

112406
3



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
"FEDERICO GÓMEZ"**

**ALTERACIONES HEMATOLOGICAS EN NIÑOS INFECTADOS
POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TITULO DE LA
ESPECIALIDAD EN**

HEMATOLOGIA PEDIATRICA

DR. JOSE LUIS VARGAS GONZALEZ

**TUTOR: DR. CARLOS AVILA FIGUEROA
ASESORES: DR. SANTOS ABEL BELLO GONZALEZ
DR. JOSE JUAN MORALES AGUIRRE
COAUTORES: DR. JOSE LUIS MARQUEZ VAZQUEZ
DR. JOSE R. ARVIZU BRAWN**



MÉXICO D. F.

SEPTIEMBRE 2001

296984



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. N.

[Signature]
DR. CARLOS RAFAEL AVILA FIGUEROA
TUTOR DE TESIS

[Signature]
DR. SANTOS ABEL BELLO GONZALEZ
ASESOR DE TESIS



[Signature]
DR. JOSÉ JUAN MORALES AGUIRRE
ASESOR DE TESIS

SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

2001

[Signature]
DR. JOSE LUIS MARQUEZ VAZQUEZ
COAUTOR

[Signature]
DR. JOSÉ R. ARVIZU BRAWN
COAUTOR

Agradezco:

A Dios por otorgarme la posibilidad de ayudar a mis semejantes.

A mis padres, siempre han sido mi guía y con su amor, ninguna meta es imposible de alcanzar.

A mi esposa, siempre me has apoyado en todos los proyectos que emprendo, sin ti nada de esto sería posible.

A mis hijos por ser cada día el motivo para tratar de ser mejor y darme una razón para continuar a pesar de las dificultades.

A mis abuelos por su amor incondicional.

A mis hermanos, que siempre han creído en mi, brindándome amor y aliento, convirtiéndose en una parte muy importante de mis logros.

A mis tíos Javier y Yolanda, que siempre han compartido conmigo todos los momentos importantes en mi vida.

A Claudia y Javier, más que primos siempre han sido como hermanos.

Al Dr. Abel Bello González por saber guiar con paciencia mis primeros pasos en la Hematología Pediátrica.

A los doctores José Luis Márquez Vázquez y José Arvizu Brawn, por ser un ejemplo a seguir: grandes maestros y excelentes amigos.

Al Dr. José Juan Morales Aguirre, por tu entusiasmo y apoyo, fue fundamental para desarrollar este proyecto.

A Mónica, una gran compañera y la mejor amiga, hiciste de la residencia un tiempo inolvidable.

A Itamar, por caminar conmigo paso a paso estos dos años.

A los niños de México, mis mejores maestros.

INDICE

1.	Portada	1
2.	Firmas	2
3.	Agradecimientos	3
4.	Marco Teórico	4
4	Alteraciones Hematológicas en los Niños Infectados por El Virus de la Inmunodeficiencia Humana	4
4.1	Requerimientos para la hematopoyesis normal	4
4.1.1	La célula tallo hematopoyética	4
4.1.2	Microambiente de la médula ósea	5
4.1.3	Factores de crecimiento hematopoyéticos	6
4.2	Alteraciones básicas de la hematopoyesis por VIH	7
4.2.1	Alteraciones de la UFC – GEMM	7
4.2.2	Microambiente medular y producción de factores de Crecimiento hematopoyético	7
4.3	Anemia en la infección por VIH	8
4.3.1	Incidencia	8
4.3.2	Etiología	9
4.3.3	Anemia por producción disminuida de eritrocitos	10
4.3.4	Anemia por destrucción incrementada de eritrocitos	11
4.3.5	Anemia por eritropoyesis ineficaz (deficiencia de Vitamina B ₁₂ y Folatos)	12
4.3.6	Consecuencias de la anemia en la infección por VIH	14
4.3.7	Uso de Eritropoyetina en los enfermos anémicos infectados Por VIH	15
4.3.8	Impacto de la terapia con EPO en la cantidad y calidad de vida	16
4.4	Neutropenia en la infección por VIH	17
4.4.1	Etiología de la neutropenia y disfunción de granulocitos en VIH	17
4.4.2	Factores de riesgo para presentar infecciones en los pacientes Neutropénicos con VIH	18
4.4.2	Uso de factores estimulantes de colonias en pacientes	

Neutropénicos con VIH	20
4.5 Trombocitopenia en la infección por VIH	22
4.5.1 Mecanismos de trombocitopenia en VIH	22
4.5.1.1 Destrucción de plaquetas incrementada	22
4.5.1.2 Disminución en la producción de plaquetas	23
4.5.1.3 Infección de los megacariocitos por VIH	24
4.5.2 Tratamiento para la PTA relacionada a VIH	25
4.5.2.1 Zidovudina	25
4.5.2.2 Otros agentes antirretrovirales	26
4.5.2.3 Interferón alfa	26
4.5.2.4 Altas dosis de inmunoglobulina intravenosa	27
4.5.2.5 Inmunoglobulina anti – Rh	27
4.5.2.6 Esplenectomía	28
4.5.2.7 Corticosteroides	29
5. Justificación	30
6. Objetivo	31
6.1 Objetivos específicos	31
7. Definición del problema	31
8. Material y métodos	32
8.1 Tipo de estudio	32
8.2 Periodo de estudio	32
8.3 Población objetivo o universo de trabajo	32
8.4 Criterios de inclusión	32
8.5 Criterios de exclusión	32
8.6 Definición operacional de las variables	33
8.7 Departamentos o servicios involucrados	36
8.8 Descripción general del estudio	36
8.9 Análisis estadístico	36
9. Resultados	37
9.1 Características generales	37
9.1.1 Valores hematológicos al ingreso	38
9.1.2 Alteraciones en los eritrocitos	39
9.1.3 Alteraciones en los leucocitos	39
9.1.4 Alteraciones en las plaquetas	41

9.2	Resultados del grupo sin tratamiento	42
9.2.1	Valores hematológicos al ingreso	43
9.2.2	Alteraciones en los eritrocitos	44
9.2.3	Alteraciones en los leucocitos	45
9.2.4	Alteraciones en las plaquetas	47
9.3	Resultados del grupo con monoterapia como tratamiento	48
9.3.1	Valores hematológicos al ingreso	49
9.3.2	Alteraciones en los eritrocitos	49
9.3.3	Alteraciones en los leucocitos	51
9.3.4	Alteraciones en las plaquetas	52
9.4	Resultados del grupo con doble esquema de tratamiento	53
9.4.1	Valores hematológicos al ingreso	53
9.4.2	Alteraciones en los eritrocitos	54
9.4.3	Alteraciones en los leucocitos	55
9.4.4	Alteraciones en las plaquetas	57
9.5	Resultados del grupo con triple esquema de tratamiento	58
9.5.1	Valores hematológicos al ingreso	58
9.5.2	Alteraciones en los eritrocitos	60
9.5.3	Alteraciones en los leucocitos	61
9.5.4	Alteraciones en las plaquetas	62
9.6	Resultados del grupo con cuadruple esquema de tratamiento	63
9.6.1	Valores hematológicos al ingreso	64
9.6.2	Alteraciones en los eritrocitos	65
9.6.3	Alteraciones en los leucocitos	66
9.6.4	Alteraciones en las plaquetas	68
9.7	Resultados del grupo con cinco fármacos como tratamiento	69
9.7.1	Valores hematológicos al ingreso	70
9.7.2	Alteraciones en los eritrocitos	71
9.7.3	Alteraciones en los leucocitos	72
9.7.4	Alteraciones en las plaquetas	73
10.	Análisis	74
11.	Conclusiones	80
12.	Referencias	88

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Diferenciación de la célula tallo hematopoyética	6
Tabla 2. Causas y mecanismos de la anemia en la infección por VIH	9
Tabla 3. Evaluación simplificada de la anemia en el paciente Infectado por VIH	13
Tabla 4. Fármacos relacionados con la mielosupresión en pacientes Infectados por VIH	18
Tabla 5. Uso de factores estimuladores en VIH	21
Tabla 6. Características de los 223 casos al ingreso	37
Tabla 7. Clasificación inmunológica de 167 casos al ingreso	38
Tabla 8. Valores hematológicos al ingreso	38
Tabla 9. Alteraciones de la serie roja al ingreso	38
Tabla 10. Neutrófilos al ingreso	40
Tabla 11. Eosinófilos al ingreso	40
Tabla 12. Linfocitos al ingreso	40
Tabla 13. Monocitos al ingreso	40
Tabla 14. Trombocitopenia al ingreso	41
Tabla 15. Concentrado de citopenias al ingreso	41
Tabla 16. Características de los 40 niños del grupo 1	42
Tabla 17. Clasificación inmunológica de 23 niños del grupo 1	43
Tabla 18. Valores hematológicos al ingreso del grupo 1	43
Tabla 19. Casos de anemia en el grupo 1	44
Tabla 20. Alteraciones eritrocitarias en el grupo 1	44
Tabla 21. Alteraciones en los neutrófilos en el grupo 1	45
Tabla 22. Alteraciones en los linfocitos en el grupo 1	46
Tabla 23. Alteraciones en los eosinófilos en el grupo 1	46
Tabla 24. Alteraciones en las plaquetas en el grupo 1	47
Tabla 25. Concentrado de las citopenias del grupo 1	48
Tabla 26. Características del grupo 2	48
Tabla 27. Clasificación inmunológica del grupo 2	49
Tabla 28. Valores hematológicos al ingreso del grupo 2	49

Tabla 29. Alteraciones en la hemoglobina del grupo 2	84
Tabla 30. Alteraciones eritrocitarias del grupo 2	50
Tabla 31. Evolución de la neutropenia en el grupo 2	84
Tabla 32. Alteraciones en los linfocitos en el grupo 2	84
Tabla 33. Alteraciones en los eosinófilos en el grupo 2	84
Tabla 34. Alteraciones en las plaquetas en el grupo 2	85
Tabla 35. Concentrado de las citopenias del grupo 2	53
Tabla 36. Características generales del grupo 3	54
Tabla 37. Clasificación inmunológica del grupo 3	54
Tabla 38. Valores hematológicos al ingreso del grupo 3	54
Tabla 39. Alteraciones en la hemoglobina del grupo 3	85
Tabla 40. Alteraciones eritrocitarias en el grupo 3	55
Tabla 41. Alteraciones en los neutrófilos en el grupo 3	85
Tabla 42. Alteraciones en los linfocitos en el grupo 3	85
Tabla 43. Alteraciones en los eosinófilos en el grupo 3	86
Tabla 44. Alteraciones en las plaquetas en el grupo 3	86
Tabla 45. Concentrado de las citopenias del grupo 3	57
Tabla 46. Características generales del grupo 4	58
Tabla 47. Clasificación inmunológica del grupo 4	59
Tabla 48. Valores hematológicos al ingreso del grupo 4	59
Tabla 49. Alteraciones en la hemoglobina del grupo 4	86
Tabla 50. Alteraciones eritrocitarias en el grupo 4	60
Tabla 51. Alteraciones en los neutrófilos en el grupo 4	86
Tabla 52. Alteraciones en los linfocitos en el grupo 4	87
Tabla 53. Alteraciones en los eosinófilos en el grupo 4	87
Tabla 54. Alteraciones en las plaquetas en el grupo 4	87
Tabla 55. Concentrado de las citopenias del grupo 4	63
Tabla 56. Características generales del grupo 5	64
Tabla 57. Clasificación inmunológica de los niños del grupo 5	64
Tabla 58. Valores hematológicos al ingreso del grupo 5	65
Tabla 59. Alteraciones en la hemoglobina en el grupo 5	66
Tabla 60. Alteraciones eritrocitarias en el grupo 5	66
Tabla 61. Alteraciones en los neutrófilos en el grupo 5	67
Tabla 62. Alteraciones en los linfocitos en el grupo 5	67

Tabla 63. Alteraciones en los eosinófilos en el grupo 5	68
Tabla 64. Alteraciones en las plaquetas en el grupo 5	69
Tabla 65. Concentrado de las citopenias del grupo 5	69
Tabla 66. Características generales del grupo 6	70
Tabla 67. Clasificación inmunológica del grupo 6	70
Tabla 68. Valores hematológicos al ingreso del grupo 6	71
Tabla 69. Alteraciones eritrocitarias en el grupo 6	71
Tabla 70. Alteraciones en la hemoglobina en el grupo 6	72
Tabla 71. Alteraciones en los neutrófilos en el grupo 6	71
Tabla 72. Alteraciones en los linfocitos en el grupo 6	73
Tabla 73. Alteraciones en las plaquetas en el grupo 6	73
Tabla 74. Concentrado de las citopenias del grupo 6	73

MARCO TEORICO

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS EN LOS NIÑOS INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

REQUERIMIENTOS PARA LA HEMATOPOYESIS NORMAL

LA CELULA TALLO HEMATOPOYETICA

El primer requerimiento para la hematopoyesis normal es la presencia de la célula tallo hematopoyética que tiene la capacidad de replicarse, dividirse y diferenciarse. Los primeros en describirla fueron Till y McCullough en 1957 cuando demostraron que había células capaces de regenerar la hematopoyesis en ratones que habían sido radiados letalmente. Esto se lograba realizando infusiones de médula ósea obtenida de ratones genéticamente idénticos. Observaron que semanas después de haber sido radiados, el bazo de dichos ratones mostraba "colonias" de células hematopoyéticas, algunas de las cuales contenían precursores eritropoyéticos, otras contenían precursores mieloides, monocitos o megacariocitos y algunas tenían mezclas de las anteriores.⁶¹ Esta célula tallo es capaz de producir linfocitos y células hematopoyéticas y se ha llamado célula tallo linfohematopoyética, de esta se deriva las células progenitoras linfoides y la unidad formadora de colonias de granulocitos, eritrocitos, monocitos y megacariocitos (UFC – GEMM). Esta célula no se encuentra solamente en la médula ósea, sino también en órganos que participan en la hematopoyesis en el embrión (bazo, hígado y sangre periférica), sin embargo no participa en la hematopoyesis en el niño y el adulto

a menos que existan situaciones de estrés significativo para la hematopoyesis. La mayoría de las UFC-GEMM en la médula ósea se encuentran en la fase G₀ del ciclo celular y solamente 5% se encuentran en fase de división, sin embargo esto es suficiente para mantener las poblaciones hematopoyéticas en rangos normales. Morfológicamente no se pueden distinguir estas células ya que tienen apariencia similar a los linfocitos pequeños, sin embargo se han identificado por marcadores de superficie específicos como el CD 34+.⁶²

Conforme la UFC-GEMM se diferencia a células progenitoras de las diferentes líneas celulares, disminuye su capacidad de auto renovación y limita su capacidad de diferenciarse en varios tipos de células (Figura 1). La diferenciación esta determinada por el microambiente en el cual se desarrolle la UFC-GEMM, ya que si esta se encuentra influenciada por el factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos (FEC-GM), la célula eventualmente se diferenciará en la unidad formadora de colonias de granulocitos y monocitos (UFC-GM); si recibe estímulo de la eritropoyetina (EPO) se diferenciará en la unidad de formación blástica de eritrocitos (UFB-E) y luego en la unidad formadora de colonias de eritrocitos (UFC-E) y finalmente en normoblastos. En presencia de trombopoyetina se desarrolla la UFB-megacariocitos, seguida de la UFC-megacariocitos y finalmente en megacariocitos y plaquetas.⁶²

MICROAMBIENTE DE LA MEDULA OSEA

Además de la UFC-GEMM, la hematopoyesis normal requiere que el microambiente en la médula ósea sea adecuado. Este microambiente consiste en la presencia de linfocitos T, macrófagos, células endoteliales y fibroblastos. La importancia de estas células ha sido reconocida recientemente y ahora es claro que sin ellas no se podría llevar a cabo la hematopoyesis. Estas células son responsables de producir diversos factores estimuladores del crecimiento hematopoyético necesarios para la producción de todas las células sanguíneas. Los linfocitos T producen interleucina 3 (IL-3) y FEC-GM, las

cuales sirven como estimuladores en las fases tempranas de la hematopoyesis. Los macrófagos producen factor de necrosis tumoral (FNT) e interleucina 1 (IL-1), los que actúan sobre los fibroblastos y células endoteliales estimulándolos a producir FEC-G, FEC-M y FEC-GM.

FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYETICOS

La importancia de las células del microambiente medular es que estas son responsables de la producción de diversos factores de crecimiento hematopoyéticos (FEC-GM, FEC-G, FEC-M, IL-1, IL-3) que son necesarios para la proliferación, diferenciación y eventualmente la función de los granulocitos, monocitos, basófilos y eosinófilos maduros. EPO, producida por las células intersticiales del riñón tiene el mismo rol sobre los precursores eritroides y la trombopoyetina producida principalmente en el hígado, sirve como estímulo para la producción de plaquetas. Hay factores que actúan sobre los precursores tempranos de todas las líneas celulares estimulando el crecimiento y diferenciación iniciales, estos son la trombopoyetina, la IL-3, el FEC-GM y el factor estimulador de la célula tallo (ligando de *kit*).⁶⁵

Tabla 1. Diferenciación de la Célula Tallo

Célula Tallo Linfohematopoyética					
UFC – GEMM Célula Progenitora Hematopoyética				Células Progenitoras de Linfocitos	
UFB – E	UFC – GM		UFB – Meg	Células T	Células B
UFE – E	UFC - G	UFC – M	UFC – Meg		
Normoblastos	Granulocitos	Monocitos	Megacariocitos		
Eritrocitos	Neutrófilos, Eosinófilos, Basófilos	Macrófagos	Plaquetas		

ALTERACIONES BASICAS DE LA HEMATOPOYESIS POR VIH

ALTERACIONES DE LA UFC-GEMM

Durante algún tiempo existió la controversia si la UFC-GEMM podía ser infectada por el VIH. Los resultados en diversos estudios han sido controversiales, sin embargo se ha demostrado que esta célula expresa en su superficie los receptores necesarios para ser infectada por el VIH, los cuales son CD4+ y el correceptor CXCR-4 (fusina).^{66,68} Sin embargo se reconoce que la importancia de esta infección es menor ya que después de diversos estudios no se ha demostrado la infección a la UFC-GEMM en forma consistente.⁶⁸⁻⁷⁰

Mientras que la infección de la UFC-GEMM por el VIH permanece controversial, es evidente que numerosos defectos en el crecimiento de la célula progenitora ocurren en el contexto de la infección por VIH. Se ha demostrado que la interacción de la glicoproteína 160/120, disminuye el crecimiento de la UFC-E, UFC-GM, UFC-G y UFC-M.^{20,71} Se ha demostrado que la exposición de las células CD34+ al VIH puede inducir apoptosis en estas. también se ha demostrado que se detiene el crecimiento de las UFC por la alteración en el balance de citocinas en el microambiente medular, ya que existe una producción excesiva de FNT- α e IFN- γ por las células del estroma infectadas por VIH.^{2,71-73}

MICROAMBIENTE MEDULAR Y PRODUCCIÓN DE FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYETICO

Es claro que las células que forman el microambiente medular son infectadas por VIH, incluyendo los linfocitos T, fibroblastos, células endoteliales

y macrófagos.^{2,71-73} Estas células infectadas por VIH producen cantidades disminuidas de IL-3 y FEC-G lo que tiene como consecuencia que no se pueda realizar en forma adecuada la hematopoyesis. Adicionalmente se ha demostrado que la respuesta a la EPO en pacientes anémicos se encuentra disminuida.⁴

ANEMIA EN LA INFECCIÓN POR VIH

INCIDENCIA

La anemia ocurre frecuentemente en los enfermos infectados por VIH, detectándose en aproximadamente 10 a 20% al momento de la presentación inicial y diagnosticándose en aproximadamente 70 a 80% de los enfermos en el curso de la enfermedad.¹⁻³ El mayor estudio que se ha realizado para tratar de precisar la incidencia de la anemia en las personas infectadas por VIH fue realizado por Sullivan y colaboradores (Multistate Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Surveillance Project) donde se analizan los datos obtenidos de 32,867 enfermos que recibieron tratamiento en hospitales y clínicas para enfermos con VIH en nueve ciudades de Estado Unidos entre 1990 y 1996, recibiendo apoyo del Centro para el Control de Enfermedades (CDC).³ En este estudio se define a la anemia como un nivel de hemoglobina menor a 10g/dl, encontrándose en los resultados que la incidencia de anemia era de 37% en los enfermos con SIDA clínico, 12% en los enfermos con SIDA inmunológico (definido como una cuenta de CD4+ <200 células/ml) y solamente 3% de las personas infectadas por VIH la presentaban. Estos datos confirman la alta incidencia de la anemia entre los adultos infectados por VIH.

ETIOLOGÍA

Las causas de la anemia en las personas infectadas por VIH son numerosas y se resumen en la tabla 2.

TABLA 2. Causas y Mecanismos de la Anemia en la Infección por VIH

MECANISMO DE LA ANEMIA	CAUSA DE LA ANEMIA
Producción disminuida de eritrocitos	Neoplasias infiltrando la médula ósea Linfoma Sarcoma de Kaposi Otros
	Infección <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium avium intracellulare</i> <i>Mycobacterium avium complex</i> Citomegalovirus Parvovirus B ₁₉ Infecciones por Hongos
	Fármacos
	VIH Crecimiento anormal de BFU-E Anemia de las enfermedades crónicas Producción y/o respuesta anormal a la EPO
	Anemia por deficiencia de hierro secundaria A pérdidas crónicas
Producción ineficaz	Deficiencia de ácido fólico Dieta Patología yeyuno: malabsorción
	Deficiencia de B ₁₂ Malabsorción en ileon Patología gástrica con producción deficiente De factor intrínseco
Destrucción incrementada de eritrocitos	Anemia hemolítica autoinmune
	Síndrome Hemofagocítico
	Púrpura trombocitopénica trombótica
	Coagulación intravascular diseminada
	Fármacos Sulfonamidas, Dapsona
Fármacos oxidantes en presencia de Deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa	

ANEMIA POR PRODUCCIÓN DISMINUIDA DE ERITROCITOS

La producción insuficiente de eritrocitos puede resultar de factores que suprimen la UFC-GEMM como son las citocinas inflamatorias o el mismo virus del VIH.¹⁻² Adicionalmente se ha descrito una producción disminuida de eritropoyetina (EPO) documentada en enfermos anémicos con infección por VIH, la cual es similar a la que se observa en otros estados de infección o inflamación crónica.⁴

La infiltración de la médula ósea por tumores como el linfoma,⁵ o procesos infecciosos como el *complejo de Mycobacterium avium (MAC)*, puede estar asociado a eritropoyesis disminuida. También MAC puede estar asociado a la supresión de la médula ósea por la producción aumentada de citocinas inflamatorias. Cuando se presenta infiltración neoplásica o infecciones del tubo digestivo, pueden asociarse a sangrados crónicos que eventualmente causarán anemia por deficiencia de hierro.

