

PREVALENCIA DE TROMBOCITOPENIA EN NIÑOS CON HIV/SIDA.

GRACIELA BARBONI, MARCELA CANDI, MARIELA BAYON, JEANNETTE BALBARYSKI, EDUARDO GADDI

División Inmunología Clínica, Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde, Buenos Aires

Resumen La trombocitopenia es una de las múltiples alteraciones hematológicas presentes en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Puede ser de curso crónico, en la cual la destrucción inmune, el secuestro esplénico o el daño en la producción son los mecanismos primariamente involucrados, o aguda, acompañando a otra intercorriencia. En este trabajo se evaluó la prevalencia de trombocitopenia en un lapso de 14 años, en una población pediátrica con HIV/sida, analizando las características clínicas y la relación con el estado inmuno-virológico. La prevalencia de trombocitopenia fue de 8.5%, (29 de los 339 niños en seguimiento). En 22 fue de curso crónico y en 7 aguda. Los pacientes evaluados presentaron niveles porcentuales de TCD4+ variables y la presencia de trombocitopenia no estuvo en relación con el compromiso inmunitario. Los pacientes trombocitopénicos tuvieron niveles de carga viral significativamente mayores que los que no la presentaron. En 10 de los 29 niños con recuentos plaquetarios disminuidos, la trombocitopenia fue la manifestación inicial de la infección por HIV. Las manifestaciones hemorrágicas de las trombocitopenias crónicas fueron leves, presentes en el 23% de los niños y no se asociaron al deterioro inmunológico, mientras que en las agudas fueron más graves y condicionadas a la evolución de la enfermedad coexistente. El desarrollo de trombocitopenias se ve favorecido por la continua actividad viral y la falla en la implementación del tratamiento antirretroviral adecuado.

Palabras clave: trombocitopenia, HIV en niños

Abstract *Prevalence of thrombocytopenia in HIV infected children.* Thrombocytopenia is a common hematologic finding in patients infected with the human immunodeficiency virus. Multiple mechanisms may contribute to the development of chronic thrombocytopenia as immune-mediated platelet destruction, enhanced platelet splenic sequestration and impaired platelet production. Acute thrombocytopenia is frequently associated with coexisting disorders. In this study, the prevalence of thrombocytopenia was evaluated in a cohort of HIV infected children analyzing the clinical features and the association with the immunological and virological status of the disease in a 14 year-follow-up period. Thrombocytopenia prevalence was of 8.5% (29 out 339 children evaluated). Chronic and acute thrombocytopenia was observed in 22 and 7 children respectively. The percentages of CD4+ T cells were variable and not related with the presence of thrombocytopenia. Thrombocytopenic patients showed viral load levels significantly increased; being the thrombocytopenia the initial clinical manifestation of HIV infection in 10 out 29 children. Mild chronic thrombocytopenia bleeding found in 23% of children evaluated was not correlated with the immunologic status of the disease. In contrast, the severity of acute thrombocytopenia depended on the evolution of associated clinical conditions. Constant viral activity and failure in the use of antiretroviral agents might induce the development of thrombocytopenia in HIV-infected children.

Key words: thrombocytopenia, HIV in children

La trombocitopenia es una de las múltiples alteraciones hematológicas observadas en el curso de la infección por HIV, pudiendo constituir la presentación inicial de la fase sintomática de la infección. La asociación entre el síndrome de inmunodeficiencia adquirida y la trombocitopenia crónica fue descrita incluso antes de que el HIV fuera aislado y caracterizado¹⁻³. Diversos mecanismos fisiopatológicos, entre ellos la destrucción plaquetaria por formación de complejos inmunes, el secuestro esplénico

o el daño en la producción, contribuyen al desarrollo de la misma⁴⁻⁵.

