

## Perfil de parámetros hematológicos en el HIV pediátrico y los cambios asociados al tratamiento antirretroviral

► Damián Prado<sup>1a\*</sup>, María Florencia Sánchez<sup>2a</sup>, Jeanette Balbaryski<sup>3a</sup>, Marcela Candi<sup>4a</sup>, Graciela Barboni<sup>5a</sup>, Susana Laucella<sup>6b</sup>, Eduardo Gaddi<sup>7a</sup>

<sup>1</sup> Bioquímico. Especialista en Bioquímica Clínica, Hematología.

<sup>2</sup> Bioquímica.

<sup>3</sup> Licenciada en Química con orientación en Análisis Clínicos.

<sup>4</sup> Médica Pediatra.

<sup>5</sup> Médica Pediatra. Especialista en Infectología.

<sup>6</sup> Bióloga. Dra. en Biología.

<sup>7</sup> Bioquímico. Dr. en Bioquímica.

<sup>a</sup> División Inmunología Hospital General de Agudos "Dr. Pedro de Elizalde".

<sup>b</sup> Instituto Nacional de Parasitología "Dr. Mario Fatała Chaben".

\* Autor para correspondencia.

### Resumen

Las alteraciones hematológicas son comunes durante la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). El objetivo de este trabajo fue describir los perfiles hematológicos e inmunológicos de niños infectados, antes y después de 36 meses de implementado el tratamiento antirretroviral (TARV). Se revisaron historias clínicas de niños expuestos, atendidos en este hospital en el período 2008-2018, con edades entre 6 meses y 14 años. Fueron empleados un contador hematológico (ADVIA 2120), un citómetro de flujo (FACScalibur BD) y una PCR en tiempo real Nuclisens EasyQ (bioMérieux). En 486 historias clínicas se encontraron 58 pacientes sin TARV, 30 por diagnóstico reciente y 28 por adherencia incorrecta o abandono de tratamiento. En ambos grupos se observó disminución porcentual de hemoglobina (Hb) (53% y 43%), volumen corpuscular medio (VCM) (43% y 7%) y LTCD4+ (37% y 57%), respectivamente, sin alteraciones significativas en otros parámetros hematológicos. Veintidós niños con correcta adherencia al TARV incrementaron significativamente los niveles de LTCD4+ ( $t_0$ :18,8±9%,  $t_1$ :32,7±6%), Hb ( $t_0$ :10,9±1,6 g/dL,  $t_1$ :12,6±1,1g/dL) y VCM ( $t_0$ :78,7±4,5 fL,  $t_1$ :101,9±5,6 fL), con disminución simultánea de la carga viral (CV) ( $t_0$ :4,4±0,75 log  $t_1$ :<1,70 log) después del seguimiento. La disminución de Hb observada aproximadamente en el 50% de los pacientes sin TARV estaría asociada a la acción viral y al tiempo de evolución de la infección. El incremento en los niveles, asociados a macrocitosis, se relacionaría con el aumento de LTCD4+ y disminución de la CV.

**Palabras clave:** HIV; Pediatría; Alteraciones hematológicas

*Hematological parameters profile in pediatric HIV and changes associated with antiretroviral treatment*

### Abstract

*Hematologic abnormalities are common during human immunodeficiency virus (HIV) infection. Our aim was to describe hematological and immunological profiles present in antiretroviral treatment (ART)-naïve infected children and the changes observed after 36 months of ART initiation. Medical records of exposed children attended at this hospital in the 2008-2018 period were reviewed. Children between 6 months and 14 years were included. An automated blood analyser ADVIA 2120, a FACScalibur BD flow cytometer, and a*

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

Nuclisens EasyQ bioMérieux real-time PCR were used to determine different parameters. In 486 medical records evaluated, 58 patients ART-naïve were found, 30 due to recent diagnosis and 28 for incorrect adherence or abandoned treatment. In both groups, a percentage decrease in hemoglobin (Hb) (53% and 43%), mean corpuscular volume (MCV) (43% and 7%) and LTCD4+ (37% and 57%) levels respectively, was observed, without significant alterations in other hematological parameters. Twenty-two children with ART correct adherence increased significantly CD4+T cells ( $t_0$ :18.8±9%,  $t_1$ :32.7±6%), Hb ( $t_0$ :10.9±1.6 g/dL,  $t_1$ :12.6±1.1 g/dL) and MCV ( $t_0$ :78.7±4.5 fL,  $t_1$ :101.9±5.6 fL) levels, with simultaneous decrease of viral load (VL), ( $t_0$ :4.4±0.75 log,  $t_1$ :<1.70 log), after 36 months of follow-up. The reduction in Hb levels observed in 50% approximately of patients without ART would be associated with viral action and time of evolution of the infection. The increase in Hb levels and an associated macrocytosis would be related to the CD4+ T cells increase and VL decrease.