Una causa importante en las anemias hipoproliferativas en los enfermos con infección por VIH es el uso de múltiples medicamentos, muchos de los cuales pueden producir eritropoyesis deficiente por supresión de la médula ósea. La zidovudina se ha demostrado consistentemente su asociación con macrocitosis (VCM>100fl) y se ha usado esto como una indicación de que el enfermo tiene apego al tratamiento.⁶ La presencia de enfermos dependientes de transfusión de concentrados eritrocitarios por anemia arregenerativa, es de aproximadamente 30% asociado al uso de AZT en dosis de 600 mg/día cuando estos tienen SIDA, sin embargo esta se desarrolla solamente en 1% de los enfermos asintomáticos infectados con VIH que reciben AZT a la misma dosis.⁷

Otra causa infecciosa de anemia hipoproliferativa en estos enfermos es la infección por Parvovirus B19 (PVB19), resultando en la infección específica

del pronormoblasto.^{8,9} Durante la infección por el PVB19 se puede observar pancitopenia periférica, sin embargo la alteración característica de este es la aplasia pura de serie roja. La infección por PVB19 es común durante la infancia siendo este el agente causal de la "quinta enfermedad", uno de los exantemas de la infancia mas frecuente. La exposición a este virus causa una respuesta de anticuerpos que proporciona inmunidad contra infecciones subsecuentes. Aproximadamente 85% de los adultos tienen conversión serológica, sin embargo la seroprevalencia de estos anticuerpos en los enfermos infectados por VIH es solamente del 64%, lo que sugiere que estos enfermos tienen una respuesta inmune ineficaz contra nuevas infecciones. El diagnóstico se establece con el cuadro clínico de anemia arregenerativa y los hallazgos en médula ósea donde se encuentran pronormoblastos gigantes, con cromatina basofílica en grumos y citoplasma claro con vacuolas y se puede confirmar mediante hibridación in situ usando secuencias específicas para PVB19. El tratamiento consiste en el uso de Inmunoglobulina intravenosa (IgIV) la cual contiene anticuerpos del plasma de los donadores que se han expuesto al parvovirus. Se pueden presentar casos de recaídas que requieran el retratamiento de los enfermos.

ANEMIA POR DESTRUCCIÓN INCREMENTADA DE ERITROCITOS

La destrucción acelerada de eritrocitos se puede presentar en forma de crisis en los enfermos que son portadores de deficiencias enzimáticas (por ejemplo de Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa) y se exponen a fármacos oxidantes utilizados en tratamiento del VIH. En este caso encontraremos la presencia de cuerpos de Heinz en sangre periférica. Se puede presentar también como anemia hemolítica microangiopática en los niños que desarrollan coagulación intravascular diseminada, síndrome hemolítico urémico o púrpura trombocitopénica trombótica;¹⁰ en estos casos se observa en el frotis de sangre

periférica la presencia de células fragmentadas o esquistocitos, así como trombocitopenia.

Se ha asociado con la infección por VIH la presencia del síndrome hemofagocítico. Otra causa en el incremento de la destrucción de eritrocitos es la presencia de autoanticuerpos, resultando en una anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva, disminuyendo la supervivencia eritrocitaria. Es interesante hacer notar que la frecuencia en que se presenta en los enfermos infectados con VIH una prueba de Coombs positiva es alta, reportándose entre el 19 y 77% de los casos, sin embargo la incidencia de hemólisis es significativamente baja. Cuando esto se presenta, el anticuerpo anti-i y el anti-U se encuentran en 64% y 32% de los casos respectivamente.¹¹⁻¹³ La prueba de Coombs positiva se encuentra frecuentemente en otras enfermedades que cursan con hipergammaglobulinemia, indicando que su presencia en los enfermos con infección por VIH puede ser solamente secundaria a la presencia de la hipergammaglobulinemia policlonal que se ha observado en el contexto de la infección por VIH.¹⁴

ANEMIA POR ERITROPOYESIS INEFICAZ (DEFICIENCIA DE VITAMINA B₁₂ Y FOLATOS)

El ácido fólico se absorbe en el yeyuno y es responsable de la transferencia de una molécula de carbón requerida para la síntesis del DNA. La deficiencia de ácido fólico produce anemia megaloblástica, con eritrocitos macrocíticos en sangre periférica, neutrófilos hipersegmentados y en casos graves la presencia de pancitopenia periférica. Debido a que las reservas tisulares de ácido fólico son pequeñas, la deficiencia de este en la dieta por periodos relativamente cortos de tiempo (6 -7 meses) pueden desarrollar anemia. Entre las causas que ocasionan deficiencia de folatos entre los enfermos infectados por VIH se encuentran la falta de aporte por la dieta (esta

puede ser deficiente en cantidad o calidad), o cursar con alteraciones en el yeyuno que limiten la absorción en forma suficiente de ácido fólico.

Tabla 3. Evaluación simplificada de la anemia en el paciente infectado por VIH

Anemia Determinar según tablas de Hemoglobina para edad y sexo	Cuenta de Reticulocitos Baja (<2%)	Bilirrubina Indirecta Normal o Baja	VCM bajo	Anemia por deficiencia de Hierro Anemia por sangrado crónico Anemia de la enfermedad crónica
			VCM normal	Anemia de enfermedad crónica Anemia por VIH Anemia por Fármacos Infiltración tumoral a médula ósea Infección a médula ósea
			VCM alto	AZT, ddl, 3TC, ddC Quimioterapia anticancer Ganciclovir
		Bilirrubina Indirecta Elevada	VCM alto	Deficiencia de Folatos Deficiencia de Vitamina B ₁₂
	Cuenta de Reticulocitos Alta (>2%)	Bilirrubina Indirecta Normal o Baja		Respuesta al tratamiento con Hierro, Folatos o Vitamina B ₁₂ Hemorragia Aguda
		Bilirrubina Indirecta Elevada		Anemia Hemolítica Autoinmune (Coombs positivo) Def. G-6-PDH + fármaco oxidante
			Células Fragmentadas y Trombocitopenia	Coagulación intravascular diseminada Síndrome hemolítico urémico púrpura Trombocitopénica Trombótica

La eritropoyesis ineficaz acompañada de pancitopenia periférica, hiperbilirrubinemia y reticulocitopenia se observa también en la deficiencia de vitamina B₁₂. La absorción de esta, requiere la producción de factor intrínseco por las células parietales en el estomago con la subsecuente absorción del complejo factor intrínseco – B₁₂ en el ileon. Por lo tanto, la deficiente absorción de esta vitamina puede ser ocasionada por trastornos en el estómago (aclorhidria), por la producción de anticuerpos contra el factor intrínseco (anemia perniciosa que es rara en pediatría) o por alteraciones intestinales que afecten el ileon y limiten su absorción (enfermedad de Crohn). La deficiencia en la dieta de vitamina B₁₂ aislada es poco probable que cause trastornos en la hematopoyesis, sin embargo los enfermos infectados por VIH son propensos a tener malabsorción de esta vitamina debido a la gran cantidad de infecciones que presentan y otras alteraciones que afectan el intestino. Se ha demostrado que una tercera parte de los enfermos con VIH tienen un balance negativo de B₁₂ secundaria a absorción deficiente de la vitamina.¹⁵ El diagnóstico de esta deficiencia se realiza dosificando los niveles séricos de vitamina B₁₂, mientras que el balance negativo de esta vitamina se demuestra documentando niveles séricos bajos de B₁₂ en pacientes que reciben transcobalamina II.¹⁶ La administración mensual de B₁₂ paraenteral es suficiente para corregir la deficiencia y las alteraciones hematológicas. Debido a que la deficiencia de esta vitamina ocasiona también disfunción neurológica (degeneración subaguda combinada del tallo) con disfunción motora, sensorial y cortical, la posibilidad de esta deficiencia debe ser considerada en aquellos pacientes con VIH que se presenten con alteraciones neurológicas.

CONSECUENCIAS DE LA ANEMIA EN LA INFECCIÓN POR VIH.

Las consecuencias de la anemia en los enfermos infectados por VIH se ha demostrado en el estudio Multisate Spectrum of VIH Disease Surveillance Project, en el cual se analizaron mas de 32,000 casos de personas infectadas.

En este estudio se definió anemia como una cifra de hemoglobina menor de 10g/dl. Aquí se estableció que los enfermos que cursan con anemia tienen un mayor riesgo de fallecer.^{3, 17} Se encontró que el riesgo relativo de muerte para los enfermos anémicos que comenzaban el estudio con cuenta de células CD4+ mayores de 200 células /ml era 148 veces mayor que para las personas que tenían la misma cuenta de CD4+ sin anemia, mientras que el riesgo de muerte incrementaba 58% para aquellos que ingresaban al estudio con cuentas de CD4+ menores de 200 células /ml y desarrollaban anemia. Es interesante que los enfermos que se recuperaban de la anemia disminuían su riesgo de muerte, sin importar cual fuera la etiología de la anemia, mientras que el riesgo de muerte se mantenía 170% mas alto en los enfermos que no se recuperaban de la anemia.

USO DE ERITPOYETINA EN ENFERMOS ANEMICOS INFECTADOS POR VIH

En el contexto de la infección por VIH es común encontrar una respuesta abolida a la EPO;^{17,21} la cual se ocasiona por defectos posteriores a la transcripción, demostrados al encontrar niveles de RNAm para EPO normales en los riñones. En situaciones habituales, el desarrollo de anemia se acompaña de una producción incrementada de EPO como mecanismo compensador. En la infección por VIH cuando se presenta anemia, también se ve abolida la respuesta compensadora en el aumento en la producción de EPO. Varios estudios han demostrado los beneficios que tiene el uso de la EPO en enfermos infectados por VIH con anemia, en los cuales la función medular se encuentra suprimida como resultado del VIH o de otros procesos infecciosos e inflamatorios crónicos.¹⁷⁻²⁰ La EPO también se ha demostrado que es efectiva en el tratamiento de la anemia inducida por zidovudina y otros fármacos, incluidos medicamentos utilizados en la quimioterapia contra el cáncer, que pueden causar supresión medular.²⁰ En los enfermos en los que se demuestran valores endógenos de EPO menores o iguales a 500 UI /L se

espera una buena respuesta al tratamiento con EPO, mientras que los que tienen valores mayores es probable que no respondan a la terapia. La EPO se administra subcutánea en dosis de 100 a 200 unidades / kilogramo de peso tres veces por semana hasta que remita la anemia y posteriormente se administra en forma semanal o quincenal para mantener los niveles de hemoglobina deseados. Esto tiene por consecuencia un incremento significativo en el hematocrito con disminución importante en el número de transfusiones de concentrados eritrocitarios que requiere el enfermo con un incremento significativo en su calidad de vida y también la corrección de la anemia se asocia como ya se mencionó a un incremento en la sobrevida.^{17,21} Los efectos secundarios del tratamiento son poco frecuentes, consistiendo principalmente en dolor local en el sitio de la aplicación, fiebre y exantemas. En los casos que se documentan niveles menores de 500 UI /L de EPO y no hay respuesta al tratamiento, se debe buscar deficiencia de hierro, B₁₂ o folatos que se encuentre enmascarada.

IMPACTO DE LA TERAPIA CON EPO EN LA CANTIDAD Y CALIDAD DE VIDA

Como se ha mencionado antes, Sullivan y colaboradores demostraron que la presencia de anemia en la infección con VIH se relacionaba con un incremento en el riesgo de muerte. Además de disminuir el riesgo de muerte al corregir la anemia, se incrementa la calidad de vida de los enfermos con VIH.^{19,74} Un estudio realizado por Glasby y colaboradores,⁷⁴ demuestra que la EPO administrada 3 veces por semana por 4 meses, mejora la calidad de vida en enfermos con cáncer. Otro estudio realizado por Demetri y colaboradores,¹⁹ en 2289 pacientes con anemia y cáncer demostró mejoría significativa en la calidad de vida directamente relacionado con el incremento en los niveles de hemoglobina asociados al uso de EPO 10.000UI administrada 3 veces por semana por 4 meses.

Abrams y colaboradores,⁷⁵ evaluaron el impacto de la EPO en la anemia y la calidad de vida en 221 pacientes con VIH en un estudio multicéntrico. Los enfermos tenían zidovudina como tratamiento (promedio 4200mg/semana) y todos tenían menos de 11 g/dl de hemoglobina al ingreso. Se observó un incremento promedio de 2.5 g/dl de hemoglobina y la calidad de vida mejoró significativamente cuando se empleaban cuestionarios para evaluarla, mejorando su actividad física, autosuficiencia, volviéndolos independientes de transfusiones y mejorando su percepción acerca de su salud.

NEUTROPENIA EN LA INFECCIÓN POR VIH.

ETIOLOGÍA DE LA NEUTROPENIA Y DISFUNCIÓN DE GRANULOCITOS EN VIH.

En lo enfermos portadores de VIH asintomáticos se reporta aproximadamente 10% de los casos con neutropenia, mientras que este porcentaje incrementa a 50% en los enfermos con SIDA.^{1,2,20} Como sucede en otras citopenias periféricas relacionadas con el VIH, diversas etiologías se encuentran involucradas ya sea como causa única o multifactorial.²² Por lo tanto, la disminución en desarrollo de la unidad formadora de colonias de granulocitos y monocitos (UFC-GM)²³ puede conducir a la producción disminuida de granulocitos y monocitos. Sustancias inhibitorias solubles producidas por las células infectadas por VIH se han demostrado *in vitro* como causantes de la supresión de la granulopoyesis.²⁴ En un estudio conducido por Mauss y colaboradores se demuestra la disminución en los niveles séricos de factor estimulador de colonias de granulocitos (FEC-G) en enfermos con VIH que cursan con episodios de neutropenia sin datos de infección (<1000 neutrófilos / μ L), indicando que la deficiencia específica de este factor de crecimiento, contribuye con la neutropenia que tienen los pacientes.²⁵ Finalmente otra causa importante de la neutropenia es la mielosupresión que

se presenta en forma secundaria al uso de medicamentos que se utilizan comúnmente en los enfermos infectados por VIH.

Además de los episodios de neutropenia que presentan, los enfermos con VIH pueden presentar alteraciones en la función de los neutrófilos y los monocitos, por ejemplo se ha descrito el procesamiento anormal de la porción Fc de los anticuerpos por parte de los macrófagos, mientras que se ha notado en los neutrófilos disminución en la opsonización y poder bactericida y antifúngico intracelular.²⁶

Tabla 4: Fármacos Relacionados con Mielosupresión en Pacientes con VIH.

Antirretrovirales	Zidovudina (AZT) Lamivudina (3TC) Didanosido (ddl) Dideoxicitidina (ddC) Stavudina (d4T)
Agentes Antivirales	Ganciclovir Foscarnet
Agentes Antifúngicos	Fluocitocina Anfotericina B
Agentes Anti- <i>Pneumocystis carinii</i>	Sulfonamidas Trimetroprim Pirimetamina Pentamidina
Agentes Antineoplásicos	Adriamicina Ciclofosfamida Metotrexate Paciltaxol Vinblastina Doxorrubicina liposomal Daunorrubicina liposomal
Modificadores de la Respuesta Inmune	Interferón- α

FACTORES DE RIESGO PARA PRESENTAR INFECCIONES EN LOS PACIENTES NEUTROPENICOS CON VIH

Se ha demostrado en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia en múltiples estudios que el riesgo para infecciones bacterianas se incrementa

cuando la cuenta absoluta de neutrófilos se encuentra por debajo de 1000 células / μ l e incrementa nuevamente cuando la cuenta de neutrófilos es menor de 500 células / μ l.²⁷ Varios estudios han demostrado la misma relación en los enfermos infectados por VIH. Moore y colaboradores encontraron que el riesgo de presentar una infección bacteriana incrementaba 2.3 veces en pacientes con VIH con menos de 1000 células / μ l e incrementaba 7.9 veces en aquellos pacientes con cuentas de neutrófilos menores a 500 células / μ l.²⁸ Cuentas menores de neutrófilos se asocian a un incremento en el riesgo de requerir hospitalización por infecciones graves en pacientes infectados por VIH como se demostró en un estudio realizado por Jacobson y colaboradores donde se revisaron 2047 pacientes con VIH. En el análisis multivariable, la gravedad y la duración de la neutropenia se encontraron que tenían significado estadístico para predecir la incidencia de hospitalización por infecciones bacterianas graves.²⁹

En un estudio reciente de 62 enfermos infectados con VIH con cuentas de neutrófilos menores de 1000 células / μ l, se observó que 24% desarrollaron complicaciones infecciosas, con mayor frecuencia en las primeras 24 horas de que iniciaron los episodios de neutropenia.³⁰ En el análisis multivariable, se encontraron tres factores que se asociaban en forma independiente a las complicaciones infecciosas, los cuales eran la presencia de accesos vasculares centrales, neutropenia en los 3 meses previos a la infección y un nadir mas bajo en la cuenta de neutrófilos (250 neutrófilos / μ l en los enfermos con infección contra 622 neutrófilos / μ l en los que no tenían infección).

En los casos de neutropenia que son secundarios al uso de medicamentos, se asocia como el mas frecuente a la zidovudina, seguido del trimetoprim – sulfametoxazol y ganciclovir; los eventos infecciosos son menos frecuentes en estos enfermos que los que se presentan en pacientes neutropénicos secundarios al uso de medicamentos usados en la quimioterapia contra el cáncer.³⁰

USO DE FACTORES ESTIMULADORES DE COLONIAS EN PACIENTES NEUTROPÉNICOS CON VIH.

Se ha demostrado que cuando se administra FEC-GM en pacientes neutropénicos con VIH, se observa como respuesta incremento en forma dosis dependiente en la cuenta de granulocitos, monocitos y eosinófilos.^{31,32} Sin embargo se ha relacionado la administración de este factor de crecimiento con el aumento en la replicación del VIH, específicamente de aquellos virus que tienen tropismo por monocitos / macrófagos. El uso del FEC-GM se asoció con un incremento en 200 veces en los niveles de p24 contra los valores basales cuando se utilizó para prevenir neutropenia asociada con la quimioterapia en pacientes con linfoma asociado a VIH.³³ Sin embargo, el FEC-GM también incrementa la absorción y la fosforilación de la zidovudina a su forma trifosfato activa, resultando en un mayor efecto antiviral. Por lo anterior se recomienda que la terapia antiviral se utilice en todos los enfermos recibiendo FEC-GM, ya que cuando se asocian estas terapias no se observa incremento en la carga viral de VIH.

El FEC-G también es un medicamento efectivo para incrementar la cuenta de granulocitos en pacientes neutropénicos con VIH en los cuales la neutropenia es resultado de la quimioterapia contra el cáncer, por medicamentos antirretrovirales o antibióticos.^{24,34} En un análisis retrospectivo de 152 pacientes neutropénicos con VIH, se administró a 71 pacientes FEC-G y 81 pacientes funcionaron como controles. Las características basales de ambos grupos eran similares e incluían una cuenta basal de CD4+ de 37 y 40 células / μ l respectivamente. En el análisis de variables múltiples, el uso de FEC-G se asoció con una disminución significativa en el riesgo de bacteriemia ($p = 0.02$), así como en la disminución en el riesgo de muerte.³⁵

Tabla 5: Uso de Factores Estimuladores en VIH

	EPO	FEC – G	FEC – GM
Indicación	Anemia secundaria a VIH; Anemia por infección o inflamación crónica; Anemia por uso de antirretrovirales, agentes antiinfecciosos o quimioterapia para cáncer	Neutropenia < 500 células / μ l secundario a la infección por VIH, quimioterapia para el cáncer, antibióticos y antivirales.	
Evaluación requerida para iniciar el tratamiento	Dosificación de Eritropoyetina Sérica menor de 500 UI/L Sin evidencia de otras causas de anemia	Ninguna	
Dosis inicial	100 μ g /kg subcutánea tres veces por semana	1 μ g/kg subcutánea cada 24 horas	5 μ g/kg subcutánea cada 24 horas
Dosis Subsecuentes	Ajustar dosis según sea necesario para mantener nivel deseado de hemoglobina	Ajustar dosis según sea necesario para mantener nivel deseado de neutrófilos	
Efectos secundarios	Dolor en el sitio de aplicación Fiebre	Incremento en DHL y Fosfatasa Alcalina, Dolor óseo	Síndrome similar a Gripe, Mialgias, Dolor óseo, Fatiga, Fiebre, Aumenta replicación de VIH

La recomendación para el uso de FEC-G es de una dosis inicial de 5 μ g/kg/día subcutáneos diarios, sin embargo evidencia reciente sugiere que dosis mucho menores (1 μ g/kg/día) pueden ser efectivas en enfermos infectados con VIH, por lo que estas dosis bajas son utilizadas hasta lograr cuentas de neutrófilos aceptables (> 1000 células / μ l). Posteriormente se disminuye la frecuencia de administración hasta dar una o dos dosis por semana como mantenimiento para tener la respuesta deseada.