La rápida capacidad de mutación del HIV es esencial como mecanismo de escape a la vigilancia inmunológica y, por tanto, responsable del incremento del mimetismo molecular hacia antígenos del huésped⁶⁻⁹. Los inmunocomplejos que se forman contienen autoanticuerpos que presentan reacción cruzada tanto con el HIV como con la glicoproteína IIIa de la membrana plaquetaria. Una característica única de estos autoanticuerpos es su habilidad para generar especies reactivas de oxígeno a través de la activación de la 12 lipooxigenasa y la NADPH oxidasa, conduciendo a una fragmentación oxidativa y constituyendo, de este modo, una vía de destrucción plaquetaria independiente del complemento¹⁰⁻¹³. Por otro lado, el HIV

Recibido: 3-III-2010

Aceptado: 2-VII-2010

Dirección postal: Dra. Graciela Barboni, J.V.González 944, 1879 Quilmes Oeste, Buenos Aires, Argentina
Fax (54-11) 4307-0140 e-mail: gbarboni@intramed.net

infecta los megacariocitos, ya que éstos expresan receptor de CD4 y los correceptores necesarios (receptores de quimioquinas), replicándose y ejerciendo así su acción citopática, que se traduce en producción defectuosa y apoptosis plaquetaria¹⁴⁻¹⁸. La activación de las plaquetas por acción del virus se asocia con anomalías en la síntesis y expresión de P-selectina. La alteración en la expresión de la forma soluble de esta molécula de adhesión, al igual que la de L-selectina sobre los leucocitos, e ICAM-1 a nivel leucocitario y endotelial, contribuye a la disfunción del sistema inmune observada en el curso de la infección por HIV¹⁹⁻²¹.

En la denominada púrpura trombocitopénica inmune asociada al HIV, el mecanismo fisiopatológico principalmente involucrado es la destrucción plaquetaria periférica, mientras que la trombocitopenia de pacientes con inmunodepresión grave (recuento de linfocitos TCD4+ < 200/ μ l) es atribuida predominantemente a una producción plaquetaria disminuida, consecuencia de una hematopoyesis inefectiva²²⁻²⁴. Por otro lado, también se ha demostrado que a medida que la enfermedad progresa, la prevalencia y gravedad de la trombocitopenia se correlaciona con los niveles incrementados de la carga viral plasmática²⁵.

El objetivo del presente trabajo fue establecer la prevalencia de trombocitopenia en la población pediátrica con HIV/ sida asistida en el Hospital General de Niños Dr Pedro de Elizalde, evaluando además las características, curso clínico y la asociación con el compromiso inmunoviológico durante el transcurso de la enfermedad.

Materiales y métodos

Este estudio fue realizado en una población de 339 niños infectados con HIV por transmisión vertical y evaluados clínica, inmune y virológicamente en forma periódica en la División Inmunología del Hospital General de Niños Dr Pedro de Elizalde durante el período enero 1996 – julio 2009. Fueron incluidos tanto los pacientes infectados con HIV que presentaron a lo largo del seguimiento recuentos plaquetarios menores a $100 \times 10^9/l$ durante un lapso mínimo de 12 meses (trombocitopenia de curso crónico), como aquellos que presentaron una trombocitopenia de curso agudo, de reciente diagnóstico²⁶. Al momento de su primera evaluación, todos los pacientes infectados fueron clasificados según los estadios clínicos e inmunológicos de la clasificación de HIV en niños, del Centro de Control de Enfermedades de EE.UU. (CDC), complementando la evaluación infectológica mediante la determinación de la carga viral plasmática²⁷. Se obtuvo el consentimiento informado de los responsables de todos los pacientes participantes en el estudio.

El diagnóstico de la infección por HIV se realizó en niños mayores de 18 meses por métodos serológicos de ELISA y *Western Blot*, mientras que en los menores de 18 meses se estableció por la positividad de dos pruebas virológicas mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). En los niños con confirmación diagnóstica de infección por HIV, y que reunieron criterios clínicos, inmunológicos y virológicos, fue instaurado el tratamiento antirretroviral de alta eficacia (HAART).

En todos los pacientes, además de los controles clínicos se evaluaron los recuentos plaquetarios mediante un contador hematológico *Cell Dyn* 3500 y examen microscópico de extendidos sanguíneos. Los linfocitos TCD4+ se evaluaron mediante citometría de flujo (*FACScan* Becton Dickinson) con anticuerpos monoclonales anti CD45, CD3 (FITC), CD14, CD4 (PE), y control isotópico adecuado. En la determinación de la carga viral plasmática (CV) se utilizó el método *NASBA Real Time* (Nuclisens Biomérieux), con un límite de detección de 50 copias/ml (log 1.70). Se definió como falla virológica al descenso menor a 1 log en los valores de carga viral respecto al valor basal, luego de un período de 8 a 12 semanas de iniciado el HAART, o bien a la presencia de una carga viral > 400 copias/ml (log 2.60) en muestras sucesivas luego de 6 meses de tratamiento²⁸.

