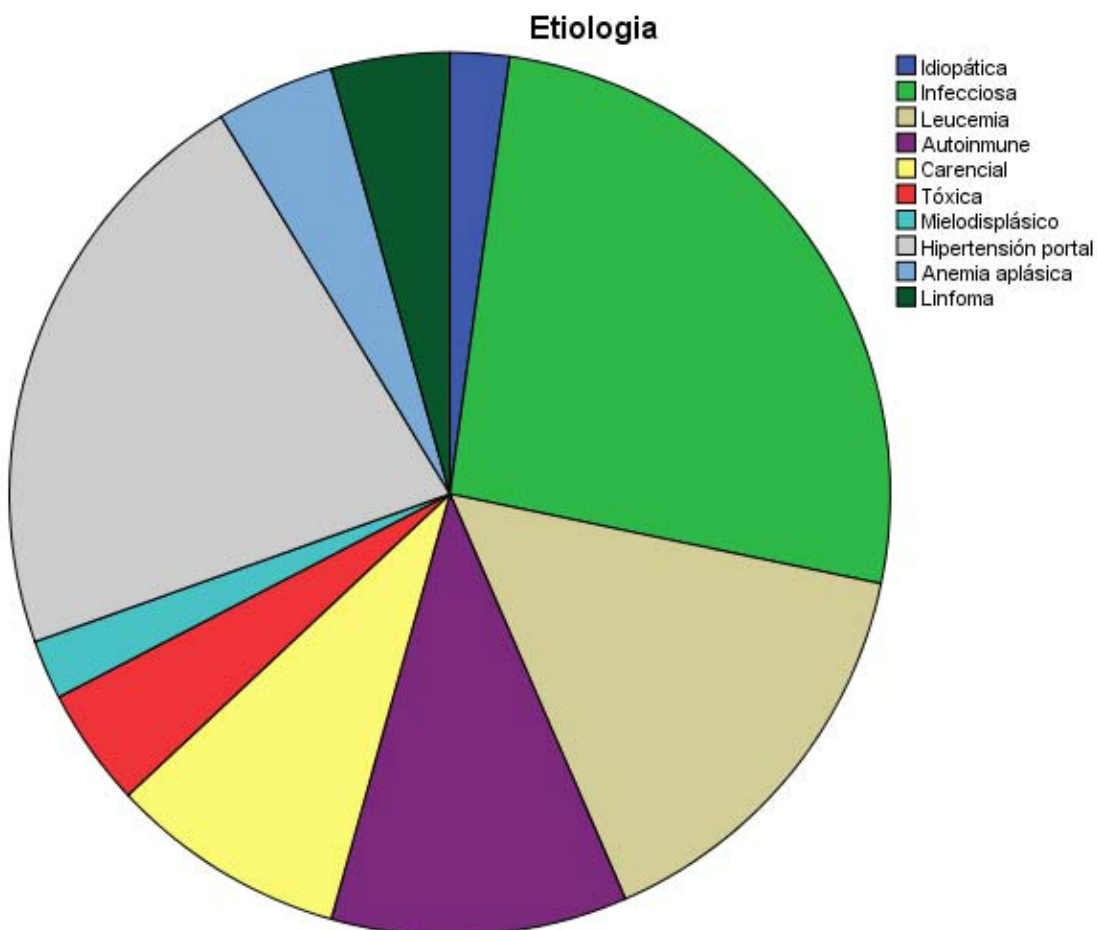


En esta gráfica de pastel se muestra que el 9% de los pacientes cursaron con pancitopenia leve, 52% con pancitopenia moderada y 39% con pancitopenia severa.