No se ha demostrado *in vitro* o *in vivo* que el FEC-G incremente la replicación del virus. La toxicidad de estos factores es mínima, consistiendo

básicamente en dolor óseo. Aunque no se ha demostrado disminución en la mortalidad de los pacientes con VIH como consecuencia el uso de FEC-G o FEC-GM,³⁵ estos fármacos permiten que la administración de otros medicamentos necesarios en el tratamiento del VIH sea mas segura.^{32,35}

TROMBOCITOPENIA

La presencia de trombocitopenia es relativamente común en la presentación y el curso de la infección por VIH, presentándose como primer signo de la infección en el 10% de los casos y encontrándose durante el curso de la enfermedad en 40% de los casos.^{36,37} Sullivan y colaboradores recientemente evaluaron la incidencia de trombocitopenia (<50.000 plaquetas/ μ l) en un grupo de 30,214 pacientes infectados con VIH. La incidencia de trombocitopenia en un año fue de 8.7% en pacientes con SIDA clínico, 3.1% en pacientes con SIDA inmunológico (CD4+ < 200 células / μ l), y 1.7% en personas infectadas con VIH sin SIDA. Se asoció la presencia de trombocitopenia con SIDA clínico o inmunológico, uso de drogas intravenosas, historia de anemia o linfoma y raza afro-americana. Después de controlar cuidadosamente múltiples factores (SIDA, cuenta de CD4+, anemia, neutropenia, tratamiento antiviral, profilaxis contra *P. carinii*), la presencia de trombocitopenia se asoció en forma significativa con menor sobrevida (radio de riesgo = 1.7, intervalo de confianza 95% = 1.6 – 1.8).³⁷

MECANISMOS DE TROMBOCITOPENIA EN VIH

Destrucción de plaquetas incrementada

Como se demuestra en la púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI) "de novo", los enfermos con VIH y PTI tienen destrucción periférica de

plaquetas incrementada mediante fagocitosis por macrófagos esplénicos.³⁸ Sin embargo en los enfermos con VIH se han demostrado diversos mecanismos por los cuales ocurre a producción de anticuerpos antiplaquetarios, frecuentemente presentándose simultáneamente en el mismo enfermo. Por lo tanto la presencia de anticuerpos dirigidos contra las plaquetas, caracterizados inmunquímicamente como anti-glicoproteína IIb y / o IIIa (GP IIb/IIIa), se ha descrito en enfermos con VIH y trombocitopenia, indicando que el mecanismo de destrucción es similar al de la PTI. Se ha demostrado reactividad cruzada de los anticuerpos dirigidos contra la glicoproteína 160/120 del VIH y la GP IIb/IIIa.⁴⁰ Betaieb y colaboradores demostraron que podían eluir anticuerpos contra GP 160/120 de la superficie de plaquetas de pacientes con trombocitopenia relacionada a VIH y que estos anticuerpos compartían epitopes comunes con anticuerpos anti-GP IIb/IIIa. Por lo tanto parece razonable que la similitud molecular entre la GP 160/120 del VIH y la GP IIb/IIIa puede ser responsable de la destrucción incrementada de plaquetas en los enfermos con VIH y PTA.

Otro mecanismo que se ha demostrado en los niños con trombocitopenia y VIH es la adsorción de complejos inmunes contra VIH en los receptores Fc de las plaquetas, lo que proporciona una porción Fc "libre" para que posteriormente haya fagocitosis de la plaqueta por parte de los macrófagos.³⁹

Disminución en la producción de plaquetas

Estudios cinéticos de la producción y destrucción de plaquetas que se han realizado en pacientes con VIH han demostrado que la sobrevida de las plaquetas se encontraba significativamente disminuida en pacientes con PTA asociada a VIH, sin que hubiera diferencia significativa en enfermos que reciben zidovudina y el grupo que no recibe tratamiento. Es interesante notar que la sobrevida de las plaquetas se encontraba significativamente disminuida también en pacientes con VIH que no presentaban trombocitopenia. Asociado a este incremento en la destrucción de plaquetas, la producción promedio de

plaquetas se encontró significativamente disminuida en pacientes sin tratamiento los cuales demostraban incremento en la producción de plaquetas cuando se inicia el tratamiento con zidovudina. Por lo anterior es lógico pensar que la trombocitopenia en los niños con infección por VIH es multifactorial (por aumento de la destrucción y disminución en la producción) y que esto también sucede en enfermos que no cursan con trombocitopenia.³⁸

Infección de los megacariocitos por VIH

La causa de la producción disminuida de plaquetas en enfermos con VIH puede ser la infección directa del megacariocito por VIH. Inicialmente, Kouri y colaboradores demostraron que el megacariocito expresa en su superficie el receptor CD4 el cual es necesario para la unión del VIH-1,⁴¹ mientras que Zucker-Franklin y colaboradores demostraron que el VIH-1 puede ser internalizado por los megacariocitos humanos.⁴² Wang y colaboradores demostraron en el megacariocitos y plaquetas la presencia del correceptor, CXCR4.⁴³ Aun mas, utilizando técnicas de hibridación *in situ* se han demostrado transcritos de VIH en los megacariocitos de 5 de 10 pacientes infectados con VIH con PTA, indicando que los megacariocitos habían sido infectados en estos casos.⁴⁴ La expresión de RNA viral se detecto en los 10 pacientes utilizando también hibridación *in situ*. Cambios ultraestructurales específicos inducidos por VIH en los megacariocitos, se han demostrado en pacientes con PTA y VIH, estos consisten en vacuolización de la membrana de superficie.⁴⁶ La demostración de que la producción de plaquetas incrementa cuando se inicia el tratamiento con zidovudina ⁴⁶ reafirma la hipótesis de que un mecanismo importante en la disminución en la producción de plaquetas es la infección de los megacariocitos por VIH.

Recientemente, Harker y colaboradores demostraron que tres chimpancés infectados con VIH-1 que desarrollaron PTA asociado a la producción de anticuerpos anti-IIIa, incrementaron la producción de plaquetas y disminuyeron la producción de anticuerpos con el uso de factor estimulador de

megacariocitos humano pegilado, además de incrementar el número de megacariocitos en la medula ósea.⁴⁷ Estos cambios implican que los mecanismos por los que se produce la PTA en los simios infectados por VIH-1 incluye un incremento compensatorio insuficiente para la producción de plaquetas.

TRATAMIENTO PARA LA PTA RELACIONADA A VIH

Zidovudina

El grupo Suizo para el estudio del VIH fue el primero en demostrar la eficacia de la zidovudina en el tratamiento de la PTA relacionada a VIH.⁴⁶ Observaron 10 pacientes seropositivos con cuentas de plaquetas entre 20.000 y 100.000/ μ l, en los cuales se administró zidovudina 2 g/día por dos semanas, seguido de 6 semanas recibiendo 1 g/día y después 8 semanas recibiendo placebo. Los 10 pacientes mostraron incremento en la cuenta de plaquetas mientras se encontraban en tratamiento con zidovudina, con un incremento promedio de 56.000/ μ l (rango 53,200 – 107,000/ μ l), lo que contrasta con el tiempo que recibieron placebo los pacientes en donde no se observó incremento en la cuenta de plaquetas. El tiempo necesario para comenzar a ver la respuesta fue de 8 días y esta fue máxima en 30 días. Estos resultados han sido confirmados por otros autores posteriormente.^{48,49}

La dosis ideal de zidovudina como tratamiento de la PTA en VIH fue investigada por Landonio y colaboradores, los que compararon dosis de 0.5 g/día en 35 pacientes y 1 g/día en 36 pacientes.⁵⁰ La mayoría de los pacientes en ambos grupos eran usuarios de drogas intravenosas y tenían cuentas similares de plaquetas (\approx 23.000/ μ l) y cuenta de CD4+ (\approx 400 células/ μ l). En el grupo que recibió dosis bajas de zidovudina se observó respuesta en 57% de los casos con 11% mostrando respuesta completa, mientras que en el grupo

que recibió dosis altas, la respuesta fue de 72% con 39% mostrando respuesta completa. La diferencia se mantenía entre ambos grupos a los 6 meses de tratamiento, con un promedio de plaquetas de 56.000/ μ l en el grupo de dosis baja y 98,200/ μ l en el grupo de dosis alta.⁵⁰

Otros agentes antirretrovirales

Actualmente no se sabe mucho acerca de la eficacia de otros inhibidores de transcriptasa reversa o inhibidores de proteasa en el tratamiento de la PTA en VIH. Algunos reportes de casos sugieren la eficacia del didanosido tanto en adultos como en niños con PTA y VIH, aun en un paciente que había sido refractario al uso de zidovudina.⁵¹ Recientemente se han reportado 22 pacientes con VIH avanzado que han tenido incremento en su cuenta plaquetaria con el uso de indinavir.⁵² Por lo anterior se puede considerar apropiado utilizar otros antirretrovirales en pacientes con VIH y PTA, aunque la información completa no se encuentra disponible todavía.⁵¹

Interferón- α (IFN- α)

Se realizó un estudio prospectivo, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo donde se probaba IFN- α en dosis de 3 millones de unidades tres veces por semana subcutáneos, en 15 pacientes con VIH y PTA.⁵³ Se documentó incremento en la cuenta de plaquetas en 66% de los pacientes, siendo el promedio de 60.000/ μ l. El tiempo promedio de respuesta fue de 3 semanas. Cuando se dejó de administrar el IFN- α , las cuentas plaquetarias regresaron a su nivel basal en el transcurso de 3 meses, indicando la necesidad de mantener a los pacientes con este tratamiento durante largos periodos de tiempo. Tratando de explicar el mecanismo por el cual actúa el IFN- α , Vianelli y colaboradores demostraron un incremento en la sobrevida plaquetaria mientras que no tuvieron evidencia de que incrementara la producción de plaquetas.⁵⁴

Altas dosis de inmunoglobulina intravenosa

La IgIV en dosis de 1000 a 2000 mg/kg, se ha utilizado con éxito como tratamiento en la PTA “*de novo*” en niños y adultos, resultando en el incremento en la cuenta plaquetaria en 24 – 72 horas en la mayoría de los enfermos.⁵⁵ Bussel y Haimi trataron 22 pacientes con PTA y VIH con IgIV de 400 mg/kg durante 2 a 5 días dependiendo de la respuesta observada en la cuenta plaquetaria.⁵⁶ La cuenta promedio de plaquetas antes de iniciar con el tratamiento era de 22.000/ μ l, incrementando a 182.000/ μ l (rango de 10,000 – 404,000/ μ l) en 2 a 5 días. Solamente dos pacientes no respondieron, mientras que 77% experimentaron incremento en la cuenta plaquetaria mayor de 100.000/ μ l y 86% tuvieron un incremento de 50,000/ μ l. Sin embargo, cuando se dejó de administrar la IgIV, solo 25% de los enfermos mantuvieron su cuenta de plaquetas, el resto requirió nuevas administraciones de la IgIV cada 21 días. El mayor problema de este tratamiento aparentemente es el costo elevado que tiene, por lo que habitualmente se reserva su uso para pacientes con sangrado agudo o que requieren incrementar su cuenta de plaquetas durante una emergencia, por ejemplo, un procedimiento invasivo que no se puede diferir.

Inmunoglobulina Anti-Rh

El uso de inmunoglobulina anti-Rh en pacientes no esplenectomizados, Rh positivos con PTA y VIH representa otra modalidad terapéutica.⁵⁷ Dentro de los requisitos para que esta terapia sean efectivos se encuentra que el nivel de hemoglobina permita el descenso de 1 – 2 gramos de esta sin riesgo de que el paciente se descompense, que el enfermo sea Rh positivo y que no haya sido esplenectomizado, ya que este es el sitio donde preferentemente se van a fagocitar los eritrocitos que sean opsonizados por la inmunoglobulina. Oksenhendler y colaboradores trataron 14 enfermos con VIH y PTA empleando 25 mg/kg de inmunoglobulina anti-Rh, administrándolos en 30 minutos, intravenosos en dos días consecutivos.⁵⁸ Observaron que 9 de 11 pacientes

(83%) respondieron con incremento de la cuenta de plaquetas por arriba de 50.000/ μ l, con el inicio de respuesta observado a los 4 días de iniciar el tratamiento. La terapia de mantenimiento se administraba en dosis de 13 a 25 mg/kg cada 2 a 4 semanas, obteniendo respuestas mayores a 6 meses en 70% de los pacientes. En todos los pacientes ocurrió hemólisis subclínica con descenso en la cifra de hemoglobina de 0.4 a 2.2 g/dl. Gringeri y colaboradores corroboraron estos hallazgos y estudiaron la administración intramuscular de la inmunoglobulina, en su estudio los pacientes se autoadministraban el medicamentos en dosis de 6 a 13 mg/kg por semana, con esto se logró que 83% de los enfermos tuviera cuentas de plaquetas mayores de 50.000/ μ l y la respuesta se mantuvo en 85% de los enfermos. Por lo anterior aparentemente el uso de inmunoglobulina anti-Rh puede ser utilizada en forma segura y efectiva en pacientes infectados con VIH con PTA, con la ventaja de que el costo es aproximadamente un décimo del tratamiento con altas dosis de IgIV.^{57,58}

Esplenectomía

La esplenectomía ha mostrado ser útil en algunos casos de PTA refractaria al tratamiento con esteroides. Al inicio de la pandemia del VIH se reportaron casos anecdóticos donde se describía la rápida progresión del SIDA en enfermos postesplenectomizados y el procedimiento se abandonó por mucho tiempo. Recientemente, Oksenhendler y colaboradores reportaron su experiencia con pacientes infectados por VIH, con PTA que habían sido esplenectomizados.⁵⁹ Este procedimiento fue realizado en 68 pacientes, en promedio 13 meses después del diagnóstico de PTA relacionada a VIH. La cuenta inicial promedio de plaquetas antes de la esplenectomía era de 18.000/ μ l, incrementando a 223.000/ μ l posterior a la esplenectomía. La respuesta se observó en 92% de los enfermos con respuesta completa (> 100.000 plaquetas/ μ l) en 85%, se observó que 82% de los enfermos mantenía esta cuenta elevada de plaquetas por mas de 6 meses. Al comparar la

progresión del SIDA en los 68 pacientes esplenectomizados contra 117 enfermos a los que no se les realizó el procedimiento, no se encontró diferencia en su evolución, indicando que la esplenectomía no se asociaba a una progresión mas rápida en la enfermedad por VIH. Es importante hacer notar que 5.8% de los enfermos observados desarrollaron infecciones fulminantes: meningitis por *Streptococcus pneumoniae* en dos enfermos y sepsis por *Haemophilus influenzae* en uno. Por lo anterior es importante que los enfermos que van a ser sometidos a esplenectomía reciban inmunizaciones contra estas bacterias y se debe considerar que esta cirugía es mas segura en los enfermos que aún pueden desarrollar una respuesta adecuada con anticuerpos ante la inmunización. Kemeny y colaboradores tuvieron conclusiones similares.⁶⁰

Corticosteroides

El uso de esteroides continúa siendo el manejo de elección en los casos de PTA con dosis iniciales de 1 – 2 mg/kg/día, con los que se observa respuesta en el 80 – 90% de los casos. Resultados similares se han documentado en pacientes con PTA asociada a VIH, sin embargo, el efecto inmunosupresor de las altas dosis de esteroides han hecho que esta terapia no sea la ideal para los enfermos con VIH.

JUSTIFICACIÓN

Considerando la importancia que tiene la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana por su prevalencia cada vez mayor y teniendo en cuenta que las alteraciones hematológicas en el curso de esta enfermedad son frecuentes y diversas es importante conocer la frecuencia y el comportamiento de dichas alteraciones en la población pediátrica de nuestro país.

Los resultados de este estudio permitirán conocer la prevalencia, así como el efecto en el sistema hematológico de los diferentes tratamientos antivirales que se utilizan en los niños infectados por VIH.

En el Hospital Infantil de México se han manejado hasta el momento del estudio 228 casos de niños infectados por VIH. La información que se obtenga de este estudio nos permitirá establecer nuevas líneas de investigación en un futuro.

OBJETIVO

Describir la prevalencia y evolución de las diversas alteraciones hematológicas con las que cursan los niños infectados con VIH bajo diversos esquemas de tratamiento con antirretrovirales.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar la prevalencia de las alteraciones hematológicas que presentan los niños infectados con VIH.
- Observar las modificaciones que sufren estas alteraciones con el esquema de tratamiento recibido para la infección por VIH.

DEFINICION DEL PROBLEMA

¿Cuál es la prevalencia de las alteraciones hematológicas en los niños infectados por VIH?

¿Cuál es la evolución de las alteraciones hematológicas con los diferentes esquemas de tratamiento que se han utilizado hasta el momento?

MATERIAL Y METODO

TIPO DE ESTUDIO

Se trata de una cohorte histórica.

PERIODO DE ESTUDIO

El estudio se realizará con los niños que ingresaron en el periodo comprendido entre Enero de 1981 y Diciembre de 2000.

POBLACIÓN OBJETIVO O UNIVERSO DE TRABAJO

Todos los pacientes que ingresaron al Hospital Infantil de México con diagnóstico de infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana, los cuales reciben seguimiento en la Clínica de Inmunodeficiencias.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes de 1 mes hasta 18 años
- Ambos sexos
- Diagnóstico confirmado de infección por el VIH
- Manejo en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que no cuentan con biometría hemática en el expediente clínico

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

- **ANEMIA:** Se definió para fines del estudio como el nivel de la hemoglobina menor de 10 g/dL.
- **MACROCITOSIS:** Se definió como el volumen corpuscular medio mayor a 96 fL.
- **NORMOCITOSIS:** Se definió como el volumen corpuscular medio entre 80 y 96 fL
- **MICROCITOSIS:** Se definió como el volumen corpuscular medio menor a 80 fL
- **LEUCOPENIA:** Se definió como la cuenta total de leucocitos menor de 4500 células/ μ L.
- **NEUTROPENIA:** Se definió como la cuenta total de neutrófilos menor de 1500 células/ μ L y se clasificó en los siguientes cuatro grupos:
 - Neutropenia Leve: Determinación de neutrófilos totales entre 1000 y 1499 células/ μ L.
 - Neutropenia Moderada: Determinación de neutrófilos totales entre 500 y 999 células/ μ L.
 - Neutropenia Grave: Determinación de neutrófilos totales entre 100 y 499 células/ μ L.
 - Neutropenia Muy Grave: Determinación de neutrófilos totales menor de 100 células/ μ L.
- **LINFOPENIA:** Se definió como la cuenta total de linfocitos menor de 1500 células/ μ L.

- **MONOCITOSIS:** Se definió como la cuenta total de monocitos mayor o igual a 800 células/ μL .
- **EOSINOFILIA:** Se definió como la cuenta total de eosinófilos mayor de 500 células/ μL y se clasificó en tres grupos:
 - Eosinofilia leve: Cuenta total de eosinófilos entre 500 y 999 células/ μL .
 - Eosinofilia moderada: Cuenta total de eosinófilos entre 1000 y 4999 células/ μL .
 - Eosinofilia grave: Cuenta total de eosinófilos mayor de 5000 células/ μL .
- **TROMBOCITOPENIA:** Se definió como la cuenta de plaquetas menor de 150.000 / μL . Se clasificó en cuatro grupos:
 - Trombocitopenia leve: Cuenta de plaquetas entre 100.000 y 149.999 / μL .
 - Trombocitopenia moderada: Cuenta de plaquetas entre 50.000 y 99.999/ μL
 - Trombocitopenia grave: Cuenta de plaquetas entre 20.000 y 49.999/ μL
 - Trombocitopenia muy grave: Cuenta de plaquetas menor de 20.000/ μL
- **BICITOPENIA:** Determinación por debajo de los límites que se han señalado como normales para fines del estudio de dos líneas celulares (eritrocitos, neutrófilos o plaquetas) en una misma biometría hemática
- **PANCITOPENIA PERIFERICA:** Determinación por debajo de los límites que se han señalado como normales para fines del estudio en eritrocitos, neutrófilos y plaquetas en una misma biometría hemática.

- **GRUPOS DE TRATAMIENTO:** Se clasifica a los pacientes dependiendo del tratamiento que han recibido en seis grupos:

Grupo 1: Sin tratamiento

Grupo 2: Monoterapia AZT
ddl

Grupo 3: Doble esquema AZT-3TC
AZT-ddl
AZT-ddC
d4T-ddl,
d4T-Indinavir

Grupo 4: Triple esquema d4T-ddl-HU
d4T-ddl-Nelfinavir
d4T-ddl-Efaviren
AZT-3TC-Ritonavir
AZT-ddl-Ritonavir

Grupo 5: Cuádruple esquema d4T-ddl-Nelfinavir-Efaviren
d4T-3TC-ddl-Indinavir
d4T-3TC-Efaviren-Nelfinavir
d4T-ddl-Ritonavir-Saquinavir
d4T-3TC-Ritonavir-Saquinavir
AZT-ddl-Ritonavir-Saquinavir
AZT-3TC-Ritonavir-Saquinavir
AZT-3TC-Nelfinavir-Efaviren
ddl-Nelfinavir-Efaviren-HU

Grupo 6: Cinco fármacos ddl-d4T-Nelfinavir-Efaviren-HU
ddl-3TC-Nelfinavir-Saquinavir-HU
d4T-3TC-Nelfinavir-Saquinavir-HU
ddl-3TC-Ritonavir-Saquinavir-HU

DEPARTAMENTOS O SERVICIOS INVOLUCRADOS

Departamento de Epidemiología

Departamento de Hematología Pediátrica

Clínica de Inmunodeficiencias

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se analizaron los datos de una cohorte histórica de pacientes infectados por VIH a los cuales se les había dado seguimiento por un periodo de 20 años (Enero de 1981 a diciembre de 2000), se analizaron las biometrías hemáticas de todos los pacientes, evaluando el tipo de tratamiento antirretroviral que habían recibido. Se analizan las biometrías que se realizaban en los enfermos en forma trimestral, capturándolas en una base de datos, en donde se evalúan también la carga viral, la cuenta de CD4+ basales y el tipo de tratamiento antirretroviral recibido. También se capturan algunas variables universales como la edad del paciente al diagnóstico, el sexo, la edad de inicio de los síntomas, la edad de defunción.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realiza el análisis mediante medidas de tendencia central.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS GENERALES

El total de niños que se analizaron en este estudio fue 228, de los cuales 115 son hombres y 113 mujeres (relación 1:0.98). La edad promedio de ingreso fue de 44.2 meses (rango 1 – 202). El tiempo promedio de seguimiento fue de 23.9 meses (rango de 1 - 248 meses). La cuenta promedio de CD4+ fue de 593.6 células/ μ L (rango 1 – 7000), con porcentaje promedio de CD4+ de 22.0% (rango 1 – 71). La carga viral en promedio fue de 199,729 copias virales/ μ L (rango de 10 a 5,765,410) y el \log^{10} promedio fue de 4.65 (rango 1 – 6.764). El mecanismo de transmisión en los enfermos fue por vía vertical en 198 casos (86.8%), por transfusión en 26 casos (11.4%) y por vía sexual en 4 casos (1.7%). Durante el seguimiento de los niños se presentaron 54 defunciones.