Análisis estadístico: Para analizar la relación entre la trombocitopenia como variable dicotómica (presencia / ausencia) y los parámetros inmuno-viológicos, se utilizó el test de Student. Para establecer la significación ($p < 0.05$) entre los niveles de plaquetas, TCD4+ y CV se utilizó el coeficiente r de Pearson.

Resultados

En el seguimiento de 339 niños con HIV/Sida durante un período de 14 años, se detectó que 29 de ellos presentaron trombocitopenia (8.5%). La mediana de edad de aparición de esta condición fue 6 años, con un rango entre 3 meses y 13 años.

En 22 (76%) fue de curso crónico, con recuentos plaquetarios < $100 \times 10^9/l$ y una duración mínima de 12 meses. Los 7 niños restantes (24%) presentaron trombocitopenias de curso agudo, atribuidas a diversas condiciones fisiopatológicas como síndrome urémico hemolítico en 3 niños, anemia microangiopática en otros 3 pacientes y síndrome de activación macrofágica en el restante. Dado que niveles disminuidos de plaquetas están asociados a cuadros clínicos de distinta etiología, se determinó que en 10 de los 29 niños (34%), la trombocitopenia fue la manifestación inicial de la infección por HIV. Estos 10 niños reunieron exclusivamente criterios de trombocitopenia de evolución crónica, representando el 45% de tales casos (Fig. 1).

Para comprobar la posible asociación entre recuentos plaquetarios disminuidos, el estado inmunológico y el compromiso virológico, se evaluaron los niveles de linfocitos TCD4+ y de CV, tanto en los pacientes trombocitopénicos como en aquellos que no presentaron tal alteración hematológica. No se observaron diferencias significativas ($p: 0.597$) entre las medianas (M) correspondientes a la distribución porcentual de los TCD4+ de pacientes trombocitopénicos (M: 23.3%) y los que no la presentaron (M: 24.5%). Por el contrario, al relacionar los niveles plaquetarios y el estado virológico, se obtuvieron diferencias significativas ($p: 0.002$) entre las medianas de la distribución del log CV de pacientes trombocitopénicos (M: log 4.06) y los que presentaron recuentos normales de plaquetas (M: log 3.23), observándose en estos últimos

una mayor dispersión de valores de CV entre la mediana y el cuartil 25% (Fig. 2).

Dado que en el seguimiento longitudinal de los 29 pacientes con trombocitopenia los niveles plaquetarios tuvieron fluctuaciones, se correlacionó su nivel más bajo con los niveles de TCD4+ y CV. No se obtuvo significación estadística al correlacionar este valor de plaquetas con los niveles de TCD4+ ($r: 0.278, p: 0.144$), ni con los valores de CV ($r: 0.188, p: 0.327$). Sin embargo, 27 de los 29 niños presentaron niveles de CV superiores a log 1.70, límite de detección de la determinación. (Fig. 3). Respecto a este último resultado, se analizó su relación con la terapéutica antirretroviral en los 29 niños trombocitopénicos. Se comprobó que 10 niños no habían iniciado el tratamiento

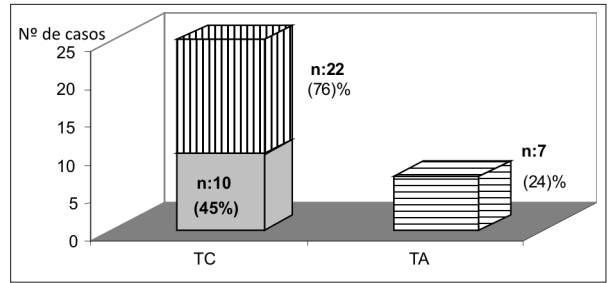


Fig 1.- Distribución de los casos crónicos (TC) y agudos (TA) en los 29 niños infectados con HIV que presentaron trombocitopenia. En la columna de TC se destaca el porcentaje de pacientes (45%) en los cuales la trombocitopenia fue la manifestación inicial de la infección por HIV.