**Keywords:** HIV; Pediatric; Hematological alterations

## Perfil de parâmetros hematológicos no HIV pediátrico e as alterações associadas ao tratamento anti-retroviral

### Resumo

Alterações hematológicas são comuns durante a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Nosso objetivo foi descrever os perfis hematológicos e imunológicos em crianças infectadas, antes e após 36 meses de implementar o tratamento antirretroviral (TARV). Foram revisados os prontuários das crianças expostas atendidas neste hospital no período 2008-2018, com idade entre 6 meses e 14 anos. Um contador hematológico (ADVIA 2120), um citômetro de fluxo (FACScalibur BD) e um PCR em tempo real Nuclisens EasyQ (bioMérieux), foram usados. Em 486 prontuários foram encontrados 58 pacientes livres de TARV, 30 por diagnóstico recente e 28 por adesão incorreta ou abandono do tratamento. Em ambos os grupos, observou-se diminuição percentual de hemoglobina (Hb) (53% e 43%), volume corpuscular médio (VCM) (43% e 7%) e LTCD4+ (37% e 57%), respectivamente, sem alterações significativas nos demais parâmetros hematológicos. Vinte e duas crianças com adesão correta ao TARV aumentaram significativamente os níveis de LTCD4+ ( $t_0$ :18,8±9%,  $t_1$ :32,7±6%), Hb ( $t_0$ :10,9±1,6 g/dL,  $t_1$ :12,6±1,1 g/dL) e VCM ( $t_0$ :78,7±4,5 fL,  $t_1$ :101,9±5,6 fL), com diminuição simultânea da carga viral (CV) ( $t_0$ :4,4±0,75 log,  $t_1$ :<1,70 log), depois do seguimento. A diminuição dos níveis de Hb observada em aproximadamente 50% dos pacientes sem TARV estaria associada à ação viral e ao tempo de evolução da infecção. O aumento nos níveis, associados a macrocitose, estaria relacionado com o aumento de LTCD4+ e diminuição da CV.

**Palavras-chave:** HIV; Pediatria; Alterações hematológicas

## Introducción

Las alteraciones hematológicas y/o las citopenias son las consecuencias más comunes de la infección por HIV-sida (1) (2) (3). Con la progresión de la enfermedad y el deterioro inmunológico asociado, el compromiso hematopoyético tiende a ser más severo, lo cual reduce la eficacia terapéutica tanto de antirretrovirales como de la medicación específica para infecciones oportunistas o neoplasias (4) (5) (6). La anemia es un hallazgo común observado en niños infectados con HIV que afecta entre el 16% y el 94% de los pacientes, según los estadios de la enfermedad (7) (8) (9). La neutropenia ha sido observada en el 43% de los niños infectados no tratados y se incrementa con la progresión de la enfermedad o como consecuencia de infecciones oportunistas. La linfopenia, como resultado de la depleción de los linfocitos TCD4+ (LTCD4+), es uno

de los hallazgos más tempranos de la infección, mientras que la trombocitopenia puede ser la manifestación de presentación en lactantes y debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de la púrpura trombocitopénica inmune (10) (11) (12) (13) (14). Varias de las alteraciones hematológicas descritas se corrigen con una correcta adherencia al tratamiento antirretroviral (TARV). El monitoreo de los cambios en los parámetros hematológicos en niños infectados con HIV, mientras están recibiendo TARV, podría ser un indicador útil de una adecuada respuesta a la medicación implementada (15) (16) (17) (18).

En función de los antecedentes previos, los objetivos del presente trabajo fueron caracterizar las alteraciones hematológicas e inmunológicas presentes en una población pediátrica infectada con HIV, libre de TARV y describir las modificaciones observadas en las mismas luego del comienzo o reinicio del esquema terapéutico específico.

## Materiales y Métodos

### Población

Se revisaron historias clínicas de niños expuestos a la infección por HIV atendidos en la División Inmunología del Hospital General de Niños “Dr. Pedro de Elizalde” (HGNPE) desde el año 2008 al 2018. Se incluyeron niños infectados con HIV con edades entre 6 meses y 14 años, quienes se encontraban sin TARV, debido a una confirmación diagnóstica reciente, o bien por adherencia subóptima o abandono del tratamiento. Se registraron datos clínicos, inmunológicos, virológicos y hematológicos, además de las interurrencias infecciosas correspondientes a la evaluación inicial, previos al inicio de la medicación. Una vez instaurado el TARV, los parámetros hematológicos e inmunológicos fueron evaluados a los 36 meses de seguimiento. Dicho tratamiento incluyó combinaciones de diferentes drogas, según las normas vigentes en el momento de inicio del mismo, teniendo en cuenta la disponibilidad de formulación pediátrica, tolerabilidad y presencia de mutaciones virales (19) (20) (21). Durante este lapso también fue evaluada la adherencia al tratamiento mediante los criterios provistos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (22) (23). La misma fue monitoreada a través de encuestas, registro de retiro de recetas en farmacia y conteo de píldoras durante las consultas médicas. Se consideró un cumplimiento adecuado cuando la adherencia fue igual o mayor del 95%.

