

Investigación original

Evaluación de la médula ósea en pacientes citopénicos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 en hospital colombiano del tercer nivel

Evaluation of the bone marrow in cytopenic patients infected with human immunodeficiency virus type 1 in a third level Colombian hospital

Germán Giraldo-Bahamón¹ [CvLAC](#), Cristhian Felipe Ramírez-Ramos² [CvLAC](#), Orfa Yaneth Motta-Quimbaya³ [CvLAC](#), Juan Diego Rivera-Marín⁴, Juan David Areiza-Paramo⁴, Sebastián Rene Serrano-Valderrama⁴, Hernán Isaías Vargas-Plazas⁵ [CvLAC](#), Diego Fernando Salinas-Cortés⁶

Fecha correspondencia:

Recibido: agosto 16 de 2018.

Revisado: junio 10 de 2019.

Aceptado: julio 3 de 2019.

Forma de citar:

Giraldo-Bahamón G, Ramírez-Ramos CF, Motta-Quimbaya OY, Rivera-Marín JD, Areiza-Paramo JD, Serrano-Valderrama SR *et al.* Evaluación de la médula ósea en pacientes citopénicos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 en Hospital colombiano del tercer nivel. Rev CES Med 2019. 33(3):165-174.

[Open access](#)

[© Derecho de autor](#)

[Licencia creative commons](#)

[Ética de publicaciones](#)

[Revisión por pares](#)

Comparte



Resumen

Objetivo: describir los hallazgos en el estudio de médula ósea de los pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana que presentaron algún tipo de citopenia. **Materiales y métodos:** estudio descriptivo retrospectivo con 37 pacientes adultos con infección confirmada por el virus de inmunodeficiencia humana que presentaron algún tipo de citopenia, durante enero 2011 a diciembre de 2014 en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. **Resultados:** la mediana de edad fue 35 años, el 59 % fueron hombres; en el 48,6 % el tiempo de diagnóstico de la infección fue inferior a un año y el 59 % no recibían terapia antiretroviral al momento de ingreso. La mediana de recuento leucocitario de 2 400 células/mm³, neutrófilos de 1 400 células/mm³ y de linfocitos CD4 de 43 células/mm³. El estudio de médula ósea fue positivo en el 27 %, encontrando infección oportunista diseminada en seis pacientes; dos con neoplasias, además de uno con hipoplasia medular y otro con anemia megaloblástica. **Conclusión:** el estudio de médula ósea en los pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana es una herramienta útil y se debe realizar a todos los pacientes con enfermedad avanzada en el estudio de citopenia asociada o no a fiebre.

Palabras claves: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida; Virus de inmunodeficiencia humana; Médula ósea; Anemia.

Abstract

Objective: To describe the findings in the study of bone marrow of patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection who present some type of cytopenia in a highly complex hospital in southern Colombia. **Materials and methods:** Retrospective descriptive study of case series. All adult patients with confirmed HIV infection who presented some type of cytopenia during January 2011 to December 2014 at the University Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, were included. A total of 37 patients com-

Gestión por Open Journal System

DOI: <http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.33.3.1>
ISSN 0120-8705
e-ISSN 2215-9177

Sobre los autores:

1. Médico internista en Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva Colombia.
2. Médico internista Instituto del Corazón y Metrosalud E.S.E. Fellow de cardiología, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín Colombia.
3. Médico internista en Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva Colombia. Fellow de reumatología, Universidad Nacional de Colombia.
4. Médico Universidad Surcolombiana.
5. Médico internista Clínica Medilaser, Neiva Colombia.
6. Docente de pregrado y postgrado medicina interna- infectología, Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana. Jefe del departamento de infectología Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva Colombia.