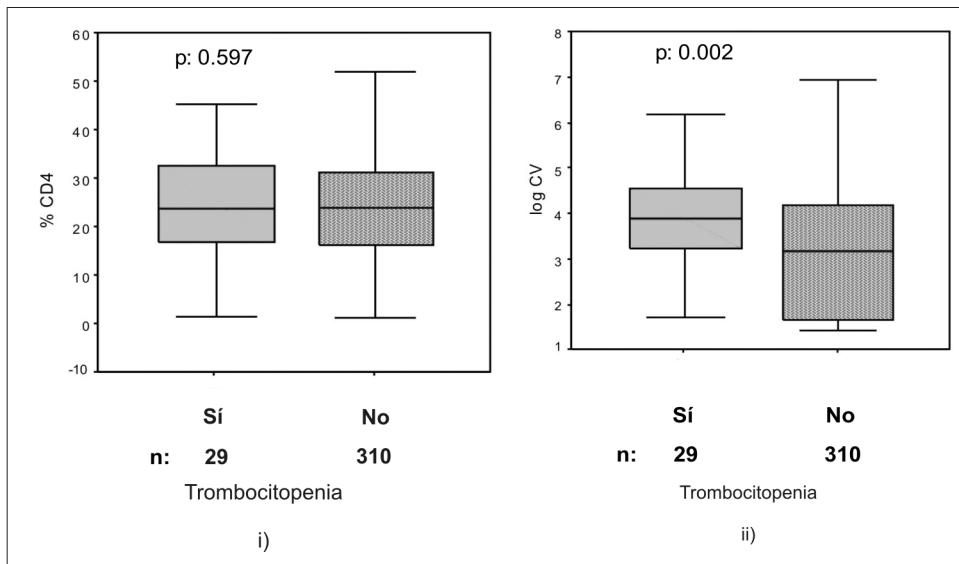


Fig 2.- Diagramas de cajas representativos de la distribución de: i) niveles porcentuales de TCD4+, ii) log de carga viral (CV) en los 339 pacientes HIV(+) que presentaron o no trombocitopenia.

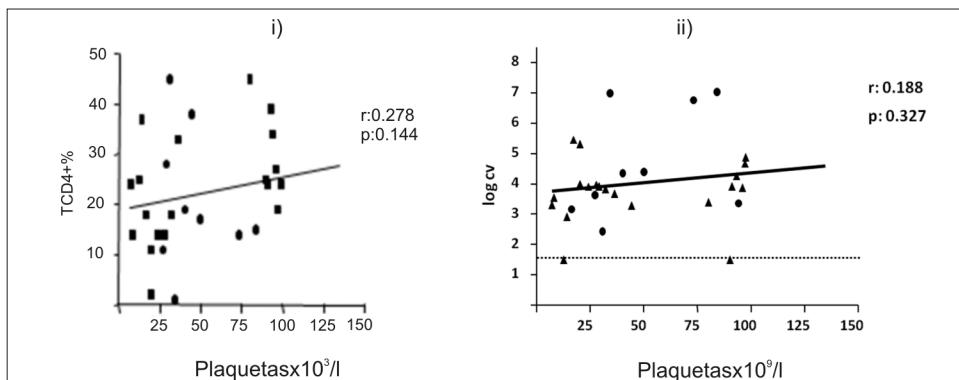


Fig 3.- Correlaciones entre: i) recuento de plaquetas y % TCD4+, ii) recuento de plaquetas y log CV, en los 29 niños que presentaron trombocitopenia. La línea punteada indica el límite de detección de CV (log 1.70). Los círculos corresponden a los pacientes que presentaron trombocitopenia como manifestación inicial de la infección por HIV.

TABLA 1.– Características clínico-hematológicas de las trombocitopenias de curso crónico

	Nº de episodios	Síntomas/signos hemorrágicos	Duración del episodio (mediana-rango)	Nº de plaquetas (intervalo)
TC (n: 22)	1 (n:13)	Petequias (n: 3) Epistaxis (n: 3)	3.5 años (1-8.5 años)	12-100 × 10 ⁹ /l
	2 (n: 8)	Hematomas (n: 2) Gingivorragia (n: 1)		
	3 (n: 1)			

TC: Trombocitopenia crónica.

