

Administración de factor estimulante de colonias de granulocitos en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y neutropenia prolongada

Miguel Ángel von Wichmann, Xabier Camino, Gabriel Txoperena^a, Julio Arrizabalaga, Francisco Rodríguez-Arondo y José Antonio Iribarren

Unidad de Enfermedades Infecciosas. ^aCuidados Médicos Intensivos. Hospital Nuestra Señora de Aránzazu. San Sebastián.

FUNDAMENTOS. La neutropenia persistente es frecuente en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con inmunodepresión grave. El factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) induce la proliferación y diferenciación de los precursores de los granulocitos. Nuestro objetivo ha sido valorar la respuesta a la terapia con G-CSF en pacientes con infección avanzada por VIH y neutropenia prolongada.

MÉTODOS. Revisión retrospectiva entre el 1-12-92 y el 30-1-98 de los episodios con un recuento de neutrófilos menor de 1.000×10^6 /litro, durante al menos 7 días y que en algún momento han evolucionado a cifras menores de 500×10^6 /litro.

RESULTADOS. Se estudian 36 episodios. En 9 de ellos se realizó tratamiento con G-CSF con una mediana de duración de 9 (3-76) semanas. El número de episodios de neutropenia que precisaron ingresar por fiebre relacionada con la misma fue significativamente menor entre los que recibieron G-CSF frente a los que no lo hicieron (22,2% frente al 66,7%).

CONCLUSIÓN. En este estudio, el menor riesgo de ingreso por fiebre y neutropenia se asocia significativamente con la administración de G-CSF en pacientes con recuentos de neutrófilos menores de 500×10^6 /litro, con una buena tolerancia al tratamiento.

Palabras clave: factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), neutropenia, VIH.

Granulocyte colony-stimulating factor administration in HIV-infected patients with prolonged neutropenia

BACKGROUND. Persistent neutropenia is frequent in HIV infected patients with severe immunodeficiency. G-CSF induces proliferation and differentiation of granulocyte precursors. Our objective has been to assess the response to G-CSF therapy on patients with advanced HIV disease and prolonged neutropenia.

METHODS. A retrospective analysis of databases containing demographic information, analitic controls and hospitalizations related to neutropenia for patients attending our Infectious Diseases Unit from December 1, 1992 to January 30, 98. The episodes with absolute neutrophil counts lower than $1,000 \times 10^6 / l$ at least during 7 days which descend below $500 \times 10^6 / l$ at any moment were included.

RESULTS. 36 episodes were included. 9 episodes started on treatment with G-CSF. The median duration was 9 (3-76) weeks. Hospitalization with fever related to neutropenia was significantly less frequent in episodes which received G-CSF (22.2%) than episodes without (66.7%).

CONCLUSION. In this study, a significantly lower risk of hospitalization due to fever and neutropenia was associated with administration of G-CSF in patients with absolute neutrophil counts lower than $500 \times 10^6 / l$.

Key words: Granulocyte colony-stimulation factor (G-CSF), neutropenia, HIV.

Introducción

La neutropenia es una alteración frecuente en pacientes con infección avanzada producida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), llegando a ocurrir en el 5%-25% de ellos en el curso de la enfermedad¹. Las causas son numerosas e incluyen toxicidad por fármacos (Moore et al, *12th World AIDS Conference*, July 1998, Geneva), infecciones oportunistas, neoplasias y la supresión directa de la hematopoyesis por el propio VIH²⁻⁴. Se ha mostrado que la neutropenia es un factor de riesgo independiente para las infecciones bacterianas en pacientes infectados por VIH⁵.

El factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) es una proteína recombinante que ha disminuido las

Correspondencia: Dr. M. A. von Wichmann.
Unidad de Enfermedades Infecciosas.
Hospital de Aránzazu.
Paseo Dr. Beguiristain s/n.
20014 San Sebastián.
Correo electrónico: vonwichm@chdo.osakidetza.net

Manuscrito recibido el 19-6-2000; aceptado el 17-10-2000.

Enferm Infecc Microbiol Clin 2001; 19: 19-23

complicaciones infecciosas en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, aumentando el número de neutrófilos y mejorando su función⁶⁻⁸. Es posible que la terapia con G-CSF prevenga de forma significativa las infecciones bacterianas en pacientes infectados por VIH con neutropenias graves de corta duración^{9, 10}, permitiendo además, la utilización de pautas de tratamiento más completas para la infección por VIH y otras enfermedades asociadas¹¹, sin embargo no ha sido bien establecida su utilidad en estos pacientes cuando presentan neutropenias prolongadas.