Grupo de investigación en medicina interna SIMI; grupo

pleted the inclusion criteria. **Results:** the median age was 35 years, 59 % men; in 48.6 % of the individuals, the time of diagnosis by HIV was less than one year and 59 % did not receive antiretroviral therapy at the time of admission. A median was found in a leukocyte count of 2400 cells / mm³, neutrophils of 1400 cells / mm³, CD4 lymphocytes of 43 cells / mm³. The bone marrow study was positive in 27 % of the cases (10 patients), finding disseminated opportunistic infection in six patients; two neoplasms, plus a medullar hypoplasia and a case of megaloblastic anemia. **Conclusion:** The study of bone marrow in patients with HIV infection is a useful tool and should be performed in all patients with HIV infection with advanced disease in the study of cytopenia associated or not with fever.

Keywords: Acquired immunodeficiency syndrome; Human immunodeficiency virus; Bone marrow; Anemia.

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud desde el comienzo de la epidemia del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) casi 75 millones de personas han sido infectadas y cerca de 36 millones de personas han muerto por la enfermedad y se considera que a nivel mundial existen entre 32,2 a 38,8 millones de personas que viven con VIH (1,2). La infección crónica por este agente conduce a la inmunodeficiencia progresiva y disregulación del sistema inmune (3,4), generando un mayor riesgo de infecciones oportunistas (5,6), un aumento en la incidencia de ciertas enfermedades neoplásicas (7-9) y de trastornos autoinmunes (10,11).

Aunque casi todos los sistemas orgánicos pueden verse afectados por el microorganismo, el compromiso hematológico y sus manifestaciones son de gran importancia, pues estas se producen en casi la mayoría de los pacientes durante el curso de la enfermedad (12). Este agente influye en todas las líneas de células hematopoyéticas, lo que resulta en un gran espectro de anormalidades y es usual que presenten algún tipo de citopenia (13,14).

Pese a que el evento característico es la linfopenia de células T CD₄, hasta el 80 % de los pacientes desarrollan anemia (15), 50 % desarrollan neutropenia (16) y 40 % trombocitopenia (13). Por tanto, la biopsia de médula ósea puede ser una herramienta útil en estos pacientes (17,18) en eventos tales como fiebre de origen desconocido (19), en la documentación de infecciones oportunistas diseminadas (20) o de malignidades, con un rendimiento diagnóstico reportado de 27 % a 36 %, siendo mejor para los pacientes que presentan alguna alteración hematológica y fiebre (18).

La alteración de la médula ósea en el paciente con infección por VIH es multifactorial y, además de lo mencionado, también deben considerarse los efectos secundarios mielotóxicos de terapias utilizadas para tratar esta infección y sus complicaciones (21).

Con este trabajo se pretende describir las alteraciones encontradas en los pacientes de un centro de referencia de tercer nivel en quienes se realizó estudio de biopsia y aspirado médula ósea en el contexto de alguna alteración objetiva de las líneas hematopoyéticas.

Metodología

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de serie de casos realizado en un hospital de tercer nivel de complejidad de Neiva (Hospital Universitario Hernando

investigación MI-Dneuropsy,
Universidad Surcolombiana
Neiva Colombia.

Moncaleano Perdomo) y centro de referencia para la zona sur de Colombia. El periodo de estudio comprendió entre enero de 2011 y enero de 2014. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: personas mayores de 18 años, infección por VIH confirmada por Western Blot con alguna alteración de sus líneas celulares hematopoyéticas -definidas por anemia (hemoglobina menor de 13 g/dL para hombres y menor de 12 g/dL para mujeres), leucopenia (leucocitos menores de 4 000/mL), neutropenia (neutrófilos menores de 1 500 por mL), trombocitopenia (plaquetas menores de 150 000 / mL)- y a quienes se les hubiese realizado una biopsia y aspirado de médula ósea. Se realizó la revisión de las descripciones antomo-patológicas y además una inspección documental de las historias clínicas en el archivo del hospital para la obtención de los datos y variables de interés mediante un formulario diseñado por los investigadores.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa Epi info versión 7.1.4 licencia libre, y Epidat versión 4.0, licencia libre. Se generaron estadísticas descriptivas (frecuencias y proporciones) para las variables cualitativas, medidas de tendencia central (media, mediana), medida de dispersión (desviación estándar) y medidas de posición (mínimo, máximo y rango).