### Métodos

Los parámetros hematológicos correspondientes a la primera evaluación posterior al diagnóstico de la infección o al reinicio del TARV fueron medidos mediante un contador hematológico ADVIA 2120 (Siemens, Tarrytown, NY, EE.UU.). Las poblaciones linfocitarias se evaluaron por citometría de flujo utilizando un citómetro FACSCalibur (Becton Dickinson BD, Franklin Lakes, NJ, EE.UU.) de cuatro colores. Para los recuentos porcentuales y absolutos de las subpoblaciones de LT se realizó una marcación utilizando tubos TruCount (BD) con anticuerpos monoclonales combinados en diferentes fluorocromos. En el análisis de los datos se utilizó el programa Cell Quest Pro. Los resultados de LTCD4+ se expresaron en porcentaje y valor absoluto. Los niveles de ARN de HIV [carga viral (CV)] fueron determinados mediante la técnica de PCR en tiempo real, Nuclisens EasyQ HIV versión 1.2 (bioMérieux, Marcy l’Etoile, Francia). Los resultados se expresaron como  $\log_{10}$  del número de UI/mL, con un umbral de detección de 50 UI/mL ( $\log < 1,70$ ).

Se utilizaron las normativas de la Sociedad Argentina de Hematología que establecen valores de referencia de hemoglobina (Hb) y volumen corpuscular medio

(VCM) de acuerdo al intervalo de edad. Asimismo, para evidenciar descensos en los niveles de Hb y caracterizar cambios en el volumen eritrocitario, se consideró que los límites inferiores de referencia normales (media-2 DE), para Hb y VCM, oscilan entre 9,5 y 11,5 g/dL y 68 y 78 fL, respectivamente, para niños entre 6 meses y 14 años de edad. Para el resto de los parámetros evaluados se utilizaron rangos de referencia pediátricos: neutropenia, cuando el conteo absoluto de neutrófilos fue inferior a 1000  $\text{cél}/\text{mm}^3$ , linfopenia, recuento celular menor de 800  $\text{cél}/\text{mm}^3$  y trombocitopenia, recuento de plaquetas inferior a 100 000  $\text{cél}/\text{mm}^3$  (24). Los pacientes fueron agrupados en base a las características clínicas e inmunológicas de las guías del Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Atlanta, EE.UU. (CDC) (25) (26). El recuento porcentual de LTCD4+ permitió dividir a los pacientes en tres grupos de acuerdo a su estatus inmunológico; Grupo 1: sin evidencia de inmunosupresión, LTCD4+  $\geq 25\%$ ; Grupo 2: inmunosupresión moderada, LTCD4+ de 24-15%; Grupo 3: inmunosupresión severa, LTCD4+  $< 15\%$ . Los valores de los parámetros hematológicos, inmunológicos y de CV de los pacientes evaluados se expresaron como media y desvío estándar ( $M \pm DE$ ).

### Análisis estadístico

Para determinar la asociación entre los índices hematológicos correspondientes a los pacientes y los rangos de referencia pediátricos se utilizó el *test* de Fisher, con un valor de significación (*p*) menor de 0,05. Se empleó el *test* de Mann-Whitney para determinar las diferencias entre los parámetros hematológicos y los niveles de LTCD4+ y de CV.

### Consideraciones éticas

El estudio fue realizado en concordancia con las normativas éticas de la Declaración de Helsinki de 1975 y fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del HGNPE (Código de registro 270).