Tabla 6. Características de los 223 casos al ingreso.

	Promedio	Rango	Mediana	Desviación Estándar
Edad de ingreso (meses)	44.2	1 – 202	29	43.8
Seguimiento (meses)	23.9	1 – 248	15	29.8
CD4+ (células / μ L)	593.6	1 – 7,000	327	852.4
% CD4+	22.0	1 – 71	13	78.77
Carga Viral (copias virales / μ L)	199,729	10 – 5,765,410	71,604	663,122
\log^{10}	4.65	1 – 6.76	4.84	0.92

En 167 casos se realizó la clasificación inmunológica de los pacientes y se encontró la siguiente distribución:

Tabla 7. Clasificación inmunológica de 167 casos al ingreso.

Categoría	No. Niños	%	Categoría	No. Niños	%	Categoría	No. Niños	%
A1	7	4.1%	A2	7	4.1%	A3	8	4.7%
B1	15	8.9%	B2	9	5.3%	B3	51	30.5%
C1	6	3.5%	C2	9	5.3%	C3	48	28.7%
N1	3	1.7%	N2	4	2.3%	N3	0	0%

VALORES HEMATOLÓGICOS AL INGRESO

Al ingreso los valores en la biometría hemática que mostraron los 228 niños que ingresaron al estudio, fueron los que se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 8. Valores hematológicos al ingreso

	Promedio	Rango	Mediana	Desviación Estándar
Hemoglobina (g/dl)	10.07	2.4 – 14	10	2.19
VCM (fL)	79.6	51 – 105	80	10.0
Leucocitos (/ μ L)	8,542	1,800 – 27,500	7,200	5,089
Neutrófilos (/ μ L)	3,930	100 – 23,000	3,200	2,916
Linfocitos (/ μ L)	3,703	116 – 19,180	2,600	3,305
Monocitos (/ μ L)	718	0 – 8,400	560	787
Eosinófilos (/ μ L)	140	0 – 1400	100	226
Plaquetas (/ μ L)	259,532	4,000 – 900,000	233,000	158,849

ALTERACIONES EN LOS ERITROCITOS

Al ingreso se encontraron 85 niños con anemia (37.2%), de estos casos, 36 tuvieron anemia microcítica (42.3%), 26 tuvieron anemia normocítica (30.5%), 2 tuvieron anemia macrocítica (2.5%) y 21 no contaban con índices eritrocitarios para clasificarlos (24.7%). De los 143 niños que no cursaron con anemia al ingreso, 7 tuvieron macrocitosis (4.8%), 64 presentaron índices eritrocitarios normales (44.7%), 48 niños tuvieron microcitosis (33.8%) y 24 no contaban con índices eritrocitarios para poder clasificarlos (16.7%). En total 57 defunciones, de los cuales 32 cursaron con anemia (56.1%) y 22 no tuvieron anemia (38.5%).

Tabla 9. Alteraciones en la serie roja al ingreso

	Con Anemia		Sin Anemia		Total	
	No. Niños	Porcentaje (%)	No. Niños	Porcentaje (%)	No. Niños	Porcentaje (%)
Macrocitosis	2	2.5	7	4.8	9	3.9
Normocitosis	26	30.5	64	44.7	90	39.4
Microcitosis	36	42.3	48	33.8	84	36.8
Sin índices	21	24.7	24	16.7	45	19.7
Total	85	100	145	100	228	100

ALTERACIONES EN LOS LEUCOCITOS

Al ingreso observamos que el valor promedio de leucocitos fue de 8542 leucocitos/ μ l (rango de 1800 – 27500). De los 228 niños, 40 tuvieron leucopenia (17.5%).

Tabla 10. Neutrófilos al ingreso

Neutrófilos /μl	Ingreso n=228	(%)
> 1500	203	89
1000 – 1499	11	4.8
500 – 999	11	4.8
100 – 499	2	0.8
< 100	1	0.4

Tabla 11. Eosinófilos al ingreso

Eosinófilos /μl	Ingreso n=228	(%)
< 500	216	94.8
500 – 1000	8	3.5
> 1000	4	1.7

Tabla 12. Linfocitos al ingreso

Linfocitos /μl	Ingreso n=228	Porcentaje (%)
>1500	176	77.2
<1500	52	22.8

Tabla 13. Monocitos al ingreso

Monocitos /μl	Ingreso n=228	Porcentaje (%)
>801	170	74.6
<800	58	25.4

En cuanto a los neutrófilos el promedio fue de 3930 neutrófilos/μl (rango de 100 a 23.000) y se presentan con neutropenia 25 niños (10.9%). Del total de casos de neutropenia, 11 casos tuvieron neutropenia leve, 11 casos se presentaron con neutropenia moderada, 2 casos con neutropenia grave y un caso tuvo neutropenia muy grave (< 100 neutrófilos totales).

En cuanto a los eosinófilos al ingreso, el valor promedio fue de 140 eosinófilos/μl (rango de 0 – 1400) y se presentaron 8 casos de eosinofilia leve (3.5%) y 4 casos de eosinofilia grave (1.7%).

El valor promedio de los linfocitos al ingreso fue de 3703 linfocitos/μl (rango de 116 - 19180) y se presentan 52 niños con linfopenia (22.8%).

Los monocitos al ingreso tuvieron el valor promedio de 718 células/μl (rango de 0 - 8400) y se presentaron 58 niños con monocitosis (25.4%).

ALTERACIONES EN LAS PLAQUETAS

En cuanto a las plaquetas al ingreso, el promedio fue de 259.532 plaquetas/ μ l (rango de 4.000 a 900.000). Se presentaron con trombocitopenia 42 pacientes (18.4%).

Tabla 14. Trombocitopenia al ingreso

Plaquetas / μ l	Ingreso n=228	Porcentaje (%)
>150.000	181	79.3
100.000 – 149.000	13	5.7
50.000 – 99.000	16	7.0
20.000 – 49.000	11	4.8
< 20.000	7	3.0

De todos los casos que se analizaron (228) encontramos que 110 presentaron por lo menos una citopenia (48.2%). Se presentaron en forma aislada 17 casos con trombocitopenia (7.4%), 49 casos de anemia (21%) y 3 casos de neutropenia (1.3%). Con bicitopenia se encontraron 29 casos de anemia con trombocitopenia (12.7%), 6 casos de anemia con neutropenia (2.6%) y 3 casos de neutropenia con trombocitopenia (1.3%). En 3 casos se encontró pancitopenia periférica (1.3%).

Tabla 15. Concentrado de citopenias al ingreso

	Anemia	NTP	TCP	Anemia + TCP	Anemia + NTP	NTP + TCP	Pancitopenia Periférica	Total
Vivos	36	2	10	15	3	1	1	68
Defunciones	13	1	7	14	3	2	2	42
Total	49	3	17	29	6	3	3	110

NTP = neutropenia TCP = trombocitopenia

Si analizamos por separado el grupo de pacientes que fallecieron (54 defunciones), encontramos que 7 presentaban trombocitopenia (12.9%), 13 presentaban anemia (24%), y 1 presentaba neutropenia (1.8%). Con bicitopenia se presentaron 14 niños con anemia y trombocitopenia (25.9%), 3 con anemia y neutropenia (5.5%) y 2 niños con neutropenia y trombocitopenia (3.6%). Se presenta un niño con pancitopenia periférica (1.8%).

RESULTADOS DEL GRUPO 1

En este grupo encontramos 40 pacientes, de los cuales 21 son hombres y 19 mujeres (relación 1:0.9). La edad promedio de ingreso fue de 29.3 meses (rango 1 – 149), el seguimiento recibido fue de menos de 3 meses en 25 niños, de 3 a 6 meses en 7 niños y de 6 a 9 meses en 8 niños. La cuenta promedio de CD4+ del grupo fue de 865.9 (rango 1 – 3360), con porcentaje promedio de CD4+ de 20.4 (rango 1 – 69). La carga viral en promedio fue de 65661 (rango de 10 - 171716), el \log^{10} promedio fue de 4.31 (rango 1 – 5.23). El mecanismo de transmisión en este grupo fue por vía vertical en 36 casos (90%), por transfusión en 3 casos (7.5%) y por vía sexual en un caso (2.5%).

Tabla 16. Características de los 40 niños del grupo 1

	Promedio	Rango	Mediana	Desviación Estándar
Edad de ingreso (meses)	29.3	1 – 149	10.5	37.8
Seguimiento (meses)	3	1 – 9	3	
CD4+ (células / μ L)	865.9	1 – 3360	761	827.7
% CD4+	20.4	1 – 69	20	14.4
Carga Viral (copias virales / μ L)	65661	10 - 171716	47623	56299
\log^{10}	4.310	1 – 5.234	4.666	1.366

La categoría inmunológica que tuvieron los 23 enfermos que se pudieron clasificar al ingreso al tratamiento, se presenta en la siguiente distribución:

Tabla 17. Clasificación inmunológica de 23 niños del grupo 1.

Categoría	No. Niños	Porcentaje	Categoría	No. Niños	Porcentaje	Categoría	No. Niños	Porcentaje
A1	2	8.6%	A2	2	8.6%	A3	0	0%
B1	2	8.6%	B2	1	4.3%	B3	7	30.4%
C1	0	0%	C2	1	4.3%	C3	4	17.2%
N1	2	8.6%	N2	2	8.6%	N3	0	0%

VALORES HEMATOLÓGICOS AL INGRESO

Al ingreso los valores promedio de la biometría fueron los que se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 18. Valores hematológicos al ingreso del grupo 1.

	Promedio	Rango	Mediana	Desviación Estándar
Hemoglobina (g/dl)	10.4	5.2 - 14.3	10.7	2.3
VCM (fL)	80.7	57 - 100	79.5	9.9
Leucocitos (/ μ L)	9451	2200 - 25900	7950	5927
Neutrófilos (/ μ L)	4207	300 - 13000	3400	2800
Linfocitos (/ μ L)	4047	55 - 15000	3050	3720
Monocitos (/ μ L)	746	0 - 2625	580	643
Eosinófilos (/ μ L)	109	0 - 1350	0	240
Plaquetas (/ μ L)	276.600	13.000 - 852.000	262.000	175.600

ALTERACIONES EN LOS ERITROCITOS

Al ingreso se encontraron 12 niños con anemia (30%), de los cuales dos remitieron en tres meses, 7 no tuvieron una biometría a los 3 meses para darles seguimiento y dos continuaron con anemia durante su seguimiento: uno por 3 meses y otro por 6 meses. Un niño con anemia al ingreso que remitió a los 3 meses, presentó un nuevo episodio de anemia a los 6 meses.

Tabla 19. Casos de anemia en el grupo 1.

Hemoglobina	Ingreso n=40	(%)	3 meses n=15	(%)	6 meses n=8	(%)
> 10 (g/dl)	28	70	11	73	5	63
< 10 (g/dl)	12	30	4	27	3	37

De los 14 niños que presentaron anemia durante su evolución, 5 tuvieron anemia microcítica (35%), 8 tuvieron anemia normocrómica (58%) y 1 tuvo anemia macrocítica (7%). De los 28 niños que no tuvieron anemia al ingreso, 2 de ellos la desarrollaron durante su evolución, uno a los 3 y otro a los 6 meses de seguimiento.

Tabla 20. Alteraciones eritrocitarias en el grupo 1.

	Con Anemia		Sin Anemia		Total	
	No. Niños	Porcentaje (%)	No. Niños	Porcentaje (%)	No. Niños	Porcentaje (%)
Macrocitosis	1	7.1	1	3.8	2	5
Normocitosis	8	57.1	8	30.7	16	40
Microcitosis	5	35.7	10	38.4	15	37.5
Sin índices	0	0	7	26.9	7	17.5
Total	14	100	26	100	40	100

Los niños que se presentaron sin anemia durante su evolución uno tuvo macrocitosis (3.8%), 8 tuvieron índices eritrocitarios normales (30.7%), 10 niños cursaron con microcitosis (38.4%) y 7 no contaban índices eritrocitarios para poder clasificarlos (26.9%). En este grupo hubo 11 defunciones: ocho antes de 3 meses posteriores al ingreso, uno a los 4 meses, uno a los 6 meses y uno a los 7 meses. De los pacientes que fallecieron siete presentaron anemia (63%) y cuatro no tuvieron anemia (37%).

ALTERACIONES EN LOS LEUCOCITOS

La cuenta de neutrófilos en promedio al ingreso en este grupo fue de 4207 neutrófilos/ μ l (rango de 300 - 13.000). Al ingreso cinco niños presentaron neutropenia (12.5%) y el total de casos observados durante la evolución fue de 8 (20%). De los niños que desarrollaron neutropenia posterior al ingreso, dos lo hicieron a los 3 meses y uno la desarrollo a los 6 meses; 3 de los niños que iniciaron con neutropenia no contaban con biometrías de control para saber cual fue la evolución de la misma. En total se observaron ocho eventos de neutropenia los cuales duraron menos de 3 meses en 7 (87.5%) y uno duró 6 meses (12.5%). En este grupo de niños se observaron dos eventos de neutropenia leve, cuatro de neutropenia moderada, tres de neutropenia grave y ninguno de neutropenia muy grave.

Tabla 21. Alteraciones en los neutrófilos en el grupo 1.

Neutrófilos / μ l	Ingreso n=40	(%)	3 meses n=15	(%)	6 meses n=8	(%)
> 1500	36	90	12	80	6	75
1000 – 1499	0	0	1	6.7	1	12.5
500 – 999	3	7.5	0	0	1	12.5
100 – 499	1	2.5	2	13.3	0	0
< 100	0	0	0	0	0	0

En cuanto a los linfocitos, al ingreso el promedio fue de 4047 linfocitos/ μ l (rango de 55 a 15.000). Al ingreso, 14 niños tuvieron linfopenia (35%) y el total de casos durante su evolución fue de 15 (37.5%). Los dos niños que desarrollaron linfopenia posterior al ingreso lo hicieron a los 3 meses de evolución. Dos niños presentaron linfopenia al ingreso que remitió a los 3 meses y reapareció a los 6 meses, ocho niños con linfopenia al ingreso no tuvieron biometrías de seguimiento para saber si la linfopenia continuaba o remitía. En total se observaron 17 eventos de linfopenia en los 15 casos que la presentaron, la duración de estos eventos fue de menos de 3 meses en 15 eventos (88%), de 3 meses en un evento (6%) y de 6 meses en otro (6%).

Tabla 22. Alteraciones en los linfocitos en el grupo 1.

Linfocitos / μ l	Ingreso n=40	(%)	3 meses n=15	(%)	6 meses n=8	(%)
>1500	26	65	11	73.3	5	62.5
<1500	14	35	4	26.7	3	37.5

En cuanto a los eosinófilos, al ingreso el promedio fue de 109 eosinófilos/ μ l (rango de 0 – 1350). Al ingreso se presentaron los dos únicos casos de eosinofilia que se observaron en estos pacientes (5%), de los cuales uno remitió a los 3 meses y el otro no tuvo biometría de control para saber cual fue su evolución.

Tabla 23. Alteraciones en los eosinófilos en el grupo 1.

Eosinófilos / μ l	Ingreso n=40	(%)	3 meses n=15	(%)	6 meses n=8	(%)
< 500	38	95	15	100	8	100
500 – 1000	1	2.5	0	0	0	0
> 1000	1	2.5	0	0	0	0

ALTERACIONES EN LAS PLAQUETAS

Al ingreso, el valor promedio fue de 276.600 plaquetas/ μ l (rango de 13.000 a 852.000). Al ingreso presentaron trombocitopenia 9 pacientes (22.5%), de los cuales 6 no tuvieron biometría de control para saber cual fue su evolución, uno remitió a los 3 meses y uno continuó con trombocitopenia durante los 6 meses que tuvo seguimiento. El total de casos que presentaron trombocitopenia durante su evolución fue de 13 (32.5%), de los cuales como ya se mencionó 9 se presentaron al ingreso, dos a los 3 meses y 2 a los 6 meses de seguimiento. De los 13 eventos de trombocitopenia que se presentaron, 12 (92.3%) duraron menos de 3 meses, y solo un caso duró 6 meses (7.7%). De los 11 niños que fallecieron en este grupo, 7 presentaron trombocitopenia (63%).

Tabla 24. Alteraciones en las plaquetas en el grupo 1.

Plaquetas / μ l	Ingreso n=40	(%)	3 meses n=15	(%)	6 meses n=8	(%)
>150.000	31	77.5	13	86.7	5	62.5
100.000 – 149.000	3	7.5	1	6.7	1	12.5
50.000 – 99.000	2	5	1	6.7	0	0
20.000 – 49.000	2	5	0	0	1	12.5
< 20.000	2	5	0	0	1	12.5

De los 40 casos totales en este grupo 17 (42.5%) presentaron por lo menos una alteración en eritrocitos, neutrófilos o plaquetas. Se presentaron en forma aislada un caso con trombocitopenia, anemia en 4 casos y neutropenia en 2 casos. Con bicitopenia se encontraron 8 casos de anemia con trombocitopenia y dos casos de anemia con neutropenia. No se encontró ningún caso con pancitopenia periférica en este grupo de pacientes.

Tabla 25. Concentrado de las citopenias que presenta el grupo 1.

Anemia	NTP	TCP	Anemia + TCP	Anemia + NTP	NTP + TCP	Pancitopenia Periférica	Total
4	2	1	8	2	0	0	17

NTP = neutropenia TCP = trombocitopenia

RESULTADOS DEL GRUPO CON MONOTERAPIA

En este grupo encontramos 75 pacientes, de los cuales 34 son hombres y 41 mujeres (rango 1:1.2). La edad promedio de ingreso fue de 42.1 meses (rango 1 – 165), el seguimiento promedio que recibieron fue de 36.4 meses (rango 1 - 248). La cuenta promedio de CD4+ del grupo fue de 658 (rango 1 – 7000), con porcentaje promedio de CD4+ de 16.1 (rango 1 – 69). La carga viral en promedio fue de 110379 copias virales/ μ L (rango de 10 a 479159), con \log^{10} promedio de 4.43 (rango 1 – 5.684). El mecanismo de transmisión en este grupo fue por vía vertical en 63 casos (84%), por transfusión en 12 casos (16%).

Tabla 26. Características del grupo 2.

	Promedio	Rango	Mediana	Desviación Estándar
Edad de ingreso (meses)	42.1	1 – 165	29	35.7
Seguimiento (meses)	36.4	1 - 248	30	36.6
CD4+ (células / μ L)	658	1 – 7000	264	1070.2
% CD4+	16.1	1 - 69	11.5	14
Carga Viral (copias virales/ μ L)	110379	10 - 479159	39963	154725
Log ¹⁰	4.43	1 – 5.684	4.60	1.09

La categoría inmunológica que tuvieron los 65 enfermos que se pueden clasificar al ingreso al tratamiento, mostró en la siguiente distribución:

Tabla 27. Clasificación inmunológica del grupo 1.

Categoría	No. Niños	Porcentaje	Categoría	No. Niños	Porcentaje	Categoría	No. Niños	Porcentaje
A1	4	6.1%	A2	1	1.5%	A3	4	6.1%
B1	8	12.3%	B2	4	6.1%	B3	20	30.7%
C1	2	3%	C2	3	4.6%	C3	17	26.1%
N1	1	1.5%	N2	1	1.5%	N3	0	0%

VALORES HEMATOLÓGICOS AL INGRESO

Al ingreso los valores promedio de la biometría fueron los siguientes:

Tabla 28. Valores hematológicos al ingreso en el grupo 2.

	Promedio	Rango	Mediana	Desviación Estándar
Hemoglobina (g/dl)	10.5	2.4 – 15.0	10.7	2.3
VCM (fL)	81.9	57 – 105	81.0	9.9
Leucocitos (/ μ L)	8410	1300 - 27000	6700	5309
Neutrófilos (/ μ L)	3814	500 – 12100	3200	2555
Linfocitos (/ μ L)	3806	280 - 19180	2500	3412
Monocitos (/ μ L)	705	55 – 2400	600	516
Eosinófilos (/ μ L)	137	0 – 1000	43.5	219.6
Plaquetas (/ μ L)	253.800	7.000 – 718.000	235.000	155.100

ALTERACIONES EN LOS ERITROCITOS

Se encontró al ingreso a 25 niños con anemia (33%), de los cuales 12 remitieron en tres meses, 2 no tuvieron una biometría a los 3 meses para darles seguimiento y 10 continuaron con anemia. En este grupo de niños se

presentaron en total 43 casos que durante su evolución cursaron anemia, de los cuales se presentaron 25 casos al inicio, 10 casos a los 3 meses, 3 casos a los 6 meses, 2 casos a los 12 meses, 2 casos a los 18 meses y 3 casos a los 21 meses. Se notó en la evolución de estos niños que 14 de ellos (18.6%) presentaron en dos ocasiones distintas episodios de anemia y un niño presentó durante su evolución 3 episodios distintos de anemia (1.3%). En total se presentaron 60 episodios de anemia en 43 niños, los cuales tuvieron una duración de menos de 3 meses en 38 episodios, de 3 meses en 15 episodios, de 6 meses en 4 episodios y de 12 meses en 3 episodios. (Tabla 29)

De los 43 niños que tuvieron anemia durante su evolución, 22 tuvieron anemia microcítica (48.8%), 16 tuvieron anemia normocítica (37.2%), 4 tuvieron anemia macrocítica (9.3%) y 1 no tuvo índices para poder clasificarlo (2.3%). De los 32 niños que se presentaron sin anemia durante su evolución 9 tuvieron macrocitosis (28%), 16 cursaron con índices eritrocitarios normales (50%), 3 niños tuvieron microcitosis (3.1%) y 4 no tuvieron índices eritrocitarios para poder clasificarlos (12.5%). En este grupo hubo 19 defunciones, de los cuales 13 cursaron con anemia (68.4%) y 6 no tuvieron anemia (31.5%).