**Tabla 3. Tabla de Grado de Pancitopenia**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Leve	5	8.9	8.9	8.9
Moderada	29	51.8	51.8	60.7
Severa	22	39.3	39.3	100.0
Total	56	100.0	100.0	

**Gráfica 4. Etiología de pancitopenia**



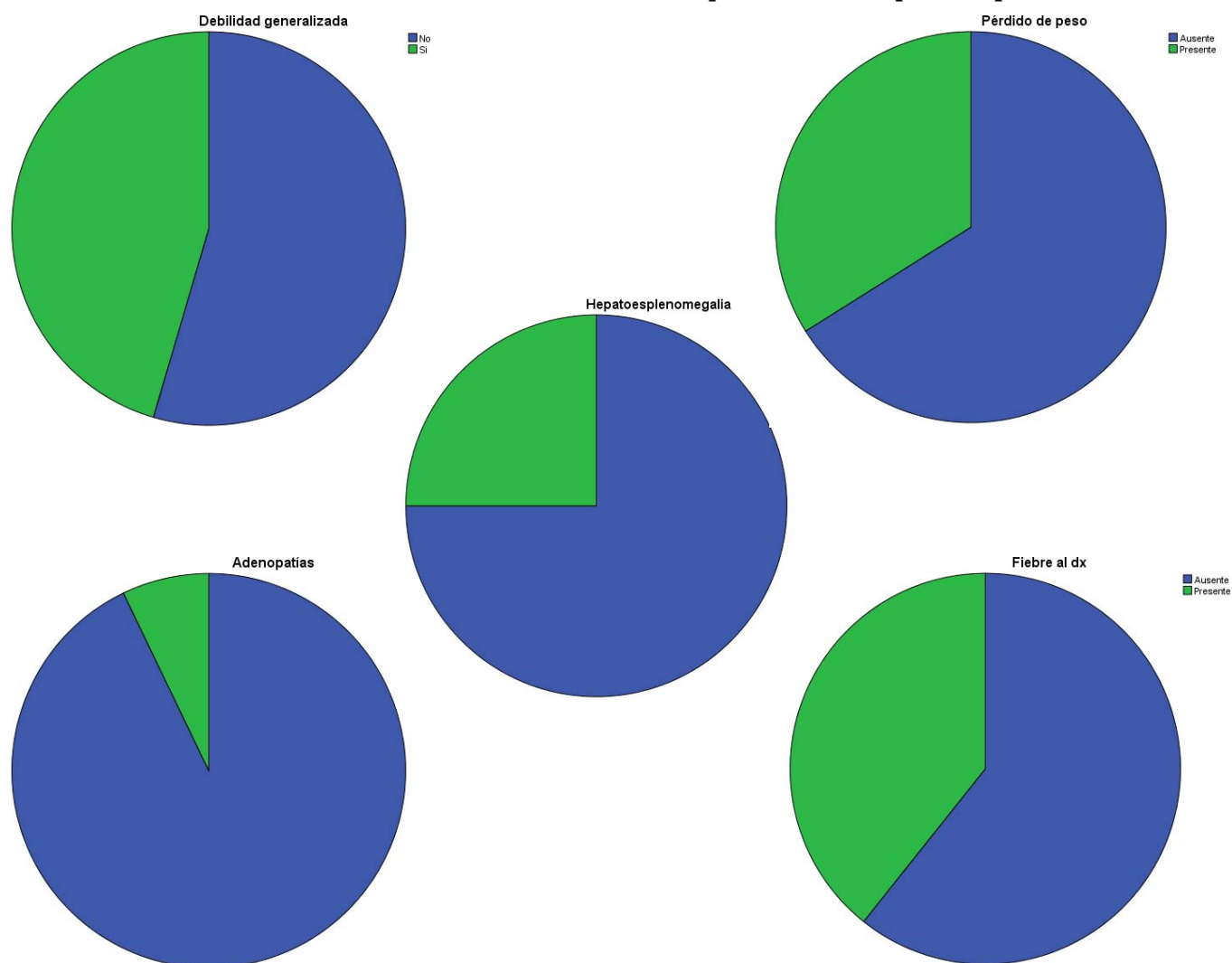
La gráfica de pastel muestra que las causas más prevalentes de pancitopenia fueron: infecciosa 21%, hipertensión portal 18% y leucemias 12%.