Hemos estudiado el papel del tratamiento con G-CSF en una población de pacientes infectados por VIH, con neutrófilos $<1.000 \times 10^6/\text{litro}$ durante más de 7 días y algún recuento entre ellos menor de $500 \times 10^6/\text{litro}$.

Material y métodos

Se revisaron de forma retrospectiva entre el 1-12-92 y el 30-1-98 las historias de los pacientes que tuvieron recuentos de neutrófilos menores de $1.000 \times 10^6/\text{litro}$, con una duración al menos de 7 días entre dos recuentos consecutivos y que en algún momento evolucionaron a cifras menores de $500 \times 10^6/\text{litro}$. En ese período se controlaba ambulatoriamente, en nuestra unidad, una población de 2.010 pacientes.

Se consideró el inicio del episodio coincidiendo con el primer recuento de neutrófilos menor de $1.000 \times 10^6/\text{litro}$ y el final 7 días después del último recuento menor de dicha cifra debido a la posibilidad de presentar infecciones durante la recuperación de la neutropenia.

La indicación de tratamiento se realizó en nueve episodios: en cuatro de ellos por presentar neutropenia con infección respiratoria, en dos con fiebre de origen desconocido, dos por neutropenia mantenida por debajo de $500 \times 10^6/\text{litro}$ y en el otro por neutropenia menor de esa cifra y recibiendo tratamiento por una infección oportunista (toxoplasmosis cerebral). En los años estudiados no se disponía de ensayos clínicos determinantes sobre la eficacia del G-CSF en este tipo de enfermos, por lo que otros pacientes con similares características no fueron tratados.

Todos los pacientes tratados recibieron información individualizada sobre los riesgos infecciosos de su nivel de neutropenia y sobre los beneficios potenciales, pauta de administración y efectos secundarios del tratamiento con G-CSF y dieron su conformidad expresa.

Pauta con G-CSF

En todos los casos se inició el tratamiento con un recuento absoluto de neutrófilos por debajo de $500 \times 10^6/\text{litro}$, con una dosis de 300 mcg/día por vía subcutánea durante 5 días, seguido de una a tres dosis semanales según los valores de neutrófilos obtenidos en los hemogramas de control. Se suspendió el G-CSF tras una disminución paulatina de dosis al lograr recuentos de neutrófilos por encima de $1.000 \times 10^6/\text{litro}$ en posteriores revisiones.

Se consideró como ingreso evaluable en relación con la neutropenia todo aquel episodio de fiebre sin focalidad o sin diagnóstico alternativo que la justificase y aquéllos con una infección oportunista con coexistencia de otro patógeno considerado clínicamente relacionado con la neutropenia con focalidad para la fiebre no explicada por dicha infección oportunista (dos casos de candidiasis esofágica).

Se recogieron las siguientes variables: episodios de neutropenia con ingresos por fiebre (se consideró el número de episodios de neutropenia pudiendo darse varios episodios en el período estudiado en un mismo paciente), mortalidad durante la neutropenia y en los 30 días siguientes tras su recuperación o finalización de la pauta con G-CSF. Como variable independiente se registró el tratamiento con G-CSF. Además se compararon los datos epidemiológicos: edad, sexo, número de linfocitos CD4, antecedentes de consumo de drogas por vía parenteral (CDVP), sida, (según los criterios revisados en 1993¹²),

afectación de otras series hematológicas si presentaron cifras de hemoglobina menores de 9,5 g/dl y/o plaquetas por debajo de 90.000/dl, tratamiento en el momento de inicio de la neutropenia, uso de inhibidores de la proteasa e infecciones oportunistas concomitantes. Se excluyeron los pacientes con enfermedades hematológicas y/o terapia antineoplásica al inicio de la neutropenia.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresaron como número y proporciones y las cuantitativas como medias y desviación estándar. Las diferencias entre proporciones fueron analizadas por el método del ji-cuadrado o la prueba exacta de Fisher con dos colas. Para la comparación de medias se utilizó la "t" de Student. Con muestras pequeñas y que no cumplían el supuesto de normalidad analizadas con la prueba de Kolmogorov-Smirnov modificado por Lilliefors se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann Whitney. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 8.0 para Windows.