Tabla 30. Alteraciones eritrocitarias en el grupo 1.

	Con Anemia		Sin Anemia		Total	
	No. Niños	Porcentaje (%)	No. Niños	Porcentaje (%)	No. Niños	Porcentaje (%)
Macrocitosis	4	9.3	9	28	13	17.3
Normocitosis	16	37.2	16	50	32	42.6
Microcitosis	22	48.8	3	3.1	25	33.3
Sin índices	1	2.3	4	12.5	5	6.6
Total	43	100	32	100	75	100

ALTERACIONES EN LOS LEUCOCITOS

En cuanto a los neutrófilos, al ingreso el promedio fue de 3814 neutrófilos/ μ l (rango de 500 - 12100). Al ingreso 6 niños presentaron neutropenia (8%) y el total de casos observados durante la evolución fue de 33 (44%). De los niños que desarrollaron neutropenia posterior al ingreso, 5 lo hicieron a los 3 meses, 5 la desarrollaron a los 6 meses, 1 a los 9 meses, 3 a los 12 meses, 1 a los 15 meses, 4 a los 18 meses y 1 a los 21 meses. En total se observaron 69 eventos de neutropenia los cuales duraron menos de 3 meses en 29 eventos (42%), de 3 a 6 meses 10 eventos (14.5%), de 6 a 9 meses en 5 eventos (7.2%) y 1 dura 18 meses (1.4%). En este grupo de niños se observaron dos eventos de neutropenia leve, cuatro de neutropenia moderada, tres de neutropenia grave y no se presentaron episodios de neutropenia muy grave. (Tabla 31)

En cuanto a los linfocitos, al ingreso el promedio fue de 3806 linfocitos/ μ l (rango de 280 - 19180). Al ingreso 20 niños tuvieron linfopenia (26.6%) y el total de casos durante su evolución fue de 46 (61.3%). Se presentaron en total 63 episodios de linfopenia en estos 46 casos, se observo que 33 niños presentaron un solo episodio de linfopenia (71.7%), 10 presentaron dos episodios aislados (21.7%) y 4 niños presentaron tres episodios diferentes de linfopenia (8.7%). La duración de estos eventos fue de menos de 3 meses en 35 eventos (55%), de 3 a 6 meses en 16 eventos (25.3%), de 6 a 9 meses en 5 eventos (7.9%), de 9 a 12 meses en 3 eventos (4.7%), de 12 a 15 meses en 2 eventos (3.1%), de 15 a 18 meses en un evento (1.5%) y de 18 a 21 meses en 1 evento (1.5%). (Tabla 32)

En cuanto a los eosinófilos, al ingreso el promedio fue de 137.6 eosinófilos/ μ l (rango de 0 - 1000). Al ingreso se presentaron 6 casos de eosinofilia (8%), y el total de niños que se presentaron durante la evolución fue de 18 (24%), de los cuales dos presentaron dos episodios diferentes de eosinofilia. En total se presentaron 20 episodios de eosinofilia, de los cuales 15 duraron menos de 3 meses, 2 duraron de 3 a 6 meses, 2 duraron de 6 a 9 meses y uno duro 12 meses. (Tabla 33)

ALTERACIONES EN LAS PLAQUETAS

En cuanto a las plaquetas, al ingreso el promedio fue de 253.800 plaquetas/ μ l (rango de 7.000 - 718.000). Al ingreso presentaron trombocitopenia 17 pacientes (22.6%). El total de casos que presentaron trombocitopenia durante su evolución fue de 28 (37.3%), de los cuales como ya se mencionó 17 se presentaron al ingreso, 3 a los 3 meses, 3 a los 6 meses, 1 a los 9 meses, 3 a los 18 meses y uno a los 24 meses de seguimiento. Se presentaron 37 eventos de trombocitopenia en los 28 niños que la presentaron durante su evolución, la duración fue de menos de 3 meses en 25 eventos, de 3 a 6 meses en 4 eventos, de 3 a 6 meses 3 eventos, de 9, 12, 18, 21 y 24 meses en un caso respectivamente. En este grupo de niños se reportaron cinco de ellos que se cursaron con síndrome purpúrico durante su evolución (6.6% del total de niños del grupo y 17.8% de los niños que presentaron trombocitopenia durante su evolución). Se presentaron 6 niños que durante todo su seguimiento tuvieron trombocitopenia, de estos 5 casos mantuvieron durante toda la evolución cuentas de plaquetas menores de 50000/ μ l y 3 tuvieron cuenta de plaquetas menores a 20000/ μ l. (Tabla 34)

De los 75 casos totales en este grupo 61 (81.3%) presentaron por lo menos una citopenia durante su evolución. Se presentaron en forma aislada trombocitopenia en 6 casos (8%), anemia en 16 casos (21.3%) y neutropenia en 7 casos (9.3%). Con bicitopenia se encontraron 10 casos de anemia con trombocitopenia (13.3%), 2 casos de neutropenia con trombocitopenia (2.6%) y 11 casos de anemia con neutropenia (14.6%). Se encontraron en este grupo 9 casos que presentaron pancitopenia periférica durante algún momento de su evolución (12%). Si analizamos por separado el grupo de niños que falleció, encontramos que 4 presentaron anemia, dos presentaron neutropenia y tres presentaron trombocitopenia en forma aislada. En los casos que se presentó bicitopenia, esta estuvo representada por anemia con trombocitopenia en 2 casos, anemia con neutropenia en 2 casos y neutropenia con trombocitopenia en un caso. Se presentaron en este grupo cinco caso de pancitopenia periférica.

Tabla 35. Concentrado de citopenias en el grupo 2.

	Anemia	NTP	TCP	Anemia + TCP	Anemia + NTP	NTP + TCP	Pancitopenia Periférica	Total
Vivos	12	5	3	8	9	1	4	42
Muertos	4	2	3	2	2	1	5	19
Total	16	7	6	10	11	2	9	61

NTP = neutropenia TCP = trombocitopenia

RESULTADOS DEL GRUPO CON DOBLE ESQUEMA DE TRATAMIENTO

En este grupo encontramos 64 pacientes, de los cuales 27 son hombres y 37 mujeres (relación 1:1.37). La edad promedio de ingreso fue de 49.4 meses (rango 5 - 153), el seguimiento promedio que recibieron fue de 35.5 meses (rango 1 - 158). La cuenta promedio de CD4+ del grupo fue de 468 (rango 1 - 3264), con porcentaje promedio de CD4+ fue de 13.4 (rango 1 - 43). La carga viral en promedio fue de 116224 (rango de 1049 - 687118), con \log^{10} promedio de 4.65 (rango 3.02 - 5.83). El mecanismo de transmisión en este grupo fue por vía vertical en 60 casos (93%), por transfusión en 4 casos (7%).

Tabla 36. Características generales del grupo 3.

	Promedio	Rango	Mediana	Desviación Estándar
Edad de ingreso (meses)	49.4	5 - 153	47	36.4
Seguimiento (meses)	35.5	1 - 158	33	29.4
CD4+ (células / μ L)	468	1 - 3264	338	595.8
% CD4+	13.4	1 - 43	11	10
Carga Viral (copias virales/ μ L)	116224	1049 - 687118	44062	161370
\log^{10}	4.65	3.02 - 5.83	4.64	0.69

La categoría inmunológica que tenían los 57 enfermos que se pueden clasificar al ingreso al tratamiento, se presenta en la siguiente distribución:

Tabla 37. Categoría inmunológica del grupo 3.

Categoría	No. Niños	(%)	Categoría	No. Niños	(%)	Categoría	No. Niños	(%)
A1	1	1.7	A2	0	0	A3	5	8.7
B1	5	8.7	B2	4	7	B3	20	35
C1	2	3.5	C2	4	7	C3	15	26.3
N1	0	0	N2	1	1.7	N3	0	0

Al ingreso los valores promedio de la biometría fueron los que se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 38. Valores hematológicos iniciales del grupo 3.

	Promedio	Rango	Mediana	Desviación Estándar
Hemoglobina (g/dl)	10.8	4.0 – 14.9	11.1	2.2
VCM (fL)	83.5	59 – 109	82.0	11.1
Leucocitos (/ μ L)	7134	1800 – 24000	6850	3640
Neutrófilos (/ μ L)	3301	100 – 10400	2550	2270
Linfocitos (/ μ L)	2784	231 - 15800	2400	2345
Monocitos (/ μ L)	640	0 – 5300	500	675
Eosinófilos (/ μ L)	169	0 – 1400	100	284
Plaquetas (/ μ L)	271.437	10.000 – 796.000	270.000	149.496

ALTERACIONES EN LOS ERITROCITOS

Se encontraron al ingreso 17 niños con anemia (26.5%), de los cuales 9 remitieron en tres meses, 2 no tuvieron una biometría a los 3 meses para darles seguimiento y 6 continuaron con anemia. En este grupo de niños se

presentaron en total 24 casos que durante su evolución presentaron anemia, los cuales aparecieron 17 casos al inicio, 3 casos a los 3 meses, 2 casos a los 6 meses y 1 caso a 12 meses. Se notó en la evolución de estos niños que 3 de ellos (4.6%) presentaron en dos ocasiones distintas durante su evolución episodios de anemia. En total se presentaron 27 episodios de anemia en 24 niños, los cuales tuvieron una duración de menos de 3 meses en 11 episodios, de 3 a 6 meses en 5 episodios, de 6 a 9 meses en 5 episodios, de 9 a 12 meses en 2 episodios y de 12 meses en 1 episodio. (Tabla 39)

De los 24 niños con anemia durante su evolución, 12 tuvieron anemia microcítica (50%), 7 tuvieron anemia normocítica (29.1%), 3 tuvieron anemia macrocítica (12.5%) y 2 no tuvieron índices para clasificarlos (8.3%). De los 40 niños que se presentaron sin anemia durante su evolución 22 tuvieron macrocitosis (55%), 11 tuvieron índices eritrocitarios normales (27.5%) y 7 niños tuvieron microcitosis (17.5%). En este grupo hubo 14 defunciones, de los cuales 7 cursaron con anemia (50%) y 7 no cursaron con anemia (50%).

Tabla 40. Alteraciones eritrocitarias en el grupo 3.

	Con Anemia		Sin Anemia		Total	
	No. Niños	Porcentaje (%)	No. Niños	Porcentaje (%)	No. Niños	Porcentaje (%)
Macrocitosis	3	12.5	22	55	25	39
Normocitosis	7	29.1	11	27.5	18	28.1
Microcitosis	12	50	7	17.5	19	29.6
Sin índices	2	8.3	0	0	2	3.1
Total	24	100	40	100	64	100

ALTERACIONES EN LOS LEUCOCITOS

En cuanto a los neutrófilos, al ingreso el promedio fue de 3301 neutrófilos/ μ l (rango de 100 - 10400). Al ingreso 13 niños presentaron neutropenia (20.3%) y el total de casos observados durante la evolución fue de

25 (39%). De los niños que desarrollaron neutropenia posterior al ingreso, 5 lo hicieron a los 3 meses, 4 la desarrollaron a los 6 meses, 1 a los 9 meses y 1 a los 15 meses. En total se observaron 29 eventos de neutropenia los cuales duraron menos de 3 meses en 20 eventos (68.9%), de 3 a 6 meses 5 eventos (17.2%), de 6 a 9 meses en 1 evento (3.4%) y 1 duro 15 meses (3.4%). En este grupo de niños se observaron 20 eventos de neutropenia leve, 6 de neutropenia moderada, 2 de neutropenia grave y no se presentaron episodios de neutropenia muy grave. (Tabla 41)

En cuanto a los linfocitos, al ingreso el promedio fue de 2784 linfocitos/ μ l (rango de 231 - 15800). Al ingreso 17 niños tuvieron linfopenia (26.5%) y el total de casos durante su evolución fue de 27 (42.1%). Se presentaron en total 33 episodios de linfopenia en estos 27 casos, se observó que 22 niños presentaron un solo episodio de linfopenia (81.4%), 4 presentaron dos episodios aislados (14.8%) y 1 niños presentaron tres episodios diferentes de linfopenia (3.7%). La duración de estos eventos fue de menos de 3 meses en 23 eventos (69.6%), de 3 a 6 meses en 4 eventos (12.1%), de 6 a 9 meses en 1 evento (3%), de 9 a 12 meses en 3 eventos (9%), de 12 a 15 meses en 1 evento (3%), y de 18 a 21 meses en 1 evento (3%). (Tabla 42)

En cuanto a los eosinófilos, al ingreso el promedio fue de 169 eosinófilos/ μ l (rango de 0 - 1400). Al ingreso se presentaron 7 casos de eosinofilia leve (10.9%) y 2 casos de eosinofilia moderada (3.1%), y el total de niños que la desarrollaron durante su evolución fue de 13 (20%), de los cuales 3 presentaron dos episodios diferentes. En total se presentaron 12 episodios de eosinofilia (9 con eosinofilia leve y 3 con moderada), de los cuales 8 duraron menos de 3 meses (6 leves y 2 moderados), 2 de 3 a 6 meses (ambos son leves) y 2 duraron de 6 a 9 meses (1 leve y 1 moderado). (Tabla 43)

ALTERACIONES EN LAS PLAQUETAS

Al ingreso el promedio fue de 271.400 plaquetas/ μ l (rango de 10.000 a 796.000). Al ingreso presentaron trombocitopenia 12 pacientes (23.5%). El total de casos que presentaron trombocitopenia durante su evolución fue de 18 (28.1%), de los cuales como ya se mencionó 17 se presentaron al ingreso, 2 a los 3 meses, 1 a los 6 meses, 3 a los 9 meses y 3 a los 12 meses de evolución. Se presentaron 20 eventos de trombocitopenia en los 17 niños que la presentaron durante su evolución, la duración fue de menos de 3 meses en 8 eventos, de 3 a 6 meses en 6 eventos, de 6 a 9 meses 1 evento, de 9 a 12 meses en 1 evento, de 12 a 15 meses en 2 eventos y de 15 a 18 meses en dos eventos. En este grupo de niños se reportaron 3 de ellos que se presentaron con síndrome purpúrico durante su evolución (4.6% del total de niños del grupo y 17.6% de los niños que presentaron trombocitopenia durante su evolución). Se presentaron 7 niños que durante todo su seguimiento tuvieron trombocitopenia, de estos 2 casos mantuvieron durante toda la evolución cuentas de plaquetas menores de 50000/ μ l. (Tabla 44)

De los 64 casos totales en este grupo 44 (68.7%) presentaron por lo menos una citopenia durante su evolución. Se presentaron en forma aislada trombocitopenia en 5 casos (7.8%), anemia en 8 casos (12.5%) y neutropenia en 11 casos (17.1%). Con bicitopenia se encontraron 5 casos de anemia con trombocitopenia (7.8%), 5 casos de neutropenia con trombocitopenia (7.8%) y 5 casos de anemia con neutropenia (7.8%). Se encontraron en este grupo 5 casos con pancitopenia periférica durante algún momento de su evolución (7.8%). Si analizamos por separado el grupo de niños que falleció, encontramos que 4 presentaron anemia, 2 neutropenia y 2 trombocitopenia en forma aislada. En los casos que se presentó bicitopenia, esta estuvo representada por anemia con trombocitopenia en 1 caso, anemia con neutropenia en 1 caso y neutropenia con trombocitopenia en un caso. Se presentó en este grupo 1 caso de pancitopenia periférica.

Tabla 45. Concentrado de las citopenias que presenta el grupo 3.

	Anemia	NTP	TCP	Anemia + TCP	Anemia + NTP	NTP + TCP	Pancitopenia Periférica	Total
Vivos	4	9	3	4	4	4	4	32
Muertos	4	2	2	1	1	1	1	12
Total	8	11	5	5	5	5	5	44

NTP = neutropenia TCP = trombocitopenia

RESULTADOS DEL GRUPO CON TRIPLE ESQUEMA

En este grupo encontramos 61 pacientes, de los cuales 26 son hombres y 35 mujeres (radio 1:1.3). La edad promedio de ingreso fue de 45.6 meses (rango 1 – 170), el seguimiento promedio recibido fue de 32.5 meses (rango 1 - 158). La cuenta promedio de CD4+ del grupo fue de 475 (rango 10 – 3264), con porcentaje promedio de CD4+ de 13.2 (rango 1 – 40). La carga viral en promedio fue de 241636 (rango de 1047 - 5765410), con \log^{10} promedio de 4.78 (rango 3.02 – 6.76). El mecanismo de transmisión en este grupo fue por vía vertical en 55 casos (90%), por trasfusión en 5 casos (8.1%) y por vía sexual en 1 caso (1.6%).

Tabla 46. Características generales de grupo 4.

	Promedio	Rango	Mediana	Desviación Estándar
Edad de ingreso (meses)	45.6	3 – 170	39	33.5
Seguimiento (meses)	32.5	1 - 158	25	27.9
CD4+ (células / μ L)	475.8	10 – 3264	311	652.9
% CD4+	13.2	1 - 40	12	9.8
Carga Viral (cuentas virales / μ L)	241636	1049 - 5765410	85000	792153
Log ¹⁰	4.78	3.02 – 6.76	4.92	1.74

La categoría inmunológica que tuvieron los 57 enfermos que se pudieron clasificar al ingreso al tratamiento, se presento en la siguiente distribución:

Tabla 47. Categoría inmunológica del grupo 4.

Categoría	No. Niños	(%)	Categoría	No. Niños	(%)	Categoría	No. Niños	(%)
A1	1	1.7	A2	3	5.2	A3	4	7
B1	4	7	B2	1	1.7	B3	21	36.8
C1	1	1.7	C2	2	3.5	C3	19	33.3
N1	0	0	N2	1	1.7	N3	0	0

Al ingreso los valores promedio de la biometría fueron los que se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 48. Valores hematológicos al ingreso del grupo 4.

	Promedio	Rango	Mediana	Desviación Estándar
Hemoglobina (g/dl)	10.8	4.1 – 14.1	11.5	2.2
VCM (fL)	86.5	51 – 117	85.0	14.5
Leucocitos (/ μ L)	6929	2200 – 18200	6100	3379
Neutrófilos (/ μ L)	2999.4	200 – 11466	2516	2186
Linfocitos (/ μ L)	3167.5	200 - 14220	2400	2492.9
Monocitos (/ μ L)	502.9	106 – 1600	400	292
Eosinófilos (/ μ L)	176.5	0 – 1200	100	267.9
Plaquetas (/ μ L)	226.500	6.000 – 439.000	231.000	103.700

ALTERACIONES EN LOS ERITROCITOS

Se encontraron al ingreso 16 niños con anemia (26.2%), de los cuales 10 remitieron en tres meses, 1 no se realizó una biometría a los 3 meses para recibir seguimiento y 5 continuaron con anemia. En este grupo de niños se presentaron en total 24 casos que durante su evolución desarrollaron anemia, los cuales encontramos 16 casos al inicio, 2 a los 3 meses, 1 caso a los 6 meses, 1 caso a los 9 meses, 2 a los 12 meses, 2 a los 18 meses y 1 caso a los 24 meses. Se notó en la evolución de estos niños que 6 de ellos (9.8%) presentaron en dos ocasiones distintas episodios de anemia. En total se presentaron 40 episodios de anemia en 24 niños, los cuales tuvieron una duración menor de 3 meses en 22 episodios, de 3 meses en 7 episodios y de 6 meses en 1 episodio. (Tabla 49)

De los 24 niños que desarrollaron anemia durante su evolución, 13 tuvieron anemia microcítica (54.1%), 6 tuvieron anemia normocítica (25%), 5 tuvieron anemia macrocítica (20.8%). De los 37 niños que se presentaron sin anemia, 26 tenían macrocitosis (70.2%), 7 tenían índices eritrocitarios normales (18.9%), 3 niños tuvieron microcitosis (8.1%) y en un caso no se cuenta con índices eritrocitarios para poder clasificarlo (2.7%). En este grupo hubo 12 defunciones, de los cuales 5 cursaron con anemia (41.6%) y 7 no desarrollaron anemia (58.3%).

Tabla 50. Alteraciones eritrocitarias en el grupo 4.