**Tabla 4. Etiología de pancitopenia**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Idiopática	1	1.8	2.2	2.2
Infeciosa	12	21.4	26.1	28.3
Leucemia	7	12.5	15.2	43.5
Autoinmune	5	8.9	10.9	54.3
Carenzial	4	7.1	8.7	63.0
Tóxica	2	3.6	4.3	67.4
Mielodisplásico	1	1.8	2.2	69.6

Hipertensión portal	10	17.9	21.7	91.3
Anemia aplásica	2	3.6	4.3	95.7
Linfoma	2	3.6	4.3	100.0
Total	46	82.1	100.0	
Perdidos Sistema	10	17.9		
Total	56	100.0		

**Gráfica 5 : Gráfica de síntomas más frecuentes en pacientes con pancitopenia**



En estas gráficas pastel se muestran las prevalencias de síntomas en pacientes con pancitopenia correspondiendo a la debilidad generalizada un 44%, fiebre 39% y pérdida de peso 33%

**Tabla 5. Síntomas más frecuentes e pancitopenia**

**Debilidad Generalizada**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido No	30	53.6	54.5	54.5
Si	25	44.6	45.5	100.0
Total	55	98.2	100.0	
Perdidos Sistema	1	1.8		
Total	56	100.0		

**Pérdida de peso**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Ausente	37	66.1	66.1	66.1
Presente	19	33.9	33.9	100.0
Total	56	100.0	100.0	

**Hemorragia**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido No	43	76.8	76.8	76.8
Si	13	23.2	23.2	100.0
Total	56	100.0	100.0	

**Adenopatías**

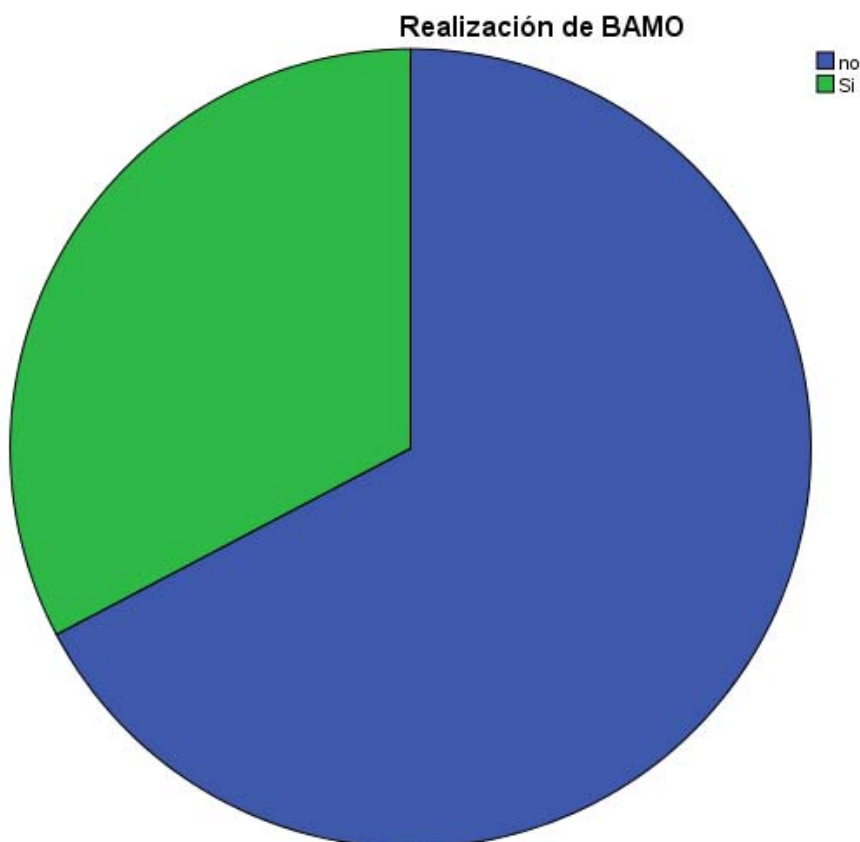
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido No	52	92.9	92.9	92.9
Si	4	7.1	7.1	100.0
Total	56	100.0	100.0	