Resultados

Se detectaron 191 episodios de neutropenia con menos de $1.000 \times 10^6/\text{litro}$ en la población estudiada de 2.010 pacientes. De estos episodios, sólo 89 duraron más de 7 días y 36 de ellos descendieron por debajo del umbral de $500 \times 10^6/\text{litro}$. Estos 36 episodios ocurrieron en 33 pacientes ya que 3 de ellos tuvieron 2 episodios de neutropenia distintos en el período durante el que transcurrió el estudio. En 9 episodios (7 pacientes) se administró G-CSF.

Características de los pacientes

No se encontraron diferencias significativas en los datos demográficos, nadir de neutrófilos alcanzado, ni en la afectación de otras series hematológicas entre los pacientes que habían sido tratados con G-CSF y los que no (tabla 1). Nuestra serie incluía un alto porcentaje de pacientes con antecedentes de CDVP, sida previo e inmunodepresión avanzada con recuentos de CD4 por debajo de $100/\text{mm}^3$ en ambos grupos. Dado el período de tiempo estudiado, el número de pacientes en tratamiento con

TABLA 1. Características generales de los pacientes

	G-CSF	No G-CSF	p
Características (expresadas como media)			
Edad (DE)	34,8 (7,8)	31,4 (3,2)	NS
Linfocitos CD4	39,4 (4-134)	55,29 (1-350)	NS
Nº neutrófilos (rango)	324,4 (120-499)	356 (110-492)	NS
Características (expresadas como n° y %)			
Sexo			
Varones	7/9 (77,8)	19/27 (70,4)	NS
Mujeres	2/9 (22,2)	8/27 (29,6)	NS
CDVP	8/9 (88,9)	21/27 (77,8)	NS
Sida previo	9/9 (100)	23/27 (85,2)	NS
Afección de otras series hematológicas			
Tratamiento con IP	3/9 (33,3)	17/27 (63)	NS
	5 (55,6)*	5 (18,5)**	NS

* Uno de ellos en tratamiento previo con inhibidor de proteasa (IP).

** Tres de ellos en tratamiento previo con IP.

G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos; DE: desviación estándar; NS: no significativa; CDVP: consumo de drogas por vía parenteral.

TABLA 2. Duración de la neutropenia e ingresos

	G-CSF	No G-CSF	p
(Expresados como media y rango)			
Tiempo con menos de 500 neutrófilos x10 ⁶ /litro	18,8 días (1-71)	17,7 días (1-75)	NS
Tiempo con menos de 1.000 neutrófilos x10 ⁶ /litro	15 sem (2-143)	5 sem (2-75)	NS
(Expresados como n° y %)			
Episodios con ingresos relacionados con la neutropenia	2/9 (22,2)	18/27 (66,7)	p = 0,05
Ingresos totales (relacionados o no con la neutropenia)	10	56	NS
Pacientes fallecidos	2/7 (28,5)	5/26 (19,2)	NS

G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos; DE: desviación estándar; NS: no significativa; sem: semanas.

inhibidores de la proteasa fue muy escaso.

La mayoría de los pacientes recibía al menos un fármaco potencialmente mielotóxico en el momento de presentación de la neutropenia. Los fármacos más frecuentemente utilizados fueron: sulfamidas (12/36 episodios), zidovudina (11/36), otros análogos de nucleósidos (10/36), antituberculosos (6/36), anticomociales (5/36) y otros (pirimetamina, aciclovir, ganciclovir, foscarnet, azoles). Únicamente en 2 episodios el paciente no recibía ninguna medicación.

En 7 pacientes se realizó biopsia-aspirado de médula ósea objetivándose en 6 de ellos hipocelularidad, sin patología tumoral ni infecciones oportunistas. En uno de los casos se aisló *Leishmania* sp.

La mediana de duración del tratamiento con G-CSF en los 9 episodios en que se inició esta terapia fue de 9 (3-76) semanas. En 2 episodios se alcanzaron recuentos de neutrófilos por encima de 1.000 x 10⁶/litro en todos los controles; en 3 por encima de 500 x 10⁶/litro y en los 4 restantes las cifras permanecieron por debajo de 500 x 10⁶/litro durante 2-3 semanas por lo que se incrementaron las dosis de G-CSF con lo que se obtuvieron recuentos mayores de 1.000 x 10⁶/litro en posteriores controles.

Aunque el número total de ingresos no fue significati-

vamente diferente entre ambos grupos (56 frente a 10), sí se hallaron diferencias significativas (prueba de Fisher con dos colas) en el número de episodios con algún ingreso por fiebre relacionada con la neutropenia entre los dos grupos, 18 (66,7%) de un total de 27 episodios de neutropenia en los pacientes que no recibieron G-CSF frente a 2 (22,2%) entre los 9 episodios que recibieron la citoquina. Ambos grupos habían tenido neutropenias prolongadas por debajo de 1.000 x 10⁶/litro (tabla 2) y una duración con recuentos menores de 500 x 10⁶/litro neutrófilos de 18,8 y 17,7 días de media respectivamente.