## Resultados

### Características inmunológicas, virológicas e infectológicas de los participantes en el estudio

De un total de 486 historias clínicas de niños expuestos a la infección por HIV seguidos en el HGNPE entre los años 2008 y 2018, se seleccionaron 58 correspondientes a pacientes que no recibían TARV. Treinta de las mismas correspondieron a niños con diagnóstico reciente de HIV, mientras que otras veintiocho eran de pacientes que presentaban fallas en la adherencia al TARV o bien abandono del mismo. Los 58 pacientes seleccionados

habían adquirido la infección por transmisión vertical. Las principales características demográficas, inmunológicas, virológicas y las patologías infecciosas asociadas presentes en ambos grupos se observan en la Tabla I. La mediana de edad de los niños con debut de enfermedad fue significativamente menor que la de los niños que presentaban adherencia subóptima o abandono de tratamiento. Los valores medios de los niveles porcentuales y absolutos de LTCD4+ de los pacientes con adherencia subóptima presentaron una disminución significativa ( $p < 0,05$ ) respecto a los de los niños con diagnóstico reciente. El valor medio de CV en ambos grupos fue elevado: 4,7 y 4,5 log, respectivamente, sin diferencias significativas entre los mismos. Aproximadamente un 60% de los niños de ambos grupos presentó intercurrentes infecciosas: la neumonía, el muguet y la tuberculosis, fueron las más frecuentes. Otros cuadros como meningitis por *Criptococcus neoformans* y coriorretinitis por *Toxoplasma gondii* se desarrollaron en pacientes con fallas en la adherencia y estuvieron asociados a una marcada inmunosupresión y niveles elevados de CV. Cinco pacientes con diagnóstico reciente presentaron cuadros de desnutrición leve o moderada.

Valores de los parámetros hematológicos en las poblaciones estudiadas

La totalidad de los valores medios correspondientes a cada parámetro hematológico evaluado, con la excepción de los niveles de Hb en ambos grupos y del porcentaje linfocitario en los pacientes con falla en la adherencia o abandono, se encontraron dentro del intervalo de referencia de los valores medios correspondientes al intervalo etario estudiado. Al comparar los dos grupos entre sí, la Hb presentó niveles disminuidos en forma no significativa en los pacientes con diagnóstico reciente ( $p = 0,077$ ), mientras que el VCM presentó en estos mismos pacientes, una disminución significativa ( $p = 0,048$ ).

El resto de los parámetros no presentaron diferencias entre los grupos evaluados (Tabla II). En quince de los 58 pacientes (26%), nueve con diagnóstico reciente y seis con mala adherencia al TARV, se encontró una leucocitosis, con valores que oscilaron entre 11 100 y 17 200  $\text{cél}/\text{mm}^3$ . Solo un paciente mostró leucopenia de 2700  $\text{cél}/\text{mm}^3$ , cuatro pacientes neutrofilia, con valores entre 8900 y 12 500  $\text{cél}/\text{mm}^3$ , mientras que no se registró ningún caso de neutropenia.

El 53% de los pacientes con diagnóstico reciente de HIV ( $n = 16$ ) presentó niveles disminuidos de Hb y, en trece de ellos se observó disminución del VCM. A su vez, doce niños con adherencia subóptima (43%) tuvieron valores disminuidos de Hb, si bien sólo fue registrada microcitosis en dos de ellos. El porcentaje de pacientes en los que se registró leucopenia, neutropenia, linfopenia y plaquetopenia no exhibió diferencias relevantes entre ambos grupos. Desde el punto de vista inmunológico fue destacable el alto porcentaje de niños con inmunosupresión severa. Once pacientes con diagnóstico reciente (37%) y dieciséis niños que reiniciaron el TARV tras su abandono (57%), presentaron niveles porcentuales de LTCD4+ inferiores al 15%, por lo cual se los incluyó en el estadio de inmunosupresión severa de la clasificación pediátrica del CDC (Tabla III).

Cambios longitudinales en parámetros hematológicos e inmunológicos asociados a la adherencia al TARV

Luego de 36 meses de seguimiento, 22 niños mantuvieron buena adherencia (BA) al TARV, mientras que una adherencia subóptima fue observada en los 36 restantes. De estos últimos, 19 niños presentaron una adherencia discontinua (AD), reflejada en valores de CV muy oscilantes, si bien llegaron a niveles no detectables en la segunda evaluación. Los restantes 17 pacientes, y debido

Tabla I. Características demográficas, inmunológicas, virológicas e intercurrentes infecciosas en 58 niños infectados con HIV en el momento de su inclusión en el estudio

Grupo	n	Sexo		Edad (años) mediana (rango)	LTCD4+ (M ± DE)		CV (M ± DE) log	Intercurrentes infecciosas (n pacientes)
		M	F		%	$\text{mm}^3$		
Diagnóstico reciente	30	14	16	4,1* (0,5 - 12,4)	20 ± 6,5•	574 ± 331†	4,7 ± 0,75	Muguet 2, NMN 3, TBC 3, OMA 1, diarrea 3, IU 2, bronquiolitis 1
Falla en adherencia / abandono	28	13	15	8,1* (0,6 - 14,6)	12 ± 5,5•	234 ± 430†	4,5 ± 0,55	Muguet 4, NMN 3, TBC 2, OMA 2, diarrea 2, meningitis 1, coriorretinitis 1, neumonitis 1

\*, •, †, diferencias significativas  $p < 0,05$ . NMN: neumonía; TBC: tuberculosis; OMA: otitis media aguda; IU: infección urinaria.