### Fiebre al dx

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Ausente	34	60.7	60.7	60.7
Presente	22	39.3	39.3	100.0
Total	56	100.0	100.0	

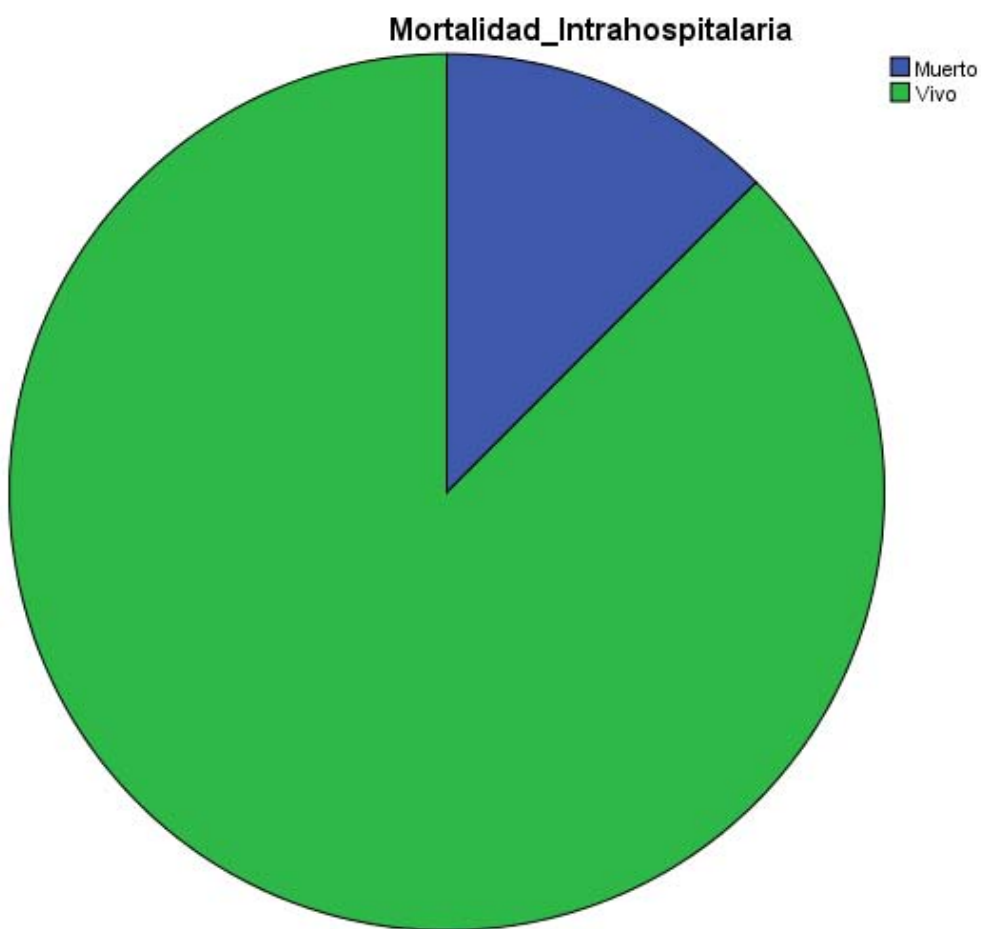
**Gráfica 6. Porcentaje de pacientes que se realizaron BAMO en el abordaje de pancitopenia**



**Tabla 6. Realización de biopsia por aspiración de médula ósea en pancitopenia**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido no	37	66.1	67.3	67.3
Si	18	32.1	32.7	100.0
Total	55	98.2	100.0	
Perdidos Sistema	1	1.8		
Total	56	100.0		

**Gráfica 7. Mortalidad Intrahospitalaria de pancitopenia.**



**Tabla 7. Mortalidad Intrahospitalaria de pancitopenia.**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Muerto	7	12.5	12.5	12.5
Vivo	49	87.5	87.5	100.0
Total	56	100.0	100.0	