Durante los 9 episodios de neutropenia tratados con G-CSF se produjeron 10 ingresos hospitalarios en estos pacientes. El motivo de admisión en los 8 ingresos no relacionados con la neutropenia fueron los siguientes: 3 por afectación pulmonar por *Pneumocystis carinii*, 2 por gastroenteritis sin fiebre, 2 por toxoplasmosis cerebral y 1 por crisis comicial. Por otra parte, en los 27 episodios en los que no se administró G-CSF se objetivaron 56 ingresos durante la neutropenia, 25 de los cuales no se consideraron relacionados con la misma. Los motivos de ingreso en estos casos fueron: 4 por toxicomanía activa, 4 por vómitos y deshidratación sin fiebre, 3 por neumonía por *P. carinii*, 3 por tuberculosis, 2 por enfermedad producida por citomegalovirus, 2 linfomas, 2 crisis comiciales, 1 candidiasis orofaríngea, 1 infección por micobacterias no tuberculosas, 1 episodio de toxoplasmosis cerebral, 1 apendicitis y 1 lesión traumática.

Durante los 20 episodios neutropénicos con ingresos hospitalarios por fiebre, se produjeron 33 hospitalizaciones (en 12 un solo ingreso, en 4 dos ingresos, en 3 tres ingresos y en 1 de los episodios cuatro). En la tabla 3 se describen en detalle las infecciones presentadas. Cada infección recibió el tratamiento específico y en los casos son fiebre sin focalidad se inició terapia empírica con ceftacídima y amikacina con una buena respuesta. En 10 hospitalizaciones se asoció una infección oportunista concomitante: tuberculosis diseminada (3 casos), candidiasis esofágica (2 casos), retinitis por citomegalovirus (2 casos), neumonía por *P. carinii*, toxoplasmosis cerebral y linfoma cerebral.

El riesgo de ingreso por fiebre relacionada con la neutropenia entre los 33 pacientes que evolucionaron a recuentos menores de 500 x 10⁶/litro fue de 0,68/100 días paciente, con una duración de 4.550 días de neutropenia menor de 1.000 x 10⁶/litro en total.

Sólo durante un episodio se tuvo que suspender la

TABLA 3. Infecciones ocurridas durante los episodios de neutropenia

Tipo de infección	n°	Resultados de los cultivos
Infecciones respiratorias	24	<i>Streptococcus pneumoniae</i> en esputo: 5 (uno con bacteriemia*) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en esputo: 1 <i>Haemophilus influenzae</i> en esputo: 1 No identificado: 17 esputo y hemocultivo negativo
Bacteriemias	5	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i> sp. <i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Citrobacter freundii</i> y <i>Klebsiella pneumoniae</i> simultáneos
Otras	9	
Fiebre sin focalidad	5	Cultivos negativos
Infecciones cutáneas	2	Cultivo negativo: 2
Infecciones intestinales	2	<i>Salmonella</i> sp. y <i>Clostridium difficile</i>

* También citado en el apartado de bacteriemias.

administración de G-CSF por presencia de mialgias. Posteriormente se reintrodujo con buena tolerancia por parte del paciente. No se observaron otros efectos secundarios relacionados con su administración.

Discusión

En los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia el riesgo de infecciones bacterianas crece cuando el recuento de neutrófilos cae por debajo de $1.000 \times 10^6/\text{litro}$ sobre todo si se alcanzan cifras menores de $500 \times 10^6/\text{litro}$ ⁸. En los pacientes con infección por VIH el riesgo de tener infecciones bacterianas aumenta con recuentos bajos de linfocitos CD4 antecedentes de infecciones oportunistas, la presencia de catéteres venosos centrales y el CDVP^{10,11,13}, así como con la gravedad y la duración de la neutropenia^{7,10,14,15} (Hermans et al, *35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, September 1995, San Francisco). Moore et al han descrito que el riesgo de infecciones bacterianas aumenta en 2,3 veces en los pacientes con recuento de neutrófilos menor de $1.000 \times 10^6/\text{litro}$ y en 7,9 veces en los pacientes con menos de $500 \times 10^6/\text{litro}$, siendo la neutropenia un factor de riesgo independiente⁵.