TABLA 2.– Características clínico-hematológicas de las trombocitopenias de curso agudo

	Causa	Síntomas/signos hemorrágicos	Nº de plaquetas (intervalo) Carga Viral (M±DS)
TA (n:7)	SUH (n:3)	Petequias	7-32 x 10 ⁹ /l
	Anemia microangiopática (n:3)	Petequias, hematomas	
		* 2 fallecidos	Log 3.58 ±1.85
	SAM (n:1)	Hemorragia digestiva, hematomas * 1 fallecido	

SUH: síndrome urémico hemolítico, SAM: síndrome de activación macrofágica, TA: trombocitopenia aguda

debido a que la trombocitopenia fue la manifestación inicial de la infección por HIV, 14 presentaban falla virológica por mala adherencia, 3 presentaron la alteración hematológica tras el abandono de la medicación, y en sólo 2 niños hubo buena respuesta al HAART. Los 3 pacientes que discontinuaron el seguimiento y el tratamiento infeccioso presentaron trombocitopenias agudas.

Las características clínico hematológicas de las trombocitopenias crónicas observadas en la población pediátrica HIV(+) estudiada fueron variables tanto en el número y duración de los episodios como en la sintomatología hemorrágica, presente sólo en 5 niños, y en los niveles plaquetarios registrados. Ningún paciente de este grupo falleció (Tabla 1). En las trombocitopenias de curso agudo, tales características dependieron fundamentalmente de la evolución de la enfermedad coexistente a la infección por HIV, observándose un 43% de fallecimientos (3 pacientes), asociados a síndrome de activación macrofágica, púrpura trombocitopénica trombótica y muerte súbita (Tabla 2).

Discusión

La trombocitopenia es un desorden hematológico relativamente común en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana. Aunque a menudo es asintomática, puede sin embargo estar asociada a una variedad de anomalías en los mecanismos de la hemostasia. Diferentes autores relacionan estos trastornos con el estado del sistema inmunológico y los niveles de replicación viral²⁹. Según datos bibliográficos, la mayor prevalencia de pacientes trombocitopénicos se encuentra cuando los recuentos de linfocitos TCD4+ son inferiores a 200 células/μl en valores absolutos, o bien, al 15% en datos porcentuales³⁰. Sin embargo, en nuestra población, dada la similitud en los valores de las medianas correspondientes a la distribución de los TCD4+ en función del número de plaquetas, 24% aproximadamente, no se encontraron diferencias significativas entre pacientes que presentaron o no trombocitopenia. Probablemente el amplio espectro

de valores porcentuales de TCD4+, parámetro utilizado para categorizar a los pacientes según el grado de inmunocompromiso, como asimismo la diferente respuesta individual frente a la proliferación viral, estén relacionados con la falta de significación al comparar estas variables entre ambos grupos de pacientes. En el presente estudio no se encontró asociación entre el estado inmunológico medido con los niveles de TCD4+ y el recuento plaquetario, mientras que en la distribución de valores de carga viral se obtuvo un valor de la mediana significativamente mayor en el grupo de pacientes con trombocitopenia respecto a los que no la presentaron. En estos últimos pacientes se observó además una franca dispersión en los valores hacia el cuartil 25%, y por consiguiente hacia valores más bajos de la carga viral. La replicación del virus y el mecanismo de activación crónica inmune en respuesta a su presencia, serían responsables tanto de la destrucción acelerada de plaquetas, mediada por anticuerpos, como del rol patogénico directo del virus sobre los megacariocitos. Esta situación es coincidente con el hecho de que la mayoría de los pacientes con trombocitopenia tuvieron niveles detectables de carga viral. Si bien algunos de estos niños presentaron trombocitopenia como manifestación inicial de su infección por HIV, y en consecuencia no estaban bajo tratamiento antirretroviral, los demás, exceptuando dos pacientes, a pesar de tiempos variables de HAART, presentaban falla virológica. El motivo de tal falla es atribuible a varias causas, si bien en la población estudiada se debió fundamentalmente a pérdida de dosis del tratamiento antirretroviral aplicado. Esta situación, entre otras, contribuye a favorecer la aparición de mecanismos de resistencia viral³¹. Sin embargo, y a pesar de esta situación, la prevalencia de trombocitopenia en nuestra población, 8.5%, estuvo dentro de los rangos descriptos en la bibliografía³²⁻³³. La púrpura trombocitopénica crónica inmune es un trastorno plaquetario que puede ser primario, de naturaleza autoinmune o bien asociado a otros cuadros, cursa con número disminuido de plaquetas y una tendencia hemorrágica relacionada al mismo. Sus causas son diversas, con una respuesta inmune del huésped que altera el mecanismo de autorregulación, siendo necesarios estudios adicionales para su completo diagnóstico. Varios de los niños presentaron un cuadro purpúrico como manifestación inicial de su infección por HIV, confirmada posteriormente mediante estudios serológicos. Esto refleja la variedad de modos de presentación de esta infección viral y la necesidad de un correcto diagnóstico diferencial frente a otros cuadros clínicos que cursen con alteraciones cuantitativas de las plaquetas.