Los análisis de correlación se realizaron mediante gráficos de dispersión para las variables continuas, con estadístico de Spearman (ρ entre 0-0,25: no correlación; 0,26-0,5= débil; 0,51 - 0,75= moderada y entre 0,76 y 1= fuerte) y significancia con prueba T student definido como valor p menor a 0,05.

La alteración de la médula ósea en el paciente con infección por VIH es multifactorial y, además de lo mencionado, también deben considerarse los efectos secundarios mielotóxicos de terapias utilizadas para tratar esta infección y sus complicaciones.

El presente trabajo se clasifica como una "intervención sin riesgo" según la normatividad internacional y según el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 de Colombia la investigación se clasifica como de riesgo mínimo. Todos los pacientes firmaron el consentimiento institucional diseñado para procedimientos invasivos luego de que se realizara una explicación detallada de las indicaciones, riesgos y ventajas. El protocolo del estudio fue aprobado el comité de ética del hospital y de la Universidad Surcolombiana.

Resultados

Entre 139 pacientes con infección por VIH que recibieron atención en la institución, 50 contaban con estudio de médula ósea y 37 cumplieron los criterios de inclusión, quienes constituyeron la población final para el análisis de los datos obtenidos. La indicación para realizar el estudio en todos los individuos fue la presencia de citopenias; de estos, cuatro pacientes cursaban con una fiebre de origen desconocido.

Se encontró un predominio del sexo masculino con una mediana de edad de 35 años. En cerca de la mitad de la población el tiempo de diagnóstico de infección por VIH fue inferior a un año y casi la totalidad de los pacientes cumplían con categoría de sida. En 59 % de los casos no recibían tratamiento antiretroviral, un hallazgo relacionado con altas cargas virales ([cuadro 1](#)).

El 94 % de los pacientes presentaban anemia, siendo la citopenia más frecuente, seguido de leucopenia (78,4 %) y trombocitopenia (56,7 %). Se encontró más de una alteración en las líneas celulares, así: 43 % bicitopenia (leucopenia y anemia en 69 %, anemia con trombocitopenia 25 % y leucopenia con trombocitopenia 6 %) y 43 % de los pacientes con pancitopenia.

En el 27 % de los estudios anatomopatológicos de médula ósea se pudo realizar un diagnóstico etiológico definitivo y la infección oportunista por histoplasmosis fue la

más frecuente. En dos casos se encontró neoplasia en medula ósea: uno con linfoma no Hodgkin y otro con leucemia aguda ([cuadro 2](#)).

Cuadro 1. Condiciones generales de los pacientes a quienes se les realizó estudio de medula ósea

Característica	%	IC 95 %
Masculino	59	50,4 - 68,7
Terapia antiretroviral al momento de ingreso	41	40,8 - 61
Tiempo de diagnóstico	De novo	24,3
	<1 año	24,3
	1.5 años	37,8
	>5 años	13,5
Infección oportunista	Sí	94,5
	No	5,5
Conteo de CD ₄ (células/mL)	<50	56,7
	50-99	21,6
	100-200	13,5
	>200	8,1
Carga viral (copias/mL)	<1000	8,1
	1000-10,000	2,7
	10,000-100,000	45,9
	>100,000	43,2

El 94 % de los pacientes presentaban anemia, siendo la citopenia más frecuente, seguido de leucopenia (78,4 %) y trombocitopenia (56,7 %).