## BIBLIOGRAFÍA

---

- <sup>1</sup> . Manzoor F, et al. Pancytopenia: A clinio-hematological study. Medical Journal of Dr. D.Y. Patil University 2014; 7(1): 25-29
- <sup>2</sup> . Sitwat A, et al. Pancytopenia; study for clinical features and etiological pattern at tertiary care setting in Abbottabad. Professional Med J 2014; 21(1): 060-065.
- <sup>3</sup> . Memon S, Shaikh S, Akbar A. Etiological Spectrum of Pancytopenia Based in Bone Marrow Examination in Children. J Colleg of Physicians and Surgeons Pakistan 2008; 18(3):163-167
- <sup>4</sup> . Khodke K, et al. Bone Marrow Examination in Cases of Pancytopenia. Journal Indian Academy of Clinical Medicine 2001; 2(2): 55-59
- <sup>5</sup> . Savage DG, et al. Pancytopenia in Zimbabwe. Am J Med Sci 1999; 317: 22-32
- <sup>6</sup> . Devitt K A, et al. New Onset pancytopenia in adults: a review of underlying pathologies and their associated clinical and laboratory findings. Leukemia & Lymphoma 2014; 55(5):1099-1105.
- <sup>7</sup> . Weinzierl E, Arber D. Bone Marrow Evaluation in New Onset Pancytopenia. Human Pathology 2013; 44:1154-1164
- <sup>8</sup> . Giampietro P, at al. The need for more accurate and timely diagnosis in Fanconi anemia: a report from International Fanconi Anemia Registry. Pediatrics 1993; 91:1116-1120
- <sup>9</sup> . Zinsser F. Atrophia cutis reticularis cum pigmentatione, dystrophia unguim et leukoplakia oris. Ikonographia Dermatol (hyoto) 1910; 5: 210-223
- <sup>10</sup> . Dokal I. Dyskeratosis congénita in all its forms. Br J Haematol 2000; 110:768-779
- <sup>11</sup> . Boocock G, et al Mutations in SBDS are associated with Schwachmann-Diamond Syndrome Nat Genet 2003; 33: 97-101
- <sup>12</sup> . Ballmaier M, et al. c-Mpl mutations are the cause of congenital megakaryocytic thrombocytopenia. Blood 2001: 97:139-146
- <sup>13</sup> . Madrigal-Jiménez et al. Utilidad del estudio microscópico de médula ósea en pacientes con infección por VIH y pancitopenia. Gac Méd Mex 2006; 142(1): 14-17
- <sup>14</sup> . Kumar R, et al. Pancytopenia – a six year study. J Assoc Physicians India 2001; 49: 1078-1081.
- <sup>15</sup> . Kumar D, et al. Clinicohematologic analysis of pancitopenia: Study in a tertiary care center. Basic and Applied Pathology 2012; 5: 19-21
- <sup>16</sup> . Giampietro P, at al. The need for more accurate and timely diagnosis in Fanconi anemia: a report from International Fanconi Anemia Registry. Pediatrics 1993; 91:1116-1120