	Con Anemia		Sin Anemia		Total	
	No. Niños	Porcentaje (%)	No. Niños	Porcentaje (%)	No. Niños	Porcentaje (%)
Macrocitosis	5	20.8	26	70.2	31	50.8
Normocitosis	6	25	7	18.9	13	21.3
Microcitosis	13	54.1	3	8.1	16	26.2
Sin índices	0	0	1	2.7	1	1.6
Total	24	100	37	100	61	100

ALTERACIONES EN LOS LEUCOCITOS

En cuanto a los neutrófilos, al ingreso el promedio fue de 2999.4 neutrófilos/ μ l (rango de 200 - 11466). Se presentaron 9 niños con neutropenia (14.7%) y el total de casos que se observaron durante la evolución fue de 37 (60.6%). De los niños que desarrollaron neutropenia posterior al ingreso, 9 lo hicieron a los 3 meses, 4 la desarrollaron a los 6 meses, 8 a los 9 meses, 4 a los 12 meses, 2 a los 15 meses y 1 a los 18 meses. En total se observaron 88 eventos de neutropenia los cuales duraron menos de 3 meses en 38 eventos (43.1%), de 3 a 6 meses 6 eventos (6.8%), de 6 a 9 meses en 4 eventos (4.5%), de 9 a 12 meses 1 evento (1.1%), de 12 a 15 meses 3 eventos (3.4%) y 1 duró 18 meses (1.1%). En este grupo de niños se observaron 29 eventos de neutropenia leve, 18 de neutropenia moderada, 2 de neutropenia grave y no se presentaron episodios de neutropenia muy grave. (Tabla 51)

En cuanto a los linfocitos, al ingreso el promedio fue de 3167 linfocitos/ μ l (rango de 200 – 14220). Se presentaron 7 niños con linfopenia (11.4%) y el total de casos durante la evolución fue de 25 (40.9%). Se presentaron en total 63 episodios de linfopenia, se observó que 17 niños presentaron un solo episodio de linfopenia (68%), 5 presentaron dos episodios aislados (20%) y 2 niños presentaron tres episodios diferentes de linfopenia (8%). La duración de estos eventos fue menor de 3 meses en 22 eventos (34.9%), de 3 a 6 meses en 6 eventos (9.5%), de 6 a 9 meses en 2 eventos (3.1%), de 9 a 12 meses en 1 evento (1.5%), de 12 a 15 meses en 1 evento (1.5%) y de 18 a 21 meses en 2 eventos (3.1%). Cinco niños presentaron linfopenia durante toda su evolución y esta duró menos de tres meses en un caso, de 3 a 6 meses en dos casos y de 18 a 21 meses en 2 casos. (Tabla 52)

En cuanto a los eosinófilos, al ingreso el promedio fue de 176.5 eosinófilos/ μ l (rango de 0 – 1200). Se presentaron 9 casos de eosinofilia (14.7%), y el en total 21 niños la desarrollaron durante su evolución (34.4%), de los cuales cuatro presentaron dos episodios diferentes de eosinofilia leve y ninguno tiene recurrencias en el grupo de eosinofilia moderada. En total se

presentaron 36 episodios de eosinofilia (29 en eosinofilia leve y 7 de eosinofilia moderada), de los cuales 17 duraron menos de 3 meses (11 casos de eosinofilia leve y 6 de moderada), 5 duran de 3 a 6 meses (4 de eosinofilia leve y 1 de moderada) y 3 duran de 6 a 9 meses (todos con eosinofilia leve).

(Tabla 53)

ALTERACIONES EN LAS PLAQUETAS

Al ingreso el promedio fue de 226.500 plaquetas/ μ l (rango de 6.000 a 439.000). Se presentaron 13 pacientes con trombocitopenia (21.3%) y el total de casos que la desarrollan durante su evolución fue de 24 (39.3%), de los cuales como ya se mencionó 13 se presentaron al ingreso, 3 a los 3 meses, 4 a los 6 meses, 2 a los 12 meses, 1 a los 21 meses y 1 a los 24 meses de seguimiento. Se presentaron 60 eventos de trombocitopenia, la duración es de menos de 3 meses en 23 eventos, de 3 a 6 meses en 3 eventos, de 6 a 9 meses en 3 eventos, de 15 a 18 meses en un evento y de 24 meses en un evento. En este grupo de niños se reportaron dos de ellos que se presentaron con síndrome purpúrico durante su evolución (3.2% del total de niños del grupo y 8.3% de los niños que presentaron trombocitopenia). Se presentaron 6 niños que durante todo su seguimiento tuvieron trombocitopenia, de estos 2 casos mantuvieron durante toda la evolución cuentas de plaquetas menores de 50000/ μ l.

(Tabla 54)

De los 61 casos totales en este grupo 51 (83.6%) presentaron por lo menos una citopenia durante su evolución. Se presentaron en forma aislada trombocitopenia en 4 casos (6.5%), anemia en 6 casos (9.8%) y neutropenia en 4 casos (6.5%). Con bicitopenia se encontraron 6 casos de anemia con trombocitopenia (9.8%), 10 casos de neutropenia con trombocitopenia (16.6%) y 6 casos de anemia con neutropenia (9.8%). Se encontraron en este grupo 5 casos que presentaron pancitopenia periférica (8.1%). Si analizamos por separado el grupo de niños que falleció, encontramos que 1 presentó anemia, 1

presento neutropenia y 2 presentaron trombocitopenia en forma aislada. En los casos que se presentó bicitopenia, se presento con anemia y trombocitopenia 1 caso, anemia con neutropenia en 2 casos y neutropenia con trombocitopenia en 2 casos. Se presentaron en este grupo 2 casos de pancitopenia periférica.

Tabla 55. Concentrado de citopenias en el grupo 4.

	Anemia	NTP	TCP	Anemia + TCP	Anemia + NTP	NTP + TCP	Pancitopenia Periférica	Total
Vivos	5	13	2	5	4	8	3	40
Muertos	1	1	2	1	2	2	2	11
Total	6	14	4	6	6	10	5	51

NTP = neutropenia TCP = trombocitopenia

RESULTADOS DEL GRUPO CON CUADRUPLE ESQUEMA DE TRATAMIENTO

En este grupo encontramos 37 pacientes, de los cuales 22 son hombres y 15 mujeres (relación 1:0.68). La edad promedio de ingreso fue de 52.5 meses (rango 5 – 130), el seguimiento promedio fue de 12.9 meses (rango 1 - 48). La cuenta promedio de CD4+ del grupo fue de 613 células/ μ L (rango 135 – 2815), con porcentaje promedio de CD4+ de 16.5 (rango 5 – 43). La carga viral en promedio fue de 81609 (rango de 2050 - 250000), con \log^{10} promedio de 4.38 (rango 3.31 – 5.23). El mecanismo de transmisión en este grupo fue por vía vertical en 36 casos (97%), por transfusión en 1 caso (3%).

Tabla 56. Características generales de los niños del grupo 5.

	Promedio	Rango	Mediana	Desviación Estándar
Edad de ingreso (meses)	52.5	3 – 130	42.5	44.4
Seguimiento (meses)	12.9	1 – 48	6.5	14.2
CD4+ (células/ μ L)	613	135 – 2815	400	695.2
% CD4+	16.5	5 – 43	13	9
Carga Viral (cuentas virales / μ L)	81609	2050 – 250000	43214	84685
Log ¹⁰	4.38	3.31 – 5.23	4.61	0.68

La categoría inmunológica que tuvieron los 32 enfermos que se pudieron clasificar al ingreso al tratamiento, se presenta en la siguiente distribución:

Tabla 57. Clasificación inmunológica de los niños del grupo 5.

Categoría	No. Niños	(%)	Categoría	No. Niños	(%)	Categoría	No. Niños	(%)
A1	2	6.2	A2	2	6.2	A3	1	3.1
B1	1	3.1	B2	4	12.5	B3	12	37.5
C1	2	6.2	C2	2	6.2	C3	6	18.7
N1	0	0	N2	0	0	N3	0	0

Al ingreso los valores promedio de la biometría fueron los que se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 58. Valores hematológicos de los niños del grupo 5.

	Promedio	Rango	Mediana	Desviación Estándar
Hemoglobina (g/dl)	10.5	5.0 – 14.0	10.3	2.2
VCM (fL)	80.6	57 – 116	80.0	13.9
Leucocitos (/ μ L)	9318	2000 – 27500	8400	5583
Neutrófilos (/ μ L)	4423	700 – 23000	3500	4050
Linfocitos (/ μ L)	4000	240 - 16000	2800	3218
Monocitos (/ μ L)	698	0 – 1800	600	468
Eosinófilos (/ μ L)	63	0 – 500	0	108
Plaquetas (/ μ L)	277.000	4.000 – 723.000	287.000	151.700

ALTERACIONES EN LOS ERITROCITOS

Se encontraron al ingreso 12 niños con anemia (32.4%), de los cuales 4 remitieron en tres meses, 2 no se les realizó una biometría a los 3 meses para darles seguimiento y 4 continuaron con anemia. En este grupo de niños se presentaron en total 14 casos que presentaron anemia, de los cuales 12 casos la desarrollan al inicio y 2 casos a los 3 meses. Se notó en la evolución de estos niños que 1 de ellos (2.7%) presentó en dos ocasiones durante su evolución episodios de anemia. En total se presentaron 15 episodios de anemia en 14 niños, los cuales tuvieron una duración menor de 3 meses en 9 episodios, de 3 a 6 meses en 3 episodios y de 6 a 9 meses un episodio. Se observó que 8 de los casos tuvieron anemia toda su evolución (4 casos menos de 3 meses, 3 casos de 3 a 6 meses y 1 caso de 6 a 9 meses).

Tabla 59. Alteraciones en la hemoglobina en el grupo 5.

Hemoglobina (g/dl)	Ingreso		3 meses		6 meses		9 meses	
	n=37	(%)	n=28	(%)	n=18	(%)	n=11	(%)
> 10	25	67.5	22	79%	16	89%	11	100
< 10	12	32.5	6	11%	2	22%	0	0

De los 14 niños que desarrollaron anemia durante su evolución, 7 tuvieron anemia microcítica (50%), 4 tuvieron anemia normocítica (28.5%), ninguno tuvo anemia macrocítica y 3 no contaban con índices para clasificarlos (21.4%). De los 23 niños que se presentaron sin anemia durante su evolución 9 tuvieron macrocitosis (39.1%), 8 tuvieron índices eritrocitarios normales (34.7%) y 6 niños tuvieron microcitosis (26%). En este grupo no se presentaron defunciones.

Tabla 60. Alteraciones eritrocitarias en el grupo 5.

	Con Anemia		Sin Anemia		Total	
	No. Niños	Porcentaje (%)	No. Niños	Porcentaje (%)	No. Niños	Porcentaje (%)
Macrocitosis	0	0	9	39.1	9	24.3
Normocitosis	4	28.5	8	34.7	12	32.4
Microcitosis	7	50	7	26	14	37.8
Sin índices	3	21.4	0	0	3	8.1
Total	14	100	23	100	37	100

ALTERACIONES EN LOS LEUCOCITOS

En cuanto a los neutrófilos, al ingreso el promedio fue de 4423 neutrófilos/ μ l (rango de 700 - 23000). Se presentaron 5 niños con neutropenia (13.8%) y el total de casos que se observaron durante su evolución fue de 15 (40.5%). De los niños que desarrollaron neutropenia posterior al ingreso, 3 lo hicieron a los 3 meses, 2 la desarrollaron a los 6 meses y 1 a los 9 meses. En

total se observaron 15 eventos de neutropenia los cuales duraron menos de 3 meses en 10 eventos (66.6%), de 3 a 6 meses en 3 eventos (20%), de 6 a 9 meses en 2 eventos (13.3%). En este grupo de niños se observaron 9 eventos de neutropenia leve, 5 de neutropenia moderada, ninguno de neutropenia grave y un evento de neutropenia muy grave.

Tabla 61. Alteraciones en los neutrófilos en el grupo 5.

Neutrófilos (/ μ l)	Ingreso n=37	(%)	3 meses n=28	(%)	6 meses n=18	(%)	9 meses n=11	(%)
> 1500	32	86.4	24	85.7	13	72.2	10	91.9
1499 – 1000	4	10.8	2	7.1	2	11.1	1	8.1
999 – 500	1	2.7	2	7.1	2	11.1	0	0
499 – 100	0	0.0	0	0	0	0	0	0
< 100	0	0.0	0	0	1	5.6	0	0

En cuanto a los linfocitos, al ingreso el promedio fue de 4000 linfocitos/ μ l (rango de 240 - 16000). Se presentaron 3 niños con linfopenia (8.1%) y el total de casos durante su evolución fue de 6 (16.2%). Se presentaron en total 9 episodios de linfopenia, de los cuales 5 niños presentaron un solo episodio (83.3%) y 1 presenta dos episodios (16.6%). La duración de estos eventos menor de 3 meses en 5 eventos (55.5%) y de 3 a 6 meses en 4 eventos (44.4%).

Tabla 62. Alteraciones en los linfocitos en el grupo 5.

Linfocitos (/ μ l)	Ingreso n=37	(%)	3 meses n=28	(%)	6 meses n=18	(%)	9 meses n=11	(%)
> 1500	34	91.9	26	92.9	15	83.3	10	91.9
< 1500	3	8.1	2	7.1	3	16.6	1	8.1

En cuanto a los eosinófilos, al ingreso el promedio fue de 63.5 eosinófilos/ μ l (rango de 0 – 500). Se presento un caso de eosinofilia en este grupo que tuvo 500 eosinófilos / μ L por menos de 3 meses. A los 9 meses se presentaron dos casos mas: uno con 2195 y otro con 500 eosinófilos que no tuvieron biometrías posteriores para valorar su evolución

Tabla 63. Alteraciones en los eosinófilos en el grupo 5.

Eosinófilos (/ μ l)	Ingreso n=37	(%)	3 meses n=28	(%)	6 meses n=18	(%)	9 meses n=11	(%)
< 500	36	97.3	28	100	18	100	9	81.8
500–1000	1	2.7	0	0	0	0	1	9.1
> 1000	0	0	0	0	0	0	1	9.1

ALTERACIONES EN LAS PLAQUETAS

Al ingreso el promedio fue de 277.800 plaquetas/ μ l (rango de 4.000 a 733.000). Se presento trombocitopenia en 8 pacientes (21.6%). El total de casos que presentaron trombocitopenia fue de 11 (29.7%), de los cuales como ya se mencionó 8 se presentaron al ingreso y 3 a los 3 meses. Se presentaron 19 eventos de trombocitopenia, la duración es menor de 3 meses en 7 eventos, de 3 a 6 meses en 3 eventos y de 6 a 9 meses 2 eventos. En este grupo de niños se reportaron 3 de ellos con síndrome purpúrico (8.1% del total de niños del grupo y 27.2% de los niños que presentaron trombocitopenia). Se presentaron 4 niños que durante todo su seguimiento tuvieron trombocitopenia, de estos, 3 casos mantuvieron durante toda la evolución cuentas de plaquetas menores de 50000/ μ l.

Tabla 64. Alteraciones en las plaquetas en el grupo 5.

Plaquetas (10 ³ /μl)	Ingreso n=37	(%)	3 meses n=28	(%)	6 meses n=18	(%)	9 meses n=11	(%)
>150	29	78.3	25	89.3	14	77.7	10	91.9
149-100	1	2.7	0	0	0	0	0	0
99 – 50	3	8.1	1	3.6	1	5.5	0	0
49 – 20	2	5.4	0	0	1	5.5	1	8.1
< 20	2	5.4	2	7.1	2	11.1	0	0

De los 37 casos totales en este grupo 24 (64.8%) presentaron por lo menos una citopenia durante su evolución. Se presentaron en forma aislada trombocitopenia en 3 casos (8.1%), anemia en 7 casos (18.9%) y neutropenia en 5 casos (13.5%). Con bicitopenia se encontraron 5 casos de anemia con trombocitopenia (13.5%), 1 caso de neutropenia con trombocitopenia (2.7%) y 2 casos de anemia con neutropenia (5.4%). Se encontró en este grupo 1 caso que presento pancitopenia periférica (2.7%).

Tabla 65. Concentrado de citopenias en el grupo 5.

	Anemia	NTP	TCP	Anemia + TCP	Anemia + NTP	NTP + TCP	Pancitopenia Periférica	Total
Vivos	7	5	3	5	2	1	1	24

NTP = neutropenia TCP = trombocitopenia

RESULTADOS DEL GRUPO CON CINCO FÁRMACOS COMO TRATAMIENTO

En este grupo encontramos 12 pacientes, de los cuales 6 son hombres y 6 mujeres (relación 1:1). La edad promedio de ingreso fue de 42.7 meses (rango 6 – 87), el seguimiento promedio recibido fue de 34.9 meses (rango 3 - 69). La cuenta promedio de CD4+ del grupo fue de 385.4 células/μL (rango 45

- 1149), con porcentaje promedio de CD4+ de 11.8 (rango 1 - 22). La carga viral en promedio fue de 158608 (rango de 7078 - 783905), con \log^{10} promedio de 4.67 (rango 3.84 - 5.89). El mecanismo de transmisión en este grupo fue por vía vertical en 11 casos (91.6%), por transfusión en 1 caso (8.3%).

Tabla 66. Características generales del grupo 6.

	Promedio	Rango	Mediana	Desviación Estándar
Edad de ingreso (meses)	42.7	6 - 87	38	34.6
Seguimiento (meses)	34.9	3 - 69	31	21.8
CD4+ (células/ μ L)	385.4	45 - 1149	338	360.1
% CD4+	11.8	1 - 22	14	6.9
Carga Viral (cuentas virales/ μ L)	158608	7078 - 783905	41258	261664.8
\log^{10}	4.67	3.84 - 5.89	4.61	0.68

La categoría inmunológica que tuvieron los 12 enfermos al ingreso al tratamiento, se presenta en la siguiente tabla de distribución:

Tabla 67. Clasificación inmunológica del grupo 6.

Categoría	No. Niños	(%)	Categoría	No. Niños	(%)	Categoría	No. Niños	(%)
A1	0	0	A2	1	8.4	A3	2	16.6
B1	0	0	B2	2	16.6	B3	4	33.2
C1	0	0	C2	0	0	C3	2	16.6
N1	0	0	N2	0	0	N3	0	0

Al ingreso los valores promedio de la biometría fueron los que se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 68. Valores hematológicos en el grupo 6.

	Promedio	Rango	Mediana	Desviación Estándar
Hemoglobina (g/dl)	12.4	9.9 - 15.0	12.7	1.5
VCM (fL)	104.5	75 - 135	104.5	17.6
Leucocitos (/μL)	5491.7	2700 - 13500	4700	2883.3
Neutrófilos (/μL)	2428.7	600 - 7290	1824	1867
Linfocitos (/μL)	2446.4	900 - 5300	2380	1111.5
Monocitos (/μL)	483.3	114 - 810	464	189
Eosinófilos (/μL)	49.3	0 - 200	0	78.4
Plaquetas (/μL)	218.000	29.000 - 375.000	200.000	117.000

ALTERACIONES EN LOS ERITROCITOS

Se encontró al ingreso 1 niño con anemia microcítica (8.3%), el cual tuvo hemoglobina normal a los 3 meses de seguimiento. Se presentó otro caso a los 6 meses de seguimiento la cual fue normocítica y no tuvo biometría posterior para su control.

Tabla 69. Alteraciones eritrocitarias en el grupo 6.

	Con Anemia		Sin Anemia		Total	
	No. Niños	Porcentaje (%)	No. Niños	Porcentaje (%)	No. Niños	Porcentaje (%)
Macrocitosis	0	0	7	70	7	58.3
Normocitosis	1	50	2	20	3	25
Microcitosis	1	50	0	0	1	8.3
Sin índices	0	0	1	10	1	8.3
Total	2	100	10	100	12	100

Tabla 70. Alteraciones en la hemoglobina en el grupo 6.

Hemoglobina (g/dl)	ingreso		3 meses		6 meses	
	n=12	(%)	n=9	(%)	n=6	(%)
> 10	11	91.3	9	100	5	83.3
< 10	1	8.7	0	0	1	16.7

ALTERACIONES EN LOS LEUCOCITOS

En cuanto a los neutrófilos, al ingreso el promedio fue de 2428 neutrófilos/ μ l (rango de 600 - 7290). Se presentaron al ingreso 4 niños con neutropenia (33.3%), no se presentaron mas casos. Los tres episodios duraron menos de 3 meses (2 se resolvieron y el otro no cuenta con biometría de control). De estos episodios tres son de neutropenia moderada y uno tiene neutropenia leve.

Tabla 71. Alteraciones en los neutrófilos en el grupo 6.

Neutrófilos / μ l	Ingreso		3 meses		6 meses	
	n=12	(%)	n=9	(%)	n=6	(%)
> 1500	8	66.6	8	88.9	6	100
1499 – 1000	1	8.3	1	11.1	0	0
999 – 500	3	25	0	0	0	0
499 – 100	0	0	0	0	0	0
< 100	0	0	0	0	0	0

En cuanto a los linfocitos, al ingreso el promedio fue de 2446.4 linfocitos/ μ l (rango de 900 - 5300). Se presentaron dos casos de linfopenia los cuales se resolvieron a los 3 meses de seguimiento. Un caso nuevo se presento a los 3 meses y duró 6 meses. Se presento un caso a los 6 meses que no tuvo biometría hemática posterior para su seguimiento.

Tabla 72. Alteraciones en los linfocitos en el grupo 6.

Linfocitos / μ l	Ingreso		3 meses		6 meses	
	n=12	(%)	n=9	(%)	n=6	(%)
> 1500	10	83.3	8	88.8	4	66.6
< 1500	2	16.7	1	11.2	2	33.4

En cuanto a los eosinófilos, al ingreso el promedio fue de 49.3 eosinófilos/ μ l (rango de 0 – 200). Se presento un solo caso de eosinofilia leve a los 6 meses el cual no tuvo biometrías posteriores para darle seguimiento.

ALTERACIONES EN LAS PLAQUETAS

En cuanto a las plaquetas, al ingreso el promedio fue de 218.000 plaquetas/ μ l (rango de 29.000 a 375.000). Se presentaron con trombocitopenia 4 pacientes (33.3%), en los que se resolvió esta en menos de tres meses. No se presentaron mas casos durante la evolución de estos niños.

Tabla 73. Alteraciones en las plaquetas en el grupo 6.

Plaquetas ($10^3/\mu$ l)	Ingreso		3 meses		6 meses	
	n=12	(%)	n=9	(%)	n=6	(%)
>150	8	66.6	9	100	6	100
149-100	2	16.6	0	0	0	0
99 – 50	1	8.3	0	0	0	0
49 – 20	1	8.3	0	0	0	0
< 20	0	0	0	0	0	0

De los 12 casos en este grupo 6 (50%) presentaron por lo menos una citopenia durante su evolución y se identificaron 7 eventos de citopenias. Se presentaron en forma aislada trombocitopenia en 1 caso (8.3%), anemia en 2 casos (16.6%) y neutropenia en 1 caso (8.3%). Con bicitopenia se encontraron

3 casos de neutropenia con trombocitopenia, de estos, uno también presento anemia pero en un momento diferente de su evolución.

Tabla 74. Concentrado de las citopenias del grupo 6.