Cuadro 2. Hallazgos principales en los estudios positivos de medula ósea realizados en pacientes con infección por VIH y alteraciones hematológicas

Diagnóstico	%	IC 95 %
Representación de las tres líneas	59,4	52,0 - 78,1
Histoplasmosis	11	10 - 32,7
Toxoplasmosis diseminada	2,7	2,0 - 14,4
Linfoma no Hodgkin	2,7	1,1 - 8,3
Leucemia aguda	2,7	2,3 - 21,8
Hiperplasia eritroide con representación de las tres líneas	5,4	1,0 - 7,4
Hipocelular con representación de las tres líneas	5,4	4,6 - 22,1
Eosinofilia con representación de las tres líneas	2,7	2,3 - 19,9
Inflamación crónica granulomatosa	2,7	2,0 - 25,3
Anemia megaloblástica	2,7	1,8 - 12,7
Hipoplasia medular	2,7	2,1 - 20,5

En los casos de diagnóstico final de infección oportunista diseminada se encontró una alta frecuencia de pancitopenia; por otro lado, los pacientes con diagnóstico oncológico presentaban solo compromiso de dos líneas celulares; en ambos casos la anemia con trombocitopenia fue lo más frecuente. Todos los pacientes con diagnóstico etiológico específico tenían un conteo bajo de CD₄.

Se analizó la asociación entre los niveles de linfocitos T CD₄ y las diferentes citopenias. La relación entre leucopenia y conteo de CD₄ mostró una tendencia a asociar un menor conteo de CD₄ con un menor número de leucocitos. Hallazgos similares se encontraron al examinar las diferentes tendencias entre neutropenia y conteo de CD₄, anemia y conteo de CD₄ y trombocitopenia y conteo de CD₄ ([figuras 1-4](#)). Sin embargo, ninguno presentó un coeficiente de correlación con significancia estadística indicando que no hay una clara correlación lineal.

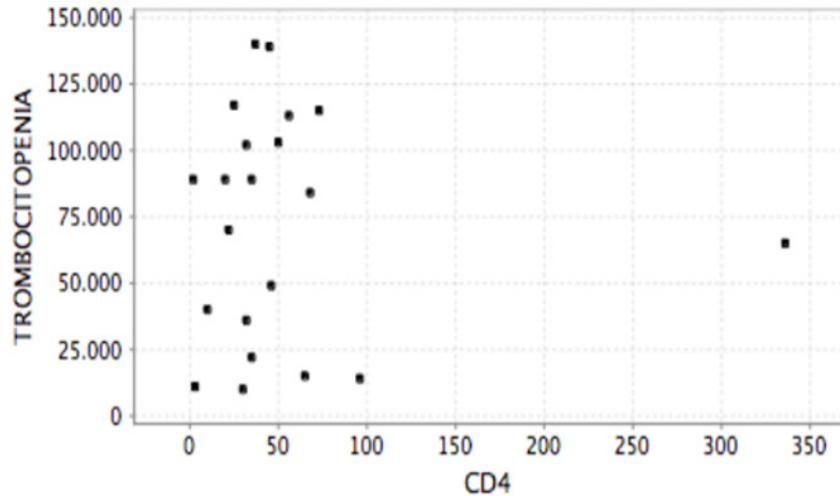


Figura 4. Relación entre los niveles de plaquetas y conteo de células CD4 en pacientes con infección por VIH y alteraciones hematológicas

Aunque es claro que la presencia de citopenia en el paciente con VIH obedece a diferentes mecanismos, el estado inmunológico en relación con el conteo CD4 es uno de los más importantes.

Con el objetivo de establecer si el tiempo de duración de la infección al momento del diagnóstico influenciaba la presencia de cualquier alteración hematológica (trombocitopenia, neutropenia, anemia y leucopenia) se realizó un análisis de correlación mediante el método de Spearman, el cual no mostró un hallazgo positivo para correlación entre las variables analizadas ([cuadro 3](#)).

Cuadro 3. Coeficiente de correlación entre las diferentes alteraciones hematológicas y el conteo de células CD4

Variables	Coeficiente de correlación	Valor p
Leucopenia/ CD ₄	0,076	0,69
Neutropenia/CD ₄	-0,345	0,14
Anemia/CD ₄	0,159	0,36
Trombocitopenia/CD ₄	-0,027	0,90

Discusión

Aunque es claro que la presencia de citopenia en el paciente con VIH obedece a diferentes mecanismos, el estado inmunológico en relación con el conteo CD₄ es uno de los más importantes. En este grupo se observó que casi la totalidad se encontraban dentro de la categoría de sida, muchos de ellos con tiempo de diagnóstico inferior a un año y sin terapia antiretroviral al momento del ingreso, condiciones que están relacionadas con compromiso hematológico ([21](#)).