- 
- <sup>17</sup> . Zon LI, et al. Haematologic manifestations of the human immune deficiency virus (HIV). *Br J Haematol* 1987; 66: 251-256
- <sup>18</sup> . Devi PM, et al. Clinico-hematological profile of pancytopenia in Manipur, India. *J Kuwait Med Assoc* 2008; 40:221-224
- <sup>19</sup> . Brown KE, et al. Parvoviruses and bone marrow failure. *Stem Cells* 1996; 99: 1-8
- <sup>20</sup> . Parker Ch, et al. Bone Marrow Failure Syndromes: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009; 23: 333-346
- <sup>21</sup> . Mukhins GL, et al. Multilineage glycosylphosphatidylinositol anchor-deficient haematopoiesis in untreated aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2011; 115:476-482
- <sup>22</sup> . Kawaguchi T, et al. New insights into molecular pathogenesis of bone marrow failure in paroxysmal nocturnal Hemoglobinuria. *Int J Hematol* 2007; 86: 27-32
- <sup>23</sup> . Li Y, et al. Long term follow up of clonal evolutions in 802 aplastic anemia patients: a single center experience. *Ann Hematol* 2011; 90: 529-537
- <sup>24</sup> . Young NS. Acquired aplastic anemia. *Ann Intern Med* 2002; 136:534-546
- <sup>25</sup> . Loge JP. Aplastic anemia following exposure to benzene hexachloride (lindane) *JAMA* 1965; 193:110-114
- <sup>26</sup> . Weisdorf D, et al. Acute radiation injury: contingency planning for triage, supportive care and transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12:672-682
- <sup>27</sup> . Brunning RD, et al. Myelodysplastic syndromes/neoplasms: overview. In: Swerdlow S, et al. *WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4<sup>th</sup> ed. Lyon france: IARC Press; 2008.
- <sup>28</sup> . Orazi A. Histopathology in the diagnosis and classification of acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndromes, and myelodysplastic/myeloproliferative diseases. *Pathobiology* 2007; 74: 97-114.
- <sup>29</sup> . Halfdanarson TR; et al. Hematological manifestations of copper deficiency: a retrospective review. *Eur J Haematol* 2008; 80: 523-531
- <sup>30</sup> . Keeling DM, et al. Haematological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Blood Rev* 1993; 7: 199-207
- <sup>31</sup> . Neshet G, et al. Thrombotic microangiographic hemolytic anemia in systemic lupus erythatosus. *Sem Arthritis Rheum* 1994; 24: 165-172
- <sup>32</sup> . Nossent JC, et al. Prevalence and significance of haematological abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *QJ Med* 1991; 80: 605-612

- 
- <sup>33</sup> . Voulgarelis M, et al Bone marrow histological findings in systemic lupus erythematosus with hematologic abnormalities: a clinicopathological study. *Am J Hematol* 2006; 81:590-597
- <sup>34</sup> . Deane S, et al. Macrophage activation syndrome in autoimmune disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 153: 109-120
- <sup>35</sup> . Jandl JH, et al. Increased splenic pooling and the pathogenesis of hypersplenism. *Am J Med Sci.* 1967; 253:383-398
- <sup>36</sup> . Hess CE. Approach to patients with lymphadenopathy and splenomegaly. In: Troup O Jr. *Fundamentals in clinical Hematology.* 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1987
- <sup>37</sup> . Benítez H. Síndromes de falla medular. *Gac Med Mex* 2002; 138(1): S19-S25.
- <sup>38</sup> . Fernández Avilés F, 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; 112: 641-645
- <sup>39</sup> . Nichols L, et al. Bone marrow examination for the diagnosis of mycobacterial and fungal infection in the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115: 1125-1132
- <sup>40</sup> . Jain A, et al. An etiological reappraisal of pancytopenia-largest series reported to date from a single tertiary care teaching hospital. *BMC Hematology* 2013; 13(10): 1-9
- <sup>41</sup> . Santra G, Das B. A cross-sectional study of the clinical profile and aetiological spectrum of pancytopenia in a tertiary care center. *Singapore Med J* 2010; 51(10):806-812
- <sup>42</sup> . Thakkar BB et al. A study of pancytopenia in adult patients more than 12 years of age in North Western Region of Saurashtra. *National J of Medical Research* 2013; 3(1): 48-52
- <sup>43</sup> . Kyeyune R, Saathoff E, Ezeamama A, Löscher T, Fawzi W, Guwatudde D. Prevalence and correlates of cytopenias in HIV-infected adults initiating highly active antiretroviral therapy in Uganda. *BMC Infectious Disease* 2014; 14:496-506
- <sup>44</sup> . Tilak V, et al. Pancytopenia – a clinicohematologic analysis of 77 cases. *Indian J Pathol microbial* 1999; 42: 399-404