Tabla II. Niveles de parámetros hematológicos en los grupos de niños infectados con HIV, previos al comienzo o reinicio del TARV

Parámetro	Diagnóstico reciente (n=30) (M ± DE)	Falla en adherencia/abandono (n=28) (M ± DE)	Valores medios de referencia para el rango de edad
Leucocitos/mm <sup>3</sup>	9400 ± 3180	7830 ± 2650	4000 - 11 000
Neutrófilos %	42 ± 17	49 ± 10	33 - 54
Neutrófilos/mm <sup>3</sup>	3780 ± 1285	3590 ± 940	1500 - 7500
Eosinófilos %	3 ± 4	3 ± 3,5	3 - 5
Eosinófilos/mm <sup>3</sup>	333 ± 473	270 ± 257	200 - 500
Linfocitos %	47 ± 10	34 ± 10,5	38 - 59
Linfocitos/mm <sup>3</sup>	3415 ± 1645	2800 ± 1448	1500 - 9500
Plaquetas/mm <sup>3</sup>	313 000 ± 67 000	222 000 ± 94 300	150 000 - 450 000
Hb (g/dL)	10,7 ± 0,95	11,3 ± 1,05	11,5 - 13,5
VCM (fL)	78 ± 5 *	86 ± 3 *	76 - 89

\* Diferencia significativa  $p < 0,05$ .

Tabla III. Porcentaje de pacientes con HIV estudiados, de ambos grupos, sin TARV, con parámetros hematológicos e inmunológicos por debajo del límite inferior del intervalo de referencia

Alteración hematológica	Diagnóstico reciente (n=30)	Falla en adherencia / abandono (n=28)	Valor límite inferior o límite inferior de acuerdo a la edad*
Leucopenia	3% (1)	4% (1)	<4000/mm <sup>3</sup>
Neutropenia	0	0	<1000/mm <sup>3</sup>
Linfopenia	0	4% (1)	<800/mm <sup>3</sup>
Plaquetopenia	7% (2)	4% (1)	<100 000/mm <sup>3</sup>
Anemia	53% (16)	43% (12)	<9,5 g/dL / <11,5 g/dL*
Microcitosis	43% (13)	7% (2)	<68 fL / <78 fL *
Inmunosupresión severa	37% (11)	57% (16)	LTCD4+ <15%

\* Límite inferior de referencia normal (media - 2 DE).

a una mala adherencia (MA), en ningún momento lograron niveles no detectables de CV. Los 58 pacientes que comenzaron o reiniciaron el TARV tenían algún inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa (INTR) en el esquema de drogas. En 43 pacientes la combinación más utilizada de INTR fue zidovudina (AZT) + lamivudina (3TC), en 10 fue estavudina (d4T) + 3TC, mientras que en 5 fue d4T + abacavir (ABC). Como tercera droga del esquema antirretroviral, según las normas vigentes en el momento del ingreso, los pacientes tenían incluido un inhibidor de proteasa (IP) o un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa (INNTR). Cuarenta y dos niños tenían un IP en su esquema terapéutico y la combinación lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) fue la más empleada (n=40), mientras que en los dos restantes se utilizó nelfinavir (NFV). Los INNTR fueron utilizados en 16 pacientes, nevirapina (NVP) en 12 y efavirenz (EFV) en 4.

Los niveles de Hb de los niños del grupo BA presentaron un aumento significativo ( $p=0,039$ ) luego del TARV ( $t_0$ : 10,9±1,6 g/dL,  $t_1$ : 12,6±1,1 g/dL). En forma similar, el VCM se incrementó durante el seguimiento ( $t_0$ : 78,7±4,5 fL,  $t_1$ : 101,9±5,6 fL). En este grupo de niños los valores porcentuales ( $t_0$ : 18,8±9%,  $t_1$ : 32,7±6%) y absolutos ( $t_0$ : 493±317 cél/mm<sup>3</sup>,  $t_1$ : 975±427 cél/mm<sup>3</sup>) de LTCD4+ se incrementaron significativamente ( $p < 0,001$ ), asociados con una disminución simultánea de la CV ( $t_0$ : 4,4±0,75 log,  $t_1$ : log<1,70) en el mismo período.

El comportamiento de los parámetros evaluados en los 19 niños con AD fue similar al del grupo BA. Todos ellos presentaron, en el momento de evaluación a los 36 meses, un valor de CV no detectable, (log<1,70), a pesar de la notable fluctuación en dichos valores a lo largo del tiempo de seguimiento.