La anormalidad hematológica más frecuente fue la anemia, seguido por la leucopenia y trombocitopenia, una situación acorde a lo publicado en la literatura ([13,15](#)). La gran mayoría de la población presentó compromiso de más de dos líneas de células hematopoyéticas. Calore *et al.* ([22](#)) realizan un estudio descriptivo sobre los hallazgos en medula en 97 pacientes con sida, encontrando un diagnóstico específico en el 34 % de los casos, siendo el hallazgo más frecuente la presencia de bacilos ácido alcohol resistentes en 12 % de las biopsias, seguido por infección fúngica (8 %

de los casos; 62 % correspondían a histoplasmosis) (22). Esto concuerda con los hallazgos de rendimiento diagnóstico de la prueba en esta investigación, pero contrastada en cuanto a la etiología, sin poder evidenciar micobacterias en este estudio.

Varios estudios soportan la utilidad diagnóstica de la biopsia y el aspirado de médula ósea en pacientes con VIH en diferentes escenarios: infección diseminada (20), fiebre de origen desconocido (19) y en el estudio de las citopenias (17). En cuanto a las infecciones encontradas, en orden de frecuencia se diagnostican micobacterias, seguidas por histoplasma (20,23-25). Estos datos claramente difieren al comportamiento visto en este trabajo, pues en orden de frecuencia fue la histoplasmosis la primera causa, destacando el hecho que las micobacterias no se encontraron y la infección por toxoplasma fue no significativa, algo no descrito previamente. Lo anterior puede ser explicado por el hecho que la población estudiada eran pacientes con alteraciones hematológicas y no con infecciones oportunistas, lo que pudo generar que se excluyeran pacientes con enfermedad infecciosa.

En el escenario de fiebre de origen desconocido el rendimiento diagnóstico no cambia significativamente en lo referente a las infecciones diseminadas, hallazgos concordantes con lo reportado en la literatura (19,24). Santos *et al.* (24) evalúan la utilidad de la biopsia de médula ósea en 72 pacientes con sida y fiebre de origen desconocido, encontrando hallazgos diagnósticos relevantes en 18 %, de nuevo siendo las infecciones oportunistas las más importantes. Pande *et al.* (26), hallan un rendimiento diagnóstico del 26,7 %, con causas similares.

Aunque el estudio patológico con coloraciones básicas y especiales es una herramienta útil en el abordaje de este tipo de condiciones, el mielocultivo puede presentar mayor rendimiento.

Si bien el estudio patológico con coloraciones básicas y especiales es una herramienta útil en el abordaje de este tipo de condiciones, puede presentar mayor rendimiento cuando se realiza mielocultivo, no realizado en los pacientes y pudiendo ser esta una de las razones a considerar el rendimiento levemente inferior (34 % vs. 27 %) a lo descrito previamente (20).

Es más probable encontrar alteraciones medulares importantes en cuanto más bajo sea el conteo de linfocitos CD₄ y es de mayor importancia en pacientes con un conteo menor a 100 células/mL. Keiser *et al.* (23) describen un aumento en la probabilidad de encontrar un resultado positivo en médula ósea con conteo de linfocitos CD₄ menor a 50 (odds ratio = 3,1). Lo anterior fue notado en los pacientes en quienes se encontró una causa específica.

En estos pacientes se evidenció que a mayor número de líneas células comprometidas mayor es la posibilidad de hallar una etiología específica, soportando el hecho que el escenario de mayor utilidad diagnóstica del estudio de médula ósea en los pacientes con VIH ocurre en el contexto de fiebre (24,26,27), fiebre asociada a citopenias (17,18,28) y en el paciente con pancitopenia asociada o no a fiebre (29).