Se ha comunicado que el uso de G-CSF se asocia con una menor tasa de bacteriemias y otras infecciones bacterianas en pacientes infectados por el VIH^{9,10} aumentando el número de neutrófilos y mejorando la función de la actividad fagocítica y antibacteriana¹⁶⁻¹⁸. También se ha descrito un aumento en el número de linfocitos CD4, durante la terapia con G-CSF, aunque de forma no sostenida¹⁹ y un posible efecto inmunomodulador, disminuyendo los niveles de factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina-2 (IL-2) e IL-6, citoquinas que se encuentran aumentadas en los pacientes infectados por el VIH²⁰.

Entre las medicaciones más utilizadas en estos pacientes con inmunodepresión avanzada y que pueden desempeñar un papel relevante como causa de neutropenia están los siguientes: ganciclovir, zidovudina, cotrimoxazol y pirimetamina. En pacientes con infección por VIH avanzada, la presencia de neutropenia puede dificultar el manejo de fármacos necesarios pero con toxicidad medular potencial, obligando a la interrupción o a un uso a dosis subóptimas. La asociación de G-CSF puede facilitar la finalización o el mantenimiento de estas pautas^{21,22}. En nuestra serie casi todos los pacientes recibían al menos un fármaco potencialmente mielotóxico.

Los pacientes de la serie presentada se encontraban en una situación de inmunodepresión avanzada, con neutropenias graves y prolongadas y por tanto con un alto riesgo teórico de precisar ingresos hospitalarios por procesos infecciosos. En ellos se objetivó una disminución significativa en los episodios con ingresos por fiebre relacionada con la neutropenia al administrar G-CSF. En todo caso se trata de una serie de casos retrospectiva, que puede servir de base para la realización de estudios prospectivos e incluso de ensayos clínicos, que confirmen y cuantifiquen los posibles beneficios de este tratamiento en la práctica clínica.

Aunque la disminución en la tasa de bacteriemias por sí sola no se relaciona con un aumento de la supervivencia, en pacientes infectados por el VIH con neutropenia hay algunos datos de posible beneficio en supervivencia

con la utilización de G-CSF^{9,20,21}.

Dado el período de tiempo que abarca el estudio, el número de pacientes en tratamiento con triple terapia antirretrovírica incluyendo un inhibidor de proteasa es escaso. Esta terapia puede corregir ciertos desórdenes hematológicos provocados por el VIH, siendo efectiva en el tratamiento de la neutropenia grave de larga duración (Gilquin J, *12th World AIDS Conference*, July 1998, Geneva).

En general las series publicadas estudian neutropenias con un recuento aislado^{5,10,15}, por lo que la utilidad de esta terapia en neutropenias prolongadas es menos conocida. En nuestro estudio hemos valorado exclusivamente los episodios con un período mínimo de neutropenia de 7 días más un período adicional de riesgo durante la recuperación (otros 7 días), en pacientes que han presentado menos de $500 \times 10^6/\text{litro}$ de neutrófilos.

Durante el tratamiento con dosis de 300 microgramos de G-CSF, entre una y tres veces por semana, no siempre se logró mantener a los pacientes con recuentos de neutrófilos superiores a 1.000, sin embargo se observó beneficio clínico al disminuir el riesgo de infecciones por el aumento por encima de 500 neutrófilos y probablemente en relación con la mejora de su función^{5,9,14}.

Diversos trabajos muestran la seguridad de la administración de G-CSF^{9,21}. Los efectos adversos más frecuentemente descritos son: fiebre, diarrea, fatiga, náuseas, cefalea, dolor abdominal y mialgias⁹. La reacción anafiláctica se ha descrito con una incidencia menor del 0,01%²³. En nuestra serie sólo se produjo un efecto secundario leve-moderado en un paciente.

A pesar de las limitaciones de un estudio retrospectivo, los datos observados parecen indicar la seguridad y eficacia de la terapia prolongada con G-CSF en disminuir el número de ingresos por fiebre relacionada con la neutropenia. En esta serie no se ha observado una disminución significativa en el número total de ingresos hospitalarios ni en la mortalidad. Estos resultados, aunque no permiten dar respuesta a la eficacia de la medicación utilizada, muestran la necesidad de realizar nuevos estudios de cohorte e incluso ensayos clínicos que puedan confirmar la citada eficacia.