Si por diferentes razones el número de plaquetas disminuye por debajo de la normalidad, las complicaciones hemorrágicas pueden no estar presentes, o bien ser graves. Esto último ocurre cuando se suman alteraciones de los otros componentes del sistema hemostático, como el

factor vascular, alteraciones en la coagulación plasmática o del sistema fibrinolítico. La mayoría de los pacientes trombocitopénicos HIV(+) estudiados, presentaron un episodio único de trombocitopenia de duración variable, no menor a 12 meses, las manifestaciones hemorrágicas fueron leves y se observaron solamente en el 23% de los mismos. Esto confirmaría la afectación sólo cuantitativa de las plaquetas sin alteraciones en su funcionalismo ni de los otros sistemas participantes del mecanismo de la hemostasia.

Las características del mecanismo fisiopatológico causante de la trombocitopenia de curso agudo, microangiopatía, hemólisis, falla renal, activación del sistema macrofágico, etc., condicionaron no sólo la recuperación del número adecuado de plaquetas, sino la completa evolución del paciente. Cabe destacar en este grupo, a diferencia de los niños con trombocitopenia crónica, el alto porcentaje de mortalidad, fundamentalmente asociado a inmunodepresión grave.

El adecuado manejo terapéutico de la infección por HIV, y en especial en la población pediátrica, y el trabajo interdisciplinario para mejorar la adherencia al tratamiento, resulta en disminución de la replicación viral, reconstitución inmune y en la corrección de las múltiples alteraciones asociadas, entre ellas la recuperación de niveles adecuados de plaquetas.

Agradecimientos: Los autores agradecen a la Prof. Verónica Gatto Bellora por la colaboración en la redacción del manuscrito y realización de los gráficos.

Conflictos de interés: Los autores no informan conflictos de intereses y son responsables por el contenido y escritura del trabajo.

Bibliografía

1. Morris L, Distenfeld A, Amorosi E, Karpatkin S. Autoimmune thrombocytopenic purpura in homosexual men. *Ann Intern Med* 1982; 96: 714-7.
2. Sloand EM, Klein HG, Banks SM, Vareidzis B, Merrit S, Pierce P. Epidemiology of thrombocytopenia in HIV infection. *Eur J Haematol* 1992; 48: 168-72.
3. Mientjes GH, van Ameijden EJ, Mulder JW, van den Hoek JA, Coutinho RA, van dem Borne AE. Prevalence of thrombocytopenia in HIV-infected and non-HIV infected drug users and homosexual men. *Br J Haematol* 1992; 82: 615-9.
4. Harbol AW, Liesveld JL, Simpson-Haidaris PJ, Abboud CN. Mechanism of cytopenia in human immunodeficiency virus infection. *Blood Rev* 1994; 8: 241-51.
5. Cole J, Marzec U, Gunthel C, et al. Ineffective platelet production in thrombocytopenic human immunodeficiency virus-infected patients. *Blood* 1998; 91: 3239-46.
6. Beltaieb 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: 162-9.
7. Zongdong L, Nardi MA, Karpatkin S. Role of molecular mimicry to HIV-1 peptides in HIV-1-related immunologic thrombocytopenia. *Blood* 2005; 106: 572-6.