Pese a que se pudo notar una tendencia de asociación entre la disminución de los linfocitos T CD₄ y el incremento de la posibilidad de tener alteraciones hematológicas, no se encontró correlación significativa. Lo anterior posiblemente explicado por el número pequeño de pacientes incluidos en el análisis.

Tampoco se encontró correlación entre el tiempo evolución de la enfermedad y las diferentes citopenias, ni una relación entre la carga viral y desarrollo de las alteraciones hematológicas estudiadas, denotando nuevamente que el parámetro de conteo de linfocitos T CD₄ sea un parámetro más importante en este aspecto.

El presente trabajo tiene varias limitaciones: primero la naturaleza retrospectiva no permite realizar un adecuado control de algunos sesgos como de selección de la población que fue llevada al estudio de médula ósea, controlar factores de confusión. También por la falta de aleatorización de la población y el diseño propio esté sujeto a sesgos de confusión. El número pequeño de la población incluida no permite realizar una conclusión generalizable; sin embargo, destacamos el hecho que se realizó un análisis de un periodo de tiempo de cuatro años y que de manera rutinaria no se lleva a un estudio medular invasivo a los pacientes con infección por VIH.

En conclusión, las alteraciones hematológicas se relacionan frecuentemente con el estado inmunológico del paciente con infección por VIH siendo un parámetro importante el conteo de células T CD₄. Por otro lado, no son inusuales encontrarlas en los pacientes con infección oportunista diseminada; por esto parece que un escenario donde puede tener importante utilidad dicho examen es el de pacientes con sospecha de estas enfermedades más aún si es en contexto de fiebre prolongada o de origen desconocido y aun mayor cuando se complementa con herramientas como el mielocultivo, que si bien no fue realizado en el presente trabajo sí ha sido descrito previamente en la literatura por otros trabajos.

Fuente de financiamiento

Los autores declaran no haber recibido ninguna financiación para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. Fetting J, Swaminathan M, Murrill Cs, Kaplan Je. Global Epidemiology Of Hiv. Infect Dis Clin North Am. 2014;28 (3):323-37.
2. Maartens G, Celum C, Lewin Sr. Hiv Infection: Epidemiology, Pathogenesis, Treatment, And Prevention. Lancet. 2014;384 (9939):258-71.
3. Beck Jm. Abnormalities in host defense associated with HIV Infection. Clin Chest Med. 2013;34 (2):143-53.
4. Sabin Ca, Lundgren Jd. The natural history of Hiv infection. Curr Opin Hiv Aids. 2013;8 (4):311-7.
5. Zaroni Bc, Gandhi Rt. Update On opportunistic infections in the era of effective antiretroviral therapy. Infect Dis Clin North Am. 2014;28 (3):501-18.
6. Bowen Ln, Smith B, Reich D, Quezado M, Nath A. Hiv-Associated opportunistic cns infections: pathophysiology, diagnosis and treatment. Nat Rev Neurol. 2016;12 (11):662-74.
7. Rios A. Hiv-Related hematological malignancies: a concise review. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2014;14 Suppl:S96-103.
8. Lambert Aa, Merlo Ca, Kirk Gd. Human immunodeficiency virus-associated lung malignancies. Clin Chest Med. 2013;34 (2):255-72.

Las alteraciones hematológicas se relacionan frecuentemente con el estado inmunológico del paciente con infección por VIH, siendo un parámetro importante el conteo de células T CD₄.