En los 17 niños que no lograron la negativización de la CV (grupo MA) los niveles de Hb no presentaron diferencias significativas luego de 36 meses de seguimiento ( $t_0$ :  $10,6 \pm 1,7$  g/dL,  $t_1$ :  $11,8 \pm 1,2$  g/dL). El VCM se incrementó, de modo significativo ( $t_0$ :  $81,9 \pm 5,7$  fL,  $t_1$ :  $94,1 \pm 7,2$  fL) sin embargo, no se alcanzaron niveles de franca macrocitos. Los valores porcentuales y absolutos de LTCD4+ en este grupo de pacientes no mostraron cambios significativos ( $t_0$ :  $18 \pm 10,8\%$ ,  $t_1$ :  $22,4 \pm 6,5\%$ , y  $t_0$ :  $746 \pm 490$  cél/mm<sup>3</sup>,  $t_1$ :  $571 \pm 227$  cél/mm<sup>3</sup>, respectivamente). Los valores medios de CV se mantuvieron detectables ( $t_0$ :  $4,53 \pm 0,9$ , log  $t_1$ :  $3,42 \pm 1,0$  log) (Fig. 1).

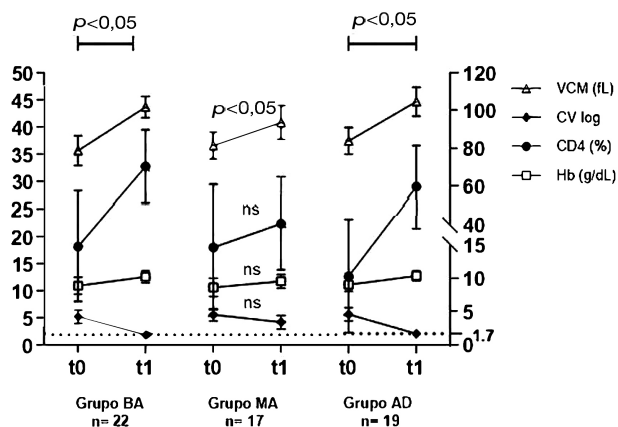


Figura 1. Cambios longitudinales asociados a la adherencia al TARV, en los niveles de VCM, CV, LTCD4+ y Hb, luego de 36 meses de seguimiento. Los grupos BA, MA y AD corresponden a pacientes con buena adherencia continua (BA), mala adherencia continua (MA) y adherencia discontinua (AD), respectivamente. En los grupos BA y AD, los cuatro parámetros, VCM, CV, LTCD4 y Hb presentaron diferencias significativas entre  $t_0$  y  $t_1$ . En el grupo MA esto se observó en el valor de VCM solamente.

## Discusión y Conclusiones

En este estudio retrospectivo se analizaron las complicaciones hematológicas relacionadas a la infección por HIV y las modificaciones asociadas al TARV. El hecho que los 58 pacientes incluidos en el estudio adquirieran la infección por transmisión vertical implica que la acción del virus impacta desde muy temprano en los diferentes órganos y sistemas del paciente, sumado a la falta de tratamiento específico o a una adherencia subóptima al mismo, presente en la población estudiada. Esto se reflejó en el nivel de inmunosupresión, la alta CV y la presencia de diferentes comorbilidades infecciosas, tanto en niños con diagnóstico reciente como en los que presentaron fallas en la adherencia. Desde el punto de vista de la evaluación hematológica se comprobó que la disminución de la Hb por debajo del límite inferior del intervalo de referencia, observada en

aproximadamente el 50% de los pacientes, fue el hallazgo que se presentó con mayor frecuencia. Esta prevalencia se encuentra dentro del intervalo observado en otros estudios, si bien realizados en diferentes poblaciones y con distintas características socio-demográficas, además del diferente tamaño de muestra y criterios utilizados en la definición de anemia (27) (28) (29) (30) (31). Asimismo, el 43% de los pacientes con diagnóstico reciente y con Hb disminuida presentó microcitos. En más del 40% de los niños que reiniciaron el TARV también se comprobaron niveles de Hb inferiores al intervalo de referencia, si bien con una baja incidencia de microcitos. Esta discrepancia podría responder a distintas causas, como la notoria diferencia de edad entre los niños de ambos grupos, el mayor número de problemas nutricionales en niños con diagnóstico reciente o al componente inflamatorio de la infección crónica asociado a una anemia, presente en los niños de mayor edad y que reiniciaron el tratamiento. De todos modos, el incremento gradual del valor del VCM con la edad condiciona, en cierta manera, la mayor incidencia de valores bajos de VCM en el grupo de niños recién diagnosticados.