Bibliografía

1. Aboulafia DM, Mitsutazu RT. Hematologic abnormalities in AIDS. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991; 5: 195-214.
2. Fischl M, Parker CB, Pettinelli C, Wulfsohn M, Hirsch MS, Collier AC, et al. A randomized, controlled trial of a reduced daily dose of zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1990; 323: 1.009-1.014.
3. Coyle TE. Hematologic complications of human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *Med Clin North Am* 1997; 81: 449-470.
4. Moses AV, Williams S, Heneveld ML, Strussenberg J, Rarick M, Loveless M, et al. Human immunodeficiency virus infection of bone marrow endothelium reduces induction of stromal hematopoietic growth factors. *Blood* 1996; 87: 919-925.
5. Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Neutropenia and bacterial infection in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1.965-1.970.
6. Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, Von Pawel J, Gatzemeier U, Lebean B, et al. Recombinant granulocyte-colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer* 1993; 29: 31-324.
7. Crawford J, Ozer H, Stoller R, Johnson D, Lyman G, Tabbara I, et al. Reduction by granulocyte colony stimulating factor of fever and neutropenia

- induced by chemotherapy in patients with small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991; 325: 164-170.
8. Morstyn G, Campbell L, Souza LM, Alton NK, Keech J, Green M, et al. Effect of granulocyte colony stimulating factor on neutropenia induced by cytotoxic chemotherapy. *Lancet* 1988; 1: 667-672.
9. Kuritzkes DR, Parente D, Ward DJ, Rachlis A, Wong RJ, Mallon KP et al. Filgastrum prevents severe neutropenia and reduces infective morbidity in patients with advanced HIV infection: results of a randomized, multicenter, controlled trial. *AIDS* 1998; 12: 65-74.
10. Keiser P, Rademacher S, Smith JW, Skiest D, Vadde V. Granulocyte colony-stimulating factor use is associated with decreased bacteremia and increased survival in neutropenic HIV-infected patients. *Am J Med* 1998; 104: 48-55.
11. Gilks CF, Brindle RJ, Otieno LS, Simani PM, Newnham RS, Bhatt SM, et al. Life threatening bacteremia in HIV-1 seropositive adults admitted to a hospital in Nairobi, Kenya. *Lancet* 1990; 336: 545.
12. Centers for Disease Control and Prevention: 1993. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992; 41: 1-19.
13. Rolson KV, Randentz S, Rodrigues S. Bacterial and fungal infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Cancer Detect Prevent* 1990; 14: 377.
14. Tumbarello M, Tacconelli E, Caponera S, Cauda R, Ortona L. The impact of bacteraemia on HIV infection: nine years experience in a large Italian university hospital. *J Infect* 1995; 31: 123-131.
15. Jacobson MA, Liu RC, Davies D, Cohen PT. Human immunodeficiency virus disease-related neutropenia and the risk of hospitalization for bacterial infection. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1.825-1.831.
16. Hartung T, Docke WD, Gantner F, Krieger G, Sauer A, Stevens P, et al. Effect of granulocyte colony stimulating factor treatment on ex vivo blood cytokine response in human volunteers. *Blood* 1995; 85: 2.482-2.489.
17. Coffey MJ, Phare SM, George S, Peters Golden M, Kazanjian PH. Granulocyte colony-stimulating factor administration to HIV-infected subjects augments reduced leukotriene synthesis and anticryptococcal activity in neutrophils. *J Clin Invest* 1998; 102: 663-670.
18. Hartung T, Pitrak DL, Foote M, Shatzem EM, Verral SC, Wendel A. Filgastrim restores interleukin-2 production in blood from patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1998; 178: 686-692.
19. Stricker RB, Goldberg B. Increase in lymphocyte subsets following treatment of HIV associated neutropenia with G-CSF. *Blood* 1995; 86: 2.229.
20. Keiser P, Rademacher S, Smith J, Skiest D. G-CSF association with prolonged survival in HIV-infected patients with disseminated *Mycobacterium avium complex* infection. *Int J STD AIDS* 1998; 9: 394-399.
21. Hermans P, Rozenbaum W, Jou A, Castelli F, Borleffs J, Gray S, et al. Filgastrim to treat neutropenia and support myelosuppressive medication dosing in HIV infection. *AIDS* 1996; 10: 1.627-1.633.
22. Miles S. The use of hematopoietic growth factors in treating HIV infection. *Curr Opin Hematol* 1995; 2: 217-233.
23. Jaiyesimi I, Giralt SS, Wood J. Subcutaneous granulocyte colony stimulating factor and acute anaphylaxis. *N Engl J Med* 1991; 325: 587.