9. Engels Ea, Goedert Jj. Human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome and cancer: past, present, and future. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97 (6):407-9.
10. Roszkiewicz J, Smolewska E. Kaleidoscope Of autoimmune diseases in HIV infection. *Rheumatol Int.* 2016;36 (11):1481-91.
11. Viro E, Duclos A, Adelaide L, Mialhes P, Hot A, Ferry T, Et Al. Autoimmune Diseases and HIV infection: a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2017;96 (4):E5769.
12. Hambleton J. Hematologic Complications of Hiv infection. *Oncology (Williston Park).* 1996;10 (5):671-80.
13. Sloand E. Hematologic complications of HIV infection. *Aids Rev.* 2005;7 (4):187-96.
14. Scott Sb. Emergency Department management of hematologic and oncologic complications in the patient infected with HIV. *Emerg Med Clin North Am.* 2010;28 (2):325-33
15. Belperio Ps, Rhew Dc. Prevalence and outcomes of anemia in individuals with human immunodeficiency virus: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004;116 Suppl 7a:27s-43s.
16. Kuritzkes Dr. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and bacterial infection in patients with human immunodeficiency virus disease: the role of granulocyte colony-stimulating factor. *Clin Infect Dis.* 2000;30 (2):256-60.
17. Brook Mg, Ayles H, Harrison C, Rowntree C, Miller Rf. Diagnostic Utility of bone marrow sampling in Hiv positive patients. *Genitourin Med.* 1997;73 (2):117-21.
18. Llewelyn Mj, Noursedeghi M, Dogan A, Edwards Sg, Miller Rf. Diagnostic Utility of bone marrow sampling in hiv-infected patients since the advent of highly active antiretroviral therapy. *Int J Std Aids.* 2005;16 (10):686-90.
19. Fernandez-Aviles F, Ribera Jm, Romeu J, Batlle M, Navarro Jt, Manterola Jm, Et Al. The usefulness of the bone marrow examination in the etiological diagnosis of prolonged fever in patients with HIV infection. *Med Clin (Barc).* 1999;112 (17):641-5.
20. Akpek G, Lee Sm, Gagnon Dr, Cooley Tp, Wright Dg. Bone marrow aspiration, biopsy, and culture in the evaluation of hiv-infected patients for invasive mycobacteria and histoplasma infections. *Am J Hematol.* 2001;67 (2):100-6.
21. Choi SY, Kim I, Kim NJ, Lee SA, Choi YA, Bae JV, et al. Hematological manifestations of human immunodeficiency virus infection and the effect of highly active anti-retroviral therapy on cytopenia. *Korean J Hematol.* 2011;46 (4):253-7.
22. Calore EE, Tanaka PY, Perez NM, De Almeida LV. Bone marrow pathology in aids. *Pathol Res Pract.* 2004;200 (9):591-7.
23. Keiser P, Rademacher S, Smith JW. Utility of bone marrow culture and biopsy in the diagnosis of disseminated infections in aids. *Am J Hematol.* 1997;56 (1):1-4.

24. Santos Es, Raez LE, Eckardt P, Decesare T, Whitcomb CC, Byrne GE, Jr. The utility of a bone marrow biopsy in diagnosing the source of fever of unknown origin in patients with aids. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;37 (5):1599-603.
25. Kilby Jm, Marques MB, Jaye DI, Tabereaux PB, Reddy Vb, Waites KB. The Yield of bone marrow biopsy and culture compared with blood culture in the evaluation of hiv-infected patients for mycobacterial and fungal infections. *Am J Med*. 1998;104 (2):123-8.
26. Pande A, Bhattacharyya M, Pain S, Ghosh A, Samanta A. Diagnostic Yield Of bone marrow examination in hiv associated fuo in art naive patients. *J Infect Public Health*. 2010;3 (3):124-9.
27. Benito N, Nunez A, De Gorgolas M, Esteban J, Calabuig T, Rivas Mc, Et Al. Bone marrow biopsy in the diagnosis of fever of unknown origin in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med*. 1997;157 (14):1577-80.
28. Tanaka Py, Hadad Dj, Barletti Sc, De Souza Sa, Calore Ee. bone marrow biopsy in the diagnoses of infectious and non-infectious causes in patients with advanced hiv infection. *J Infect*. 2007;54 (4):362-6.
29. Madrigal-Jimenez HM, Hernandez-Rivera G. Usefulness of bone marrow microscopic examination in hiv-infected patients with pancytopenia. *Gac Med Mex*. 2006;142 (1):13-7.