Si bien en ambos grupos de pacientes se observaron procesos infecciosos de origen bacteriano, la leucocitosis con marcada neutrofilia no fue un hallazgo frecuente, excepto en interurrencias infecciosas graves. Esta situación, a pesar de la alta proporción de pacientes con inmunosupresión severa, indicaría una respuesta cuantitativa de los neutrófilos en la respuesta inmune innata, aceptablemente conservada. La disminución del porcentaje linfocitario con depleción selectiva de LTCD4+ se reflejó en el importante nivel de inmunosupresión observado en los pacientes con fallas en la adherencia.

Los recuentos de leucocitos, neutrófilos, eosinófilos, linfocitos y de plaquetas, no presentaron diferencias significativas entre los grupos estudiados, luego del tiempo de seguimiento, a diferencia de las observadas con la Hb y el VCM. Los niveles de Hb en los pacientes con una adherencia correcta y prolongada, e incluso en aquellos niños con adherencia discontinua, presentaron un incremento significativo, en contraste con el grupo sin esa condición terapéutica. Entre las diversas causas conducentes a tal comportamiento, como las interurrencias infecciosas, acción de otros medicamentos, el estado nutricional, etc., es fundamental la actividad viral. Los niveles continuamente elevados de CV están asociados al aumento en la producción de diversas citoquinas con acción inhibitoria específica sobre los precursores eritropoyéticos, por acción de linfocitos, monocitos y macrófagos infectados con HIV (32) (33). El comportamiento del VCM fue similar al de la Hb, con una fuerte asociación entre una constante y franca macrocitos y el incremento en los niveles de LTCD4+ y CV no detectables. Esta situación no fue observada en la mayoría

de los pacientes con adherencia subóptima. En base a este hallazgo es que se supone que la incidencia de la macrocitosis estaría relacionada a la correcta adherencia al tratamiento, reflejando la acción de los diversos INTR, en especial la zidovudina, sobre un determinado aspecto de la eritropoyesis, como es el incremento en el volumen eritrocitario, pero no con una relación directa del fármaco en la producción de anemias macrocíticas (34) (35).

En conclusión, el monitoreo de los cambios observados en diversos parámetros hematológicos con la incorporación del TARV, brinda una importante información adicional, ya que la mejoría de los mismos podría ser un indicador útil de buena respuesta al TARV.

### Fuentes de financiación

El presente trabajo fue realizado sin haberse recibido una financiación específica.

### Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses respecto del presente trabajo.

### Correspondencia

Bioq. DAMIÁN PRADO  
División Inmunología. Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde".  
Av. Montes de Oca 40  
1270 CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES, Argentina  
Correo electrónico: pradodamian.bioq@gmail.com