	Anemia	NTP	TCP	Anemia + TCP	Anemia + NTP	NTP + TCP	Pancitopenia Periférica	Total
Vivos	2	1	1	0	0	3	0	7

NTP = neutropenia TCP = trombocitopenia

ANALISIS

Los resultados de este estudio muestran que la anemia tiene una incidencia alta en el contexto de la infección por VIH en pediatría. Al ingreso encontramos que la incidencia de anemia al diagnóstico fue de 37.2% lo cual es ligeramente superior a lo que se reporta en otras series, como la de Sullivan y colaboradores,³ en adolescentes y adultos donde se encuentra al ingreso que la incidencia es de 24.5%. Esto puede deberse a que los niños son un grupo que tiene mayor incidencia de anemia que los adultos, y esta tendencia se mantiene cuando se comparan grupos de niños y adultos infectados por VIH.

La mayoría de los niños que encontramos con anemia, cursan con microcitosis (42.8%) lo cual seguramente esta relacionado con la etiología de la anemia, ya que una gran parte de los niños con infección por VIH tienen deficiencia de hierro ya sea secundaria a una dieta inadecuada o a pérdidas incrementadas (generalmente por tubo digestivo). Otra causa de microcitosis puede estar relacionada con la infección crónica por VIH o infecciones intercurrentes que producen alteraciones en la hematopoyesis. En segundo lugar encontramos a las anemias normocíticas (26%), las cuales pueden ser

3 casos de neutropenia con trombocitopenia, de estos, uno también presento anemia pero en un momento diferente de su evolución.

Tabla 74. Concentrado de las citopenias del grupo 6.

	Anemia	NTP	TCP	Anemia + TCP	Anemia + NTP	NTP + TCP	Pancitopenia Periférica	Total
Vivos	2	1	1	0	0	3	0	7

NTP = neutropenia TCP = trombocitopenia

ANALISIS

Los resultados de este estudio muestran que la anemia tiene una incidencia alta en el contexto de la infección por VIH en pediatría. Al ingreso encontramos que la incidencia de anemia al diagnóstico fue de 37.2% lo cual es ligeramente superior a lo que se reporta en otras series, como la de Sullivan y colaboradores,³ en adolescentes y adultos donde se encuentra al ingreso que la incidencia es de 24.5%. Esto puede deberse a que los niños son un grupo que tiene mayor incidencia de anemia que los adultos, y esta tendencia se mantiene cuando se comparan grupos de niños y adultos infectados por VIH.

La mayoría de los niños que encontramos con anemia, cursan con microcitosis (42.8%) lo cual seguramente esta relacionado con la etiología de la anemia, ya que una gran parte de los niños con infección por VIH tienen deficiencia de hierro ya sea secundaria a una dieta inadecuada o a pérdidas incrementadas (generalmente por tubo digestivo). Otra causa de microcitosis puede estar relacionada con la infección crónica por VIH o infecciones intercurrentes que producen alteraciones en la hematopoyesis. En segundo lugar encontramos a las anemias normocíticas (26%), las cuales pueden ser

secundarias a las alteraciones en la eritropoyesis con las que cursan los pacientes infectados con VIH como son las alteraciones en el microambiente medular, la respuesta abolida a la EPO y las probables alteraciones en la hematopoyesis secundarias a la infección de la célula tallo hematopoyética por el VIH. También encontramos aquí la presencia de otras infecciones como la del PV B₁₉ o el *Mycobacterim tuberculosis*. En esta serie encontramos que solo una pequeña proporción de los pacientes (2.5%) cursaban con anemia con macrocitosis al ingreso, la cual esta relacionada en la mayoría de ellos a un estado nutricional deficiente con deficiencia de folatos o vitamina B₁₂.

Encontramos que en el grupo que no recibe tratamiento, la prevalencia de la anemia es similar a la que se encuentra al ingreso (31%) lo cual es lógico de esperar, ya que este grupo de enfermos no recibió tratamiento para la infección por VIH y su tiempo de seguimiento fue muy corto (en promedio menor de 3 meses) por lo que no se tuvo la oportunidad de realizar intervenciones terapéuticas para modificar la evolución de la anemia. En este grupo observamos que la alteración más frecuente es la anemia normocítica por lo que podemos considerar que esta es secundaria a la infección crónica por VIH y las modificaciones que esta produce sobre la hematopoyesis.

Cuando analizamos los otros grupos de tratamiento, en primer lugar observamos que la prevalencia de la anemia disminuye conforme se incrementa el número de fármacos antirretrovirales que se utilizan, esta es de 57.3% en los niños con monoterapia y disminuye gradualmente hasta 16.6% en los niños que reciben esquema con cinco fármacos. También observamos que en todos ellos, sin importar el número de medicamentos antirretrovirales que se utilicen, la prevalencia de anemia microcítica es aproximadamente la misma en todos los grupos (promedio 50.5%, rango 48.8 – 54.1%), lo que nos sugiere que en la mitad de los niños que presentan anemia durante la infección por VIH la etiología debe estar relacionada a la enfermedad crónica con la que cursan o a deficiencia de hierro, ya sea por ingesta inadecuada o perdidas incrementadas. En una tercera parte de los casos aproximadamente (33.9%) vamos a observar anemias normocrómicas, en las cuales las etiologías relacionadas ya se han mencionado con anterioridad y solamente en una

séptima parte de los casos (14.2%) observaremos anemias macrocíticas que pueden estar relacionadas con aspectos carenciales relacionados a la nutrición deficiente en estos niños o por infecciones que interfieran con la absorción del ácido fólico y la vitamina B₁₂, así como también pueden estar condicionadas por los medicamentos antirretrovirales y antibióticos que se utilizan en el tratamiento de la infección por VIH y las infecciones asociadas a esta.

Si analizamos por separado el grupo de niños que no presenta anemia y recibe tratamiento con fármacos antirretrovirales durante su evolución encontramos que la alteración morfológica que predomina es la macrocitosis (44.6% de los casos), lo cual está explicado seguramente por el efecto que tienen la mayoría de los fármacos antirretrovirales (AZT, ddI, ddC, 3TC) sobre los volúmenes eritrocitarios, sin embargo es importante notar que esta alteración puede ser un indicador del apego terapéutico que tiene los enfermos al tratamiento antirretroviral. También en este grupo encontraremos a enfermos con estados carenciales en los cuales la deficiencia de ácido fólico y vitamina B₁₂ no ha sido aún tan importante como para causar anemia, sin embargo comienza ya a haber alteraciones morfológicas eritrocitarias. En segundo lugar encontramos a los niños que no tiene anemia y tiene índices normales (29% de los casos) y finalmente encontramos los pacientes con microcitosis sin anemia los cuales, como sucede en la macrocitosis, pueden tener deficiencia de hierro sin que condicione aún anemia o pueden ser resultado de la infección crónica por VIH.

Observamos durante este estudio que la mayoría de los pacientes que cursaban con anemia microcítica o normocítica cuando se normalizaba su cifra de hemoglobina, tendían a incrementar su volumen corpuscular medio y en la mayoría de los casos se desarrollaba macrocitosis sin que esta se relacionara a la presencia de anemia. Consideramos que en estos casos el incremento en el VCM se debe al efecto de los medicamentos antirretrovirales en los cuales se ha demostrado que se asocian a macrocitosis, además de que el control que logran sobre la infección por VIH, disminuye el efecto inhibitor de esta sobre la eritropoyesis lográndose la corrección de la anemia.

De los pacientes que fallecieron durante el periodo de observación que abarca el estudio, 59.2% cursaban con anemia, mientras que 40.7% no la tenían. Esta asociación entre la anemia y el riesgo de muerte se ha determinado ya anteriormente en el estudio realizado por Sullivan y col.³ donde se encuentra un incremento en el riesgo de muerte de 170% en los enfermos con anemia comparado con el grupo de enfermos que no tenían anemia o se recuperaban de esta.

En cuanto a la neutropenia, al ingreso se encontró que la incidencia al ingreso fue de 10.9%, lo cual corresponde a lo encontrado en otros estudios.^{1,2,20} La etiología de esta como ya se comentó, es multifactorial, y puede estar relacionada con la alteración en el desarrollo de la UFC-GM, con la producción de sustancias inhibitorias por parte de las células de la matriz medular infectadas por VIH que ocasionan supresión de la granulopoyesis, con niveles séricos disminuidos de FEC-G y FEC-GM y con el uso de medicamentos mielotóxicos usados comúnmente en la infección por VIH.⁷⁶ La prevalencia de la neutropenia durante la evolución de los casos que reciben tratamiento con antirretrovirales, en promedio es de 35%, siendo el grupo que mas la presenta el que se maneja con cinco fármacos como esquema antirretroviral (47.5%), seguido de Los que reciben cuatro fármacos (40.5%), luego el triple esquema (20%), seguida del doble esquema (14.7%) y la menor la encontramos en los niños que recibieron monoterapia como tratamiento antirretroviral (8%), esto se puede explicar debido a que los fármacos que se han utilizado como tratamiento antirretroviral se han descrito como mielosupresores, así cuando se incrementa el esquema de tratamiento, es mayor el efecto supresor de estos fármacos en el ámbito medular e incrementa la prevalencia de la neutropenia. La duración de los eventos de neutropenia en la mayoría de los casos (66%) es menor de 3 meses y en 81.5% de los casos es menor de 6 meses, sin embargo se encuentran casos poco frecuentes en la serie donde la duración de la neutropenia es mayor a 9 meses (4% de los casos). Se observó que 53% de los episodios cursaron con neutropenia leve, 32.7% neutropenia moderada, 12% neutropenia grave 2.3% neutropenia muy grave. En un estudio realizado por Moore y col,⁷⁶ se encontró que la mayoría de los eventos de neutropenia que ocurren en los pacientes con infección por

VIH fueron breves, con gravedad de leve a moderada en su nadir y autolimitados sin complicaciones. Habitualmente se pudieron relacionar con medicamentos mielosupresores que se administraron en casi todos los pacientes que se encontraban en su serie. La presencia de infecciones fue infrecuente y se relacionaba con una cuenta absoluta de neutrófilos menor de 200 células / μ L, sin que tuviera relación con la duración de la neutropenia. En nuestra serie de pacientes encontramos que habitualmente se administran medicamentos mielosupresores como trimetoprim/sulfametoxazol, 3TC, AZT, Hidroxiurea, penicilinas, fenitoína, cefalosporinas, ddC, ritonavir, indinavir, anti-inflamatorios no esteroideos y en forma esporádica ganciclovir, anfotericina B, aciclovir, clindamicina, los cuales se encuentran clasificados como fármacos que se han asociado a neutropenia.

En cuanto a los linfocitos encontramos que la incidencia al ingreso es de 22.8% y la prevalencia durante la evolución en los pacientes que reciben tratamiento con fármacos antirretrovirales, es de 38.5% de los casos, su duración es corta en la mayoría de los casos presentándose en 63.6% de estos menos de 3 meses y en 81% de los casos dura menos de 6 meses, solo en 6% de los casos se encuentra que su duración es mayor de 12 meses.

La eosinofilia se encuentra con poca frecuencia en los enfermos infectados con VIH, en nuestra serie de pacientes encontramos al ingreso su incidencia en 3.5% de los niños con eosinofilia leve y 1.4% de los casos con eosinofilia moderada. Ningún caso al ingreso o durante la evolución se encontró en el rango del síndrome hipereosinofílico o eosinofilia grave. La prevalencia durante el seguimiento incrementa a 12% de los casos con eosinofilia leve y 3% de los casos con eosinofilia moderada. Entre las causas probables de eosinofilia que podemos encontrar se encuentran las parasitosis (filariasis, *Toxocara canis*, ascariasis, fasciolosis), rinitis alérgica, dermatitis atópica, asma, reacciones a medicamentos, síndrome hipereosinofílico, síndrome de hiper-IgE y neoplasias.

En cuanto a las plaquetas, encontramos que la incidencia al ingreso es de 18.4% y la prevalencia durante el seguimiento en los pacientes que reciben

tratamiento con fármacos antirretrovirales es de 33.8%, siendo estas similares a las que se encuentran generalmente en el resto de la literatura.^{36,37} Es importante notar que solo en 12 casos de los 228 que se analizan (5.2%) se reportan los pacientes con síndrome purpúrico. La duración de la trombocitopenia es corta en la mayoría de los casos, ya que dura menos de 3 meses en 70% de los eventos, y menos de 6 meses en 82% de los eventos, sin embargo 4% de los casos duran mas de un año con trombocitopenia. Es importante notar que en la mayoría de los eventos de trombocitopenia, la cifra de plaquetas se mantiene en mas de 20.000 / μ L, lo que predispone a los pacientes a un riesgo moderado de hemorragias y solo en 8% de los casos que presentan trombocitopenia la cifra se encuentra por debajo de 20.000 plaquetas / μ L. Se presentó trombocitopenia en 44.4% de las defunciones que ocurrieron en este grupo de pacientes. En el estudio de Sullivan y col.³ se asocia la trombocitopenia en forma significativa con menor sobrevivida de los pacientes.³ Las causas que se han asociado a la trombocitopenia en los enfermos infectados por VIH son la destrucción incrementada de las plaquetas por mecanismos autoinmunes relacionados con la formación de anticuerpos antiplaquetarios contra la glicoproteína IIb/IIIa (similar al observado en la PTA),³⁸ anticuerpos contra la glicoproteína 160/120 del VIH que se unen a la membrana plaquetaria,^{39,40} disminución en la producción de plaquetas y disminución en su vida media,³⁸ así como infección de los megacariocitos.⁴¹⁻⁴⁷

Se observó que al ingreso 48.2% de los pacientes de esta cohorte presentaron por lo menos una citopenia y durante su seguimiento mientras reciben tratamiento con fármacos antirretrovirales la prevalencia de estas fue de 73.1%. En los párrafos anteriores se han analizado las citopenias que se presentan en forma individual, por lo que aquí analizaremos los caso que se presentan como bicitopenia o pancitopenia periférica. Al ingreso se encontró que se presentaron con anemia y trombocitopenia 29% de los casos, como anemia con neutropenia el 2.6% de los casos y como neutropenia con trombocitopenia 1.3% de los casos, siendo la incidencia total 32.9% de los casos. Solo 1.3% de los pacientes se encontraron en su ingreso con pancitopenia periférica. En el seguimiento mientras reciben tratamiento con fármacos antirretrovirales, se encuentra una prevalencia en promedio en los

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

diferentes grupos de 10.7% de anemia con trombocitopenia, de 7.7% para la anemia con neutropenia y de 8.5% de trombocitopenia con anemia, siendo la prevalencia de los casos con bicitopenia de 26.9% y de pancitopenia periférica en 5.1% de los casos. Los grupos que presentan mayor prevalencia de bicitopenias son el de triple esquema y el de monoterapia (36.3% y 30% respectivamente) mientras que los que menos bicitopenias presentan son el de cinco y cuatro fármacos antirretrovirales (20% y 24% respectivamente). Esto es importante ya que si se ha demostrado que en forma individual la anemia y la trombocitopenia incrementan el riesgo de muerte, ³ podemos asumir que si estas se presentan en conjunto el riesgo de muerte incrementa todavía más.

CONCLUSIONES

- Encontramos que la anemia es una complicación frecuente en los pacientes infectados por VIH, la cual se encuentra tanto en el inicio como durante la evolución de la enfermedad y se ha relacionado con un riesgo de muerte mayor, lo cual también se observa en este estudio.
- La incidencia de la anemia en los niños es mayor que en los adultos, probablemente porque la población pediátrica tiene mayor riesgo de presentar anemia, aún fuera del contexto de la infección del VIH.
- La principal alteración morfológica que se encuentra en los pacientes anémicos con infección por VIH es la microcitosis, lo que nos indica que en la mitad de los casos de anemia, la etiología se encuentra relacionada con deficiencia de hierro o con procesos inflamatorios / infecciosos crónicos.
- Con la administración de tratamiento antirretroviral se modifica la evolución de la anemia, observándose que su prevalencia disminuye

diferentes grupos de 10.7% de anemia con trombocitopenia, de 7.7% para la anemia con neutropenia y de 8.5% de trombocitopenia con anemia, siendo la prevalencia de los casos con bicitopenia de 26.9% y de pancitopenia periférica en 5.1% de los casos. Los grupos que presentan mayor prevalencia de bicitopenias son el de triple esquema y el de monoterapia (36.3% y 30% respectivamente) mientras que los que menos bicitopenias presentan son el de cinco y cuatro fármacos antirretrovirales (20% y 24% respectivamente). Esto es importante ya que si se ha demostrado que en forma individual la anemia y la trombocitopenia incrementan el riesgo de muerte,³ podemos asumir que si estas se presentan en conjunto el riesgo de muerte incrementa todavía más.

CONCLUSIONES

- Encontramos que la anemia es una complicación frecuente en los pacientes infectados por VIH, la cual se encuentra tanto en el inicio como durante la evolución de la enfermedad y se ha relacionado con un riesgo de muerte mayor, lo cual también se observa en este estudio.
- La incidencia de la anemia en los niños es mayor que en los adultos, probablemente porque la población pediátrica tiene mayor riesgo de presentar anemia, aún fuera del contexto de la infección del VIH.
- La principal alteración morfológica que se encuentra en los pacientes anémicos con infección por VIH es la microcitosis, lo que nos indica que en la mitad de los casos de anemia, la etiología se encuentra relacionada con deficiencia de hierro o con procesos inflamatorios / infecciosos crónicos.
- Con la administración de tratamiento antirretroviral se modifica la evolución de la anemia, observándose que su prevalencia disminuye

conforme incrementa el número de medicamentos antirretrovirales que se utilizan en el tratamiento de la infección por VIH, lo cual puede tener relación con la disminución en la producción de citocinas supresoras de la hematopoyesis en el microambiente medular, disminución en la incidencia de infecciones asociadas al VIH, disminución en la infección de las células progenitoras hematopoyéticas y corrección del estado nutricional del paciente.

- Al resolverse la anemia, el volumen corpuscular medio tiende a la macrocitosis, esto por el efecto de los medicamentos antirretrovirales. Si se encuentra anemia asociada a macrocitosis, debemos descartar anemias carenciales por deficiencia de vitamina B₁₂ o ácido fólico así como anemias carenciales mixtas en las que participa la deficiencia de hierro que puede encontrarse oculta.
- La neutropenia es frecuente en el diagnóstico y durante la evolución de la infección por VIH y habitualmente su etiología es multifactorial.
- Una causa frecuente de neutropenia en el paciente infectado por VIH es por el uso de medicamentos mielotóxicos que se utilizan comúnmente como tratamiento antirretroviral y para dar tratamiento a infecciones asociadas al VIH. Encontramos en este estudio que la prevalencia de la neutropenia incrementa conforme se utilizan más fármacos en el tratamiento de la infección por VIH.
- Habitualmente la duración de la neutropenia es corta y la gravedad de su nadir en la mayoría de los casos se encuentra en el rango de la neutropenia leve a moderada. Los casos que presentan neutropenia grave o muy grave son pocos pero estos se encuentran en mayor riesgo de presentar infecciones secundarias graves.
- La linfopenia es un hallazgo frecuente que encontramos aproximadamente en una tercera parte de los casos que se analizamos

y habitualmente disminuye su prevalencia conforme se administra el tratamiento con fármacos antirretrovirales y este esquema se vuelve más complejo.

- La eosinofilia es poco frecuente cuando se realiza el diagnóstico de la infección por VIH pero su prevalencia aumenta conforme avanza la evolución de los casos. Habitualmente encontramos que se tratan de casos de eosinofilia leve y con poca frecuencia de eosinofilia moderada. Durante el seguimiento que se realizó en este grupo de pacientes no se observó ningún caso de eosinofilia grave.
- La incidencia y la prevalencia de la trombocitopenia en el paciente con infección por VIH es alta y tiene importancia debido a que puede complicar su evolución incrementando su morbilidad y la mortalidad.
- Se encontró una baja incidencia de síndrome purpúrico en esta población, lo que se encuentra con relación a que durante los eventos de trombocitopenia la cuenta plaquetaria en pocos casos fue menor a 20.000 plaquetas / μ L lo que expone al paciente a un menor riesgo de hemorragia y además la duración de la trombocitopenia en la mayoría de los casos fue corta.
- Encontrar citopenias en el paciente infectado por VIH es frecuente, estas se encuentran en cerca de la mitad de los casos al momento del diagnóstico y su prevalencia durante la evolución de los casos es de aproximadamente tres cuartas partes de los casos.
- Una tercera parte de enfermos infectados con VIH presenta bicitopenia y 5% presentan pancitopenia periférica en alguna parte de su evolución. Esto tiene importancia ya que si se ha demostrado que la anemia y la trombocitopenia en forma aislada incrementan el riesgo de muerte en los pacientes con VIH, al encontrar estas alteraciones asociadas en el

tiempo, el riesgo de muerte que tiene el paciente debe de incrementar en forma significativa.

Tabla 29. Alteraciones en la hemoglobina en el grupo 2.

Hemoglobina (g/dl)	Ingreso n=75	%	3 meses n=68	%	6 meses n=59	%	9 meses n=50	%	12 meses n=43	%	15 meses n=31	%	18 meses n=28	%	21 meses n=21	%	24 meses n=18	%
> 10 (g/dl)	50	67	48	70	46	78	40	80	36	84	25	81	22	79	18	85	15	83
< 10 (g/dl)	25	33	20	30	13	22	10	20	7	16	6	19	6	21	3	15	3	17

Tabla 31. Evolución de la neutropenia en el grupo 2.

Neutrófilos /ml	Ingreso n=75	%	3 meses n=68	%	6 meses n=59	%	9 meses n=50	%	12 meses n=43	%	15 meses n=31	%	18 meses n=28	%	21 meses n=21	%	24 meses n=18	%
> 1500	69	92	54	79	49	83	42	84	34	79	27	87	21	75	11	52	13	72
1000 - 1499	4	5	9	13	4	7	3	6	6	14	4	13	3	11	6	29	3	17
500 - 999	2	3	4	6	6	10	4	8	3	7	0	0	3	11	4	19	2	11
100 - 499	0	0	1	2	0	0	1	2	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0
< 100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabla 32. Alteraciones en los linfocitos en el grupo 2.