8. Aster R. Molecular mimicry and immune thrombocytopenia. *Blood* 2009; 113: 3887-8.
9. Liebman H. Viral-associated immune thrombocytopenic purpura. *Hematology* 2008; 212-8.
10. Nardi M, Liu L, Karpatkin S. GPIIIa-(49-66) is a major pathophysiologically relevant antigenic determinant for anti-platelet GPIIIa of HIV-1 related immunologic thrombocytopenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 7589-94.
11. Cines D, Bussel J, Liebman H, Luning Prak E. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009; 113: 6511-21.
12. Nardi M, Karpatkin S. Antidiotype antibody against platelet anti-gpIIIa contributes to the regulation of thrombocytopenia in HIV-1-ITP patients. *J Exp Med* 2000; 191: 2093-100.
13. Nardi M, Tomlinson S, Greco M, Karpatkin S. Complement-independent, peroxide-induced antibody lysis of platelets in HIV-1-related immune thrombocytopenia. *Cell* 2001; 106: 551-61.
14. Kouri Y, Borkowsky W, Nardi M, Karpatkin S, Basch R. Human megakaryocytes have a CD4 molecule capable of binding human immunodeficiency virus-1. *Blood* 1993; 10: 2664-70.
15. Kunzi MS, Groopman JE. Identification of a novel human immunodeficiency virus strain cytopathic to megakaryocytic cells. *Blood* 1993; 81: 3336-42.
16. Rivière C, Subra F, Cohen-Solal K, et al. Phenotypic and functional evidence for expression of CXCR4 receptor during megakaryocytopoiesis. *Blood* 1999; 93: 1511-23.
17. Berthebaud M, Rivière C, Jarrier P, et al. RGS16 is a negative regulator of SDF-1-CXCR4 signaling in megakaryocytes. *Blood* 2005; 106: 2962-8.
18. Youssefian T, Drouin A, Massé J, Guichard J, Cramer E. Host defense role of platelets: engulfment of HIV and *Staphylococcus aureus* occurs in a specific subcellular compartment and is enhanced by platelet activation. *Blood* 2002; 99: 4021-9.
19. Sipsas N, Sfrikakis P. Expanding role of circulating adhesion molecules in assessing prognosis and treatment response in human immunodeficiency virus infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004; 11: 996-1001.
20. Gaddi E, Balbaryski J, Cantisano C, Barboni G, Candi M, Giraudi V. Comportamiento de la forma soluble de L-selectina en niños infectados con HIV. *Medicina (Buenos Aires)* 2001; 61: 413-6.
21. Gaddi E, Laucella S, Balbaryski J, et al. Prognosis value of soluble intercellular adhesion molecule-1 (s-ICAM-1) in HIV-infected children. *Scand J Immunol* 2000; 52: 628-33.
22. Cines D, Blanchette V, Chir B. Immune thrombocytopenic purpura. *NEJM* 2002; 346:995-1008.
23. Liebman HA, Stasi R. Secondary immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007; 14:557-73.
24. Stasi R, Evangelista M, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost* 2008; 99: 4-13.
25. Servais J, Nkoghe D, Schmit J, et al. HIV-associated hematologic disorders are correlated with viral load and improve under highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28: 221-5.
26. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from and international working group. *Blood* 2009; 113: 2386-93.
27. CDC. Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994; 43: 1-10.
28. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infected. *Recommendations from Working Group on antiretroviral therapy and medical management of HIV-infected children*. Feb 2008. En: <http://AIDSinfo.nih.gov>; consultado el 27/05/2009.
29. Bouldouyre M, Charreau I, Marchou B, et al. Incidence and risk of thrombocytopenia in patients receiving intermittent antiretroviral therapy: a substudy of the ANRS 106- Window Trial. *J Acquire Immune Defic Syndr* 2009; 52: 521-37.
30. Scaradavou A. HIV-related thrombocytopenia. *Blood* 2002; 16: 73-6.
31. Hammer S, Eron J, Reiss P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA. *JAMA* 2008; 300: 555-70.
32. Sullivan P, Hanson D, Chu S, Jones J, Ciesielski C. Surveillance for thrombocytopenia in persons infected with HIV: results from the multistate adult and adolescent spectrum of disease project. *JAIDS* 1997; 14: 374-9.
33. Rossi G, Gorla R, Stellini R, et al. Prevalence, clinical and laboratory features of thrombocytopenia among HIV-infected individuals. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009; 6: 261-9.

Ignorar los hechos es el mayor pecado en ciencia, y ya va siendo hora de que también lo sea en ciencias humanas.

Javier Sampedro en EL PAÍS--Babelia, 25/II/2006