### Referencias bibliográficas

1. Tilahun M, Gedefie A, Ebrahim E, Seid A, Ali A, Shibabaw A, *et al.* Immuno-haematological abnormalities of HIV-infected patients before and after initiation of highly active antiretroviral therapy in the antiretroviral therapy clinics of six health facilities at Dessie Town, Northeast Ethiopia. *J Blood Med* 2022; 13: 243-53.
2. Appay V, Sauce D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences. *J Pathol* 2008; 214: 231-41.
3. Cohen M, Shaw G, McMichael A, Haynes B. Acute HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1943-54.
4. Bhowmik A, Banerjee P. Hematological manifestation in HIV infected children. *J Coll Physicians Surg Pak* 2015; 25: 119-23.
5. Evans R, Scadden D. Haematological aspects of HIV infection. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000; 13: 215-30.
6. Alexaki A, Wigdahl B. HIV-1 Infection of bone marrow hematopoietic progenitor cells and their role in trafficking and viral dissemination. *PLoS Pathogens* 2008; 4 (12): e1000215.
7. Vishnu P, Aboulaflia D. Haematological manifestations of human immune deficiency virus infection. *Br J Haematol* 2015; 171: 695-709.
8. Ruhinda E, Bajunirwe F, Kiwanuka J. Anaemia in HIV-infected children: severity, types and effect on response to HAART. *BMC Pediatr* 2012; 12: 170.
9. Akilimali P, Kashala-Abotnes E, Musumari P, Kayembe P, Tylleskar T, Mapatano M. Predictors of persistent anaemia in the first year of antiretroviral therapy: a retrospective cohort study from Goma, the Democratic Republic of Congo. *PLoS One* 2015 Oct 16; 10 (10): e0140240.
10. Firnhaber C, Smeaton L, Saukila N, Flanigan T, Gangakhedkar R, Kumwenda J, *et al.* Comparisons of anemia, thrombocytopenia, and neutropenia at initiation of HIV antiretroviral therapy in Africa, Asia, and the Americas. *Int J Infect Dis* 2010 Dec; 14 (12): e1088-92.
11. Yanli M, Wenge Z, Changhe S, Ning W, Tianl F. Effects of HIV on metabolic and biological pathways of CD4+ T lymphocytes. *Exp Ther Med* 2018; 15: 2946-50.
12. Patrikar S, Basannar D, Bhatti V, Kotwal A, Gupta R, Grewal R. Rate of decline in CD4 count in HIV patients not on antiretroviral therapy. *Med J Armed Forces India* 2014; 70: 134-8.
13. Scaradavou A. HIV-related thrombocytopenia. *Blood* 2002; 16: 73-6.
14. Barboni G, Candi C, Bayon M, Balbaryski J, Gaddi E. Prevalencia de trombocitopenia en niños con HIV/SIDA. *Medicina (B. Aires)* 2010; 70: 421-6.
15. Harris R, Sterne J, Abgrall S, Dabis F, Reiss P, Saag M, *et al.* Prognostic importance of anaemia in HIV-1 infected patients starting antiretroviral therapy: collaborative analysis of prospective cohort studies in industrialized countries. *Antivir Ther* 2008; 13 (8): 959-67.
16. Baralkiewicz G, Juszczak J. Changes of erythrocytes corpuscular volume in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. *HIV AIDS Rev* 2007; 6: 20-4.
17. Obirikorang C, Yeboah F. Blood haemoglobin measurement as a predictive indicator for the progression of HIV/AIDS in resource-limited setting. *J Biomed Sci* 2009; 18: 102.
18. Geletaw T, Tadesse M, Demisee A. Hematologic abnormalities and associated factors among HIV infected children pre-and post- antiretroviral treatment, North West Ethiopia. *J Blood Med* 2017; 8: 99-105.
19. Department of Health and Human Services. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Department of Health and Human Services EE.UU. Clinical info HIV gov. 2008.
20. Bologna R. Tratamiento antirretroviral en niños. En: Atención integral de niños, niñas y adolescentes con VIH. Ministerio de Salud. OPS, UNICEF, SAP. 1ª edición; 2012.
21. Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación Argentina. Guía para la atención de niños, niñas y adolescentes con VIH y con exposición perinatal. Dirección de sida y ETS. Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación Argentina. 2016.
22. Paterson D, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, *et al.* Adherence to protease inhibitor therapy

- and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133: 21-30.
23. Miller L, Hays R. Measuring adherence to antiretroviral medications in clinical trials. *HIV Clinical Trials* 2000; 1: 36-46.
  24. Sociedad Argentina de Hematología. *Guías de Diagnóstico y Tratamiento*. 2019.
  25. Centers for Disease Control and Prevention, 1994: revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994; 43: 1-10.
  26. Centers for Disease Control and Prevention, 2008: Definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years. *MMWR* 2008; 57: 1-12.
  27. Dikshit B, Wanchu A, Kaur Sachdeva R, Sharma A, Das R. Profile of hematological abnormalities of Indian HIV infected individuals. *BMC Blood Disorders* 2009; 9: 5.
  28. Ezeonwu B, Ikefuna A, Oguonu T, Okafor H. Prevalence of hematological abnormalities and malnutrition in HIV-infected under five children in Enugu. *Niger J Clin Pract* 2014; 17 (3): 303-8.
  29. Moore R, Forney D. Anemia in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29: 54-7.
  30. Song R, Jelagat J, Dzombo D, Mwalimu M, Mandaliya K, Shikely K, *et al.* Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected children in Kenya. *Pediatrics* 2007; 120: e856-61.
  31. Kibaru E, Nduati R, Wamalwa D, Kariuki N. Impact of highly active antiretroviral therapy on hematological indices among HIV-1 infected children at Kenyatta National Hospital-Kenya: retrospective study. *AIDS Res Ther* 2015; 12: 26.
  32. Koka P, Reddy S. Cytopenias in HIV infection: mechanism and alleviation of hematopoietic inhibition. *Curr HIV Res* 2004; 2 (3): 275-82.
  33. Pascutti M, Erkelens M, Nolte M. Impact of viral infections on hematopoiesis: from beneficial to detrimental effects on bone marrow output. *Front Immunol* 2016 Sep 16; 7: 364.
  34. Nucifora E, Basack N. Macrocytosis: causas, diagnóstico diferencial y tratamiento en pediatría y en el adulto. *Hematología* 2015; 19: 222-38.
  35. Romanelli F, Empey K, Pomeroy C. Macrocytosis as an indicator of medication (zidovudine) adherence in patients with HIV Infection. *AIDS Patient Care STDS* 2002; 16 (9): 405-11.

**Recibido: 21 de abril de 2023**

**Aceptado: 1 de agosto de 2023**