Linfocitos/μl	Ingreso n=75	%	3 meses n=68	%	6 meses n=59	%	9 meses n=50	%	12 meses n=43	%	15 meses n=31	%	18 meses n=28	%	21 meses n=21	%	24 meses n=18	%
>1500	55	73	52	77	42	71	30	60	31	72	24	77	17	61	12	57	9	50
< 1500	20	27	16	23	17	29	20	40	60	28	7	23	11	39	9	43	9	50

Tabla 33. Alteraciones en los eosinófilos en el grupo 2.

Eosinófilos/ μ i	Ingreso n=75	%	3 meses n=68	%	6 meses n=59	%	9 meses n=50	%	12 meses n=43	%	15 meses n=31	%	18 meses n=28	%	21 meses n=21	%	24 meses n=18	%
< 500	69	92	64	94	52	88	48	96	38	88	29	94	27	96	19	91	15	84
500-1000	4	5.3	1	1.5	6	10	1	2	4	9.3	1	3	0	0	0	0	1	5
> 1000	2	2.6	3	4.5	1	2	1	2	1	2.3	1	3	1	4	2	9	2	11

Tabla 34. Alteraciones en las plaquetas en el grupo 2.

Plaquetas ($10^3/\mu$ i)	Ingreso n=75	%	3 meses n=68	%	6 meses n=59	%	9 meses n=50	%	12 meses n=43	%	15 meses n=31	%	18 meses n=28	%	21 meses n=21	%	24 meses n=18	%
>150	59	79	57	84	47	79.7	42	84	35	81	27	87	21	75	17	81	14	77.8
149-100	3	4	2	2.9	4	6.8	3	6	2	4.7	0	0	1	3.6	0	0	0	0
99-50	3	4	4	5.9	3	5.1	2	4	1	2.3	1	3.2	3	11	2	9.5	4	22.2
49-20	8	11	2	2.9	4	6.8	0	0	3	7	1	3.2	0	0	1	4.8	0	0
< 20	2	2.7	3	4.4	1	1.7	3	6	2	4.7	1	3.2	3	11	1	4.8	0	0

84

Tabla 39. Alteraciones en la hemoglobina del grupo 3.

Hemoglobina	Ingreso n=64	%	3 meses n=56	%	6 meses n=48	%	9 meses n=31	%	12 meses n=20	%	15 meses n=15	%	18 meses n=10	%
> 10 (g/dl)	47	73	47	84	38	79.2	24	77	17	85	13	87	9	90
< 10 (g/dl)	17	27	9	16	10	20.8	7	23	3	15	2	13	1	10

Tabla 41. Alteraciones en los neutrófilos en el grupo 3.

Neutrófilos / μ l	Ingreso n=64		3 meses n=56		6 meses n=48		9 meses n=31		12 meses n=20		15 meses n=15		18 meses n=10	
		%		%		%		%		%		%		%
> 1500	51	80	45	80	38	79.2	26	84	20	100	11	73	8	80
1499 - 1000	9	14	9	16	8	16.7	2	6.5	0	0	4	27	1	10
999 - 500	3	4.7	2	3.6	0	0	2	6.5	0	0	0	0	1	10
499 - 100	1	1.6	0	0	2	4.2	1	3.2	0	0	0	0	0	0
< 100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

58

Tabla 42. Alteraciones en los linfocitos en el grupo 3.

Linfocitos / μ l	Ingreso n=64		3 meses n=56		6 meses n=48		9 meses n=31		12 meses n=20		15 meses n=15		18 meses n=10	
		%		%		%		%		%		%		%
> 1500	47	73	49	88	36	75	23	74	13	65	9	60	5	50
< 1500	17	27	7	13	12	25	8	26	7	35	6	40	5	50

Tabla 43. Alteraciones en los eosinófilos en el grupo 3.

Eosinófilos/ μ l	Ingreso n=64		3 meses n=56		6 meses n=48		9 meses n=31		12 meses n=20		15 meses n=15		18 meses n=10	
		%		%		%		%		%		%		%
< 500	56	88	53	95	46	96	28	90	19	95	15	100	10	100
500-1000	7	11	3	5.4	1	2	2	6.4	1	5	0	0	0	0
> 1000	1	1.5	0	0	1	2	1	3.2	0	0	0	0	0	0

Tabla 44. Alteraciones en las plaquetas en el grupo 3.

Plaquetas (10 ³ /μl)	Ingreso n=64	%	3 meses n=56	%	6 meses n=48	%	9 meses n=31	%	12 meses n=20	%	15 meses n=15	%	18 meses n=10	%
>150	49	77	46	82	39	81.3	20	65	11	55	12	80	7	70
149-100	5	7.8	2	3.6	3	6.3	3	9.7	5	25	1	6.7	3	30
99 - 50	4	6.3	5	8.9	3	6.3	3	9.7	3	15	2	13	0	0
49 - 20	2	3.1	3	5.4	1	2.1	3	9.7	1	5	0	0	0	0
< 20	1	1.6	0	0	2	4.2	2	6.5	0	0	0	0	0	0

Tabla 49. Alteraciones en la hemoglobina del grupo 4.

Hemoglobina	Ingreso n=61	%	3 meses n=60	%	6 meses n=54	%	9 meses n=50	%	12 meses n=41	%	15 meses n=36	%	18 meses n=30	%	21 meses n=25	%	24 meses n=17	%
> 10 (g/dl)	45	74	53	88	49	90.7	47	87	38	93	35	97	27	90	24	96	18	94.7
< 10 (g/dl)	16	26	7	12	5	9.3	3	6	3	7.3	1	2.8	3	10	1	4	1	5.3

Tabla 51. Alteraciones en los neutrófilos en el grupo 4.

Neutrófilos /ml	Ingreso n=61	%	3 meses n=60	%	6 meses n=54	%	9 meses n=50	%	12 meses n=41	%	15 meses n=36	%	18 meses n=30	%	21 meses n=25	%	24 meses n=17	%
> 1500	52	85	45	75	42	77.8	37	69	31	76	25	69	24	80	19	76	14	73.7
1000 - 1499	5	8.2	11	18	6	11.1	7	14	7	17	8	22	4	13	3	12	4	21.1
500 - 999	3	4.9	4	6.7	5	9.3	5	9.3	3	7.3	2	5.6	2	6.7	1	4	1	5.3
100 - 499	1	1.6	0	0	1	1.9	1	2	0	0	1	2.8	0	0	2	8	0	0
< 100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabla 52. Alteraciones en los linfocitos en el grupo 4.

Linfocitos/ml	Ingreso	%	3 meses	%	6 meses	%	9 meses	%	12 meses	%	15 meses	%	18 meses	%	21 meses	%	24 meses	%
	n=61		n=60		n=54		n=50		n=41		n=36		n=30		n=25		n=17	
>1500	54	89	49	82	47	87	44	82	32	78	31	86	24	80	21	84	19	100
< 1500	7	12	11	18	7	13	6	12	9	22	5	14	6	20	4	16	0	0

Tabla 53. Alteraciones en los eosinófilos en el grupo 4.

Eosinófilos/ml	Ingreso	%	3 meses	%	6 meses	%	9 meses	%	12 meses	%	15 meses	%	18 meses	%	21 meses	%	24 meses	%
	n=61		n=60		n=54		n=50		n=41		n=36		n=30		n=25		n=17	
< 500	52	85	54	89	48	88.8	48	96	39	95	33	92	25	83	23	92	16	94.1
500-1000	7	11	5	8.1	5	8.1	2	4	2	4.9	2	5.5	3	10	2	8	1	5.9
> 1000	2	3.2	1	1.6	1	1.8	0	0	0	0	1	2.7	2	6.6	0	0	0	0

Tabla 54. Alteraciones en las plaquetas en el grupo 4.

Plaquetas (10 ³ /μl)	Ingreso	%	3 meses	%	6 meses	%	9 meses	%	12 meses	%	15 meses	%	18 meses	%	21 meses	%	24 meses	%
	n=61		n=60		n=54		n=50		n=41		n=36		n=30		n=25		n=17	
>150	59	79	57	84	47	79.7	42	84	35	81	27	87	21	75	17	81	14	77.8
149-100	3	4	2	2.9	4	6.8	3	6	2	4.7	0	0	1	3.6	0	0	0	0
99 - 50	3	4	4	5.9	3	5.1	2	4	1	2.3	1	3.2	3	11	2	9.5	4	22.2
49 - 20	8	11	2	2.9	4	6.8	0	0	3	7	1	3.2	0	0	1	4.8	0	0
< 20	2	2.7	3	4.4	1	1.7	3	6	2	4.7	1	3.2	3	11	1	4.8	0	0

REFERENCIAS

1. Mitsuyasu R: AIDS Clin Review 1993/4. Marcel Dekker, New York, 1993, p189.
2. Zon LI, Arkin C, Groopman JE: Hematologic manifestations of the human immunodeficiency virus (HIV). Semin Hematol 25:208-219, 1988
3. Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY, Jones JL, Ward JW: Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus infected persons: Results from the Multistate Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Surveillance Project. Blood 91(1):301-308, 1998.
4. Spivak JL, Barnes DC, Fuchs E, Quinn TC: Serum immunoreactive erythropoietine in HIV infected patients. JAMA 261:310, 1989.
5. Seneviratne LS, Tulpule A, Mummaneni M, et al: Clinical, immunological and pathologic correlates of bone marrow involvement in 253 patients with AIDS – related lymphoma. Blood 92:244A, 1998.
6. Walker RE, Parker RI, Kovacs JA: Anemia and erythropoiesis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and Kaposi sarcoma treated treated with zidovudine. Ann Intern Med 108:372, 1988.
7. Richman DD, Fist MA, Greece MH, et al: The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS related complex: A double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med 317:192, 1987.
8. Anderson LJ: Human parvoviruses. J Infect Dis 161:603, 1990.
9. Frickhofen N, Abkowitz JL, Safford M, et al: Persistent B 19 parvovirus infection in patients infected with human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1): A treatable cause of anemia in AIDS. Ann Intern Med 113:926, 1990
10. Farick MU, Espina B, Mocharnuk R, Trilling Y, Levine AM: Thrombotic thrombocytopenic purpura in patients with human immunodeficiency virus infection: A report of three cases and review of the literature. Am J Hematol 40:103, 1992
11. Telen MJ, Roberts KB, Bartlett JA: HIV associated autoimmune hemolytic anemia: Report of a case and review of the literature. AIDS 3:933, 1990
12. McGinniss MH, Macher AM, Rook AH, Alter HJ: Red cell autoantibodies in patients with acquired immune deficiency syndrome. Transfusion 26:405, 1986.

13. Gupta S, Licorish K: The Coombs' test and the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 100:462, 1984.
14. Toy PTCY, Reid ME, Burns M: Positive direct antiglobulin test associated with hyperglobulinemia in AIDS. *Am J Hematol* 19:145, 1985.
15. Harriman GR, Smith PD, Horne MK, et al: Vitamin B₁₂ malabsorption in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 149:2039, 1989.
16. Herbert V, Fong W, Gulle V, Stopler T: Low holotranscobalamin II is the earliest serum marker for subnormal vitamin B₁₂ (cobalamin) absorption in patients with AIDS. *Am J Hematol* 34:132, 1990.
17. Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE: Anemia and survival in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 19:29, 1998.
18. Henry DH, Beall GN, Benson CA, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia associated with human immunodeficiency virus (HIV) infection and zidovudine therapy: Overview of four clinical trials. *Ann Intern Med.* 1992;117:739-748
19. Demetri G, Wade J, Cella D. Epoetin alfa improves quality of life in cancer patients receiving cytotoxic treatment independent of disease response: prospective clinical trial results. *Blood.* 1997; 90:175a
20. Miles SA. The use of hematopoietic growth factors in VIH infection and AIDS-related malignancies. *Cancer Invest.* 1991;9:229-238
21. Moss AR, Bacchetti P: Editorial review: Natural history of HIV infection. *AIDS* 3:55, 1988.
22. Murphy M, Metcalfe P, Waters A. Incidence and mechanism of neutropenia and thrombocytopenia in patients with human immunodeficiency virus infection. *Br J Haematol.* 1987;66:337-340.
23. Bagnara GP, Zauli G, Giovannini M, Re MC, Furlini G, La Placa M. Early loss of circulating hemopoietic progenitors in HIV-1 infected subjects. *Exp Hematol.* 1990;18:426.
24. Leiderman I, Greenberg M, Adelsberg B, et al. A glycoprotein inhibitor of in vitro granulopoiesis associated with AIDS. *Blood.* 1987;70:1267-1272.
25. Mauss S, Steinmetz HT, Willers R, et al. Induction of granulocyte colony-stimulating factor by acute febrile infection but not by neutropenia in HIV seropositive individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr Human Retrovirol.* 1997;14:430-434.
26. Ellis M, Gupta S, Galant S, et al. Impaired neutrophil function in patients with AIDS or AIDS-related complex: A comprehensive evaluation. *J Infect Dis.* 1988;158:1268-1276.

27. Bodey GP, Buckley M, Sathe US, et al. Qualitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med.* 1966;64:328-340.
28. Moore RD, Keruly J, Chaisson RE, et al. Neutropenia and bacterial infection in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med.* 1995;155:1965-1970.
29. Jacobson MA, Cohen PT, Liu RC, et al. Risk of hospitalization for serious bacterial infection associated with neutropenia severity in patients with HIV. Program and abstracts of the 11th International Conference on AIDS; July 7-12, 1996; Vancouver, Canada. Abstract 231.
30. Meynard J-L, Guiguet M, Arzac S, et al. Frequency and risk factors of infectious complications in neutropenic patients infected with HIV. *AIDS.* 1997;11:995-998.
31. Groopman JE and Feder D. Hematopoietic growth factors in AIDS. *Semin Oncol.* 1992;19:408-414.
32. Groopman JE, Mitsuyasu RT, DeLeo MJ, et al. Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor on myelopoiesis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1987;317:593-598.
33. Kaplan L, Kahn J, Crowe S, et al. Clinical and virologic effect of GM-CSF in patients receiving chemotherapy for HIV associated non-Hodgkin's lymphoma: results of a randomized trial. *J Clin Oncol.* 1991;9:929-940.
34. Kimura S, Matsuda J, Ikematsu S, et al. Efficacy of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia in patients with AIDS. *AIDS.* 1990;12:1251-1255.
35. Keiser P, Higgs E, Scanton J. Neutropenia is associated with bacteremia in patients with HIV. *Am J Med Sci.* 1996;312:118-122.
36. Pechere M, Samii K, Hirschel B. HIV related thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 1993;328:1785-1786.
37. Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY, Jones JL, Ciesielski CA. Surveillance for thrombocytopenia in persons infected with HIV: results from the Multistate Adult and Adolescent Spectrum of Disease Project. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1997;14:374-379.
38. Ballem PJ, Belzberg A, Devine DV, et al. Kinetic studies of the mechanism of thrombocytopenia in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1992;327:1779-1784.
39. Walsh CM, Nardi MA, Karpatkin S. On the mechanism of thrombocytopenic purpura in sexually active homosexual men. *N Engl J Med.* 1984;311:635-639.

40. Bettaieb A, Fromont P, Louache F, et al. Presence of cross-reactive antibody between human immunodeficiency virus (HIV) and platelet glycoproteins in HIV related immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1992;80:162-169.
41. Kouri Y, Borkowsky W, Nardi M, Karpatkin S, Basch RS. Human megakaryocytes have a CD4+ molecule capable of binding human immunodeficiency virus-1. *Blood*. 1993;81:2664-2670.
42. Zucker-Franklin D, Seremetis S, Heng ZY. Internalization of human immunodeficiency virus type I and other retroviruses by megakaryocytes and platelets. *Blood*. 1990;75:1920-1923.
43. Wang J-F, Liu Z-Y, Groopman JE. The alpha-chemokine receptor CXCR4 is expressed on the megakaryocytic lineage from progenitor to platelets, and modulates migration and adhesion. *Blood*. 1998;92:756-764.
44. Zucker-Franklin D, Cao Y. Megakaryocytes of human immunodeficiency virus-infected individuals express viral RNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86:5595-5599.
45. Zucker-Franklin D, Termin CS, Cooper MC. Structural changes in the megakaryocytes of patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV-1). *Am J Pathol*. 1989;134:1295-1304.
46. Swiss Group for Clinical Studies on AIDS. Zidovudine for the treatment of thrombocytopenia associated with HIV: a prospective study. *Ann Intern Med*. 1988;109:718-721.
47. Harker LA, Marzec UM, Novembre F, et al. Treatment of thrombocytopenia in chimpanzees infected with HIV by pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor. *Blood*. 1998;91:4427-4433.
48. Oksenhendler E, Bierling P, Farcet JP, et al. Response to therapy in 37 patients with HIV related thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 1987;66:49.
49. Oksenhendler E, Bierling P, Ferchal F, Clauvel J-P, Seligmann M. Zidovudine for thrombocytopenic purpura related to human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Intern Med*. 1989;110:365-368.
50. Landonio G, Cinque P, Nosari A, et al. Comparison of two dose regimens of zidovudine in an open, randomized, multicenter study for severe HIV related thrombocytopenia. *AIDS*. 1993;7:209-212.
51. Piketty C, Gilquin J, Kazatchkine MD. Successful treatment of HIV related thrombocytopenia with didanosine (ddI). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1994;7:521-522.

52. Tozzi V, Narcisco P, Sebastiani G, Frigiotti D, D'Amato C. Effects of indinavir treatment on platelet and neutrophil counts in patients with advanced HIV disease. *AIDS*. 1997;11:1067-1068.
53. Marroni M, Gresele P, Landonio G, et al. Interferon- α is effective in the treatment of HIV-1 related, severe, zidovudine-resistant thrombocytopenia: a prospective, placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Intern Med*. 1994;121:423-429.
54. Vianelli N, Catani L, Gugliotta L, et al. Recombinant alpha-interferon 2b in the treatment of HIV related thrombocytopenia. *AIDS*. 1993;7:823-827.
55. Imbach P, d'Apuzzo V, Hirt A, et al. High dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet*. 1981;1:1228-1231.
56. Bussel JB, Saimi JS. Isolated thrombocytopenia in patients infected with HIV: treatment with intravenous gammaglobulin. *Am J Hematol*. 1998;28:79-84.
57. Gringeri A, Cattaneo M, Santagostino E, Mannucci PM. Intramuscular anti-D immunoglobulins for home treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 1992;80:337-340.
58. Oksenhendler E, Bierling P, Brossard Y, et al. Anti-Rh immunoglobulin therapy for human immunodeficiency virus-related immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1988;71:1499-1502.
59. Oksenhendler E, Bierling P, Chevret S, et al. Splenectomy is safe and effective in human immunodeficiency virus related immune thrombocytopenia. *Blood*. 1993;82:29-32.
60. Kemeny MM, Cooke V, Melester TS, et al. Splenectomy in patients with AIDS and AIDS-related complex. *AIDS*. 1993;7:1063-1067.
61. Becker AJ, McCulloch EA, Till JE. Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells. *Nature*. 1963;197:452
62. Rubinstein AS, Trobaugh FE Jr. Ultrastructure of presumptive hematopoietic stem cells. *Blood*. 1973;42:61 Maxwell AP, Lappin TRJ, Johnson CF, et al. Erythropoietin production in kidney tubular cells. *Br J Haematol*. 1990;74:535.
63. Maxwell AP, Lappin TRJ, Johnson CF, et al. Erythropoietin production in kidney tubular cells. *Br J Hematology*. 1990;74:535
64. Kaushansky K, Lok S, Holly RD, et al. Promotion of megakaryocyte progenitor expansion and differentiation by the c-mpl ligand thrombopoietin. *Nature*. 1994;369:568. Emerson SF. The stem cell model of hematopoiesis. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen H, eds. *Hematology: Basic Principles and Procedures*. New York, NY: Churchill Livingstone;1995.

65. Emmerson SF. The stem cell model of hematopoiesis. *Hematology: Basic Principles and Procedures*. New York: Churchill Livingstone; 1995.
66. Louache F, Debili N, Narandin A, Coulombel L, Vainchenker W. Expression of CD4+ by human hematopoietic progenitors. *Blood*. 1994;84:3344-3355.
67. Deichmann M, Kronenwett R, Haa R. Expression of the human immunodeficiency virus type 1 co-receptors, CXCR-4 (fusin, LESTR) and CKR-5 in CD34+ hematopoietic progenitor cells. *Blood*. 1997;89:3522-3528.
68. Stanley SK, Kessler SW, Justement JS, et al. CD34 positive bone marrow cells are infected with HIV in a subset of seropositive individuals. *J Immunol*. 1992;149:689-697.
69. De Luca A, Teofili L, Antinor A, et al. Hematopoietic CD 34 positive bone marrow cells are not infected by HIV-1 in vivo, but show impaired clonogenesis. *Br J Haematol*. 1993; 85:20.
70. Molina JM, Scadden DT, Sakaguchi M, et al. Lack of evidence for infection of or effect on growth of hematopoietic progenitor cells after in vivo or in vitro exposure to human immunodeficiency virus. *Blood*. 1990;76:2476-2482.
71. Schwartz BN, Kessler SW, Rothwell SW, et al. Inhibitory effects of HIV-1 infected stromal cell layers on the production of myeloid progenitor cells in human long term bone marrow cultures. *Exp Hematol*. 1994;22:1288-1296.
72. Moses AU, Williams S, Henevild ML, et al. Human immunodeficiency virus infection of bone marrow endothelium reduces induction of stromal hematopoietic growth factors. *Blood*. 1996;87:919-925.
73. Scadden DT, Zeira M, Woon A, et al. Human immunodeficiency virus infection of human bone marrow stromal fibroblasts. *Blood*. 1990;76:317-322.
74. Glasby J, Bukowski R, Steinberg D, Taylor C, Tchekmedyan S, Vadhan-Raj S. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. *J Clin Oncol*. 1997 15:1218-1234
75. Abrams D, Steinhart C, Frascino R. Epoetin alfa improves the quality of life in HIV positive patients with anemia. *Blood*. 1998;92:10b (part 2). Abstract # 3020
76. Moore DA, Benepal T, Portsmouth S, Gill J, Gazzard BG. Etiology and natural history of neutropenia in Human Immunodeficiency Virus Disease: a prospective study. *CID* 2001;32; 469-4