



**TROMBOCITOPENIA Y SU ASOCIACIÓN CON EL CONTEO DE LINFOCITOS CD4+
EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA
HUMANA (VIH) EN EL HOSPITAL SANTA CLARA ENTRE 2011 Y 2015**

Vladimir Avila Avila

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Departamento de medicina interna

2017

**TROMBOCITOPENIA Y SU ASOCIACIÓN CON EL CONTEO DE LINFOCITOS CD4+
EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA
HUMANA (VIH) EN EL HOSPITAL SANTA CLARA ENTRE 2011 Y 2015**

Vladimir Avila Avila

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar
al título de:

Especialista en Hematología

Director: Marco Antonio Grajales, internista hematólogo, Msc Epidemiología.

Codirectora: Ana María Granada Copete, internista, especialista en docencia
universitaria, Master en actualización en VIH, Especialista en Bioética, candidata a
maestría en Bioética.

Grupo de Investigación:

Grupo VIH Hospital Santa Clara, Bogotá.

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Departamento de medicina interna

2017

Trombocitopenia y su asociación con el conteo de linfocitos CD4+ en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el hospital santa clara entre 2011 y 2015

Dedicatoria

A María Ximena, la razón de todo lo que hago. Es la fuente de mi inspiración.

A mis padres y hermanos, su apoyo ha sido incondicional.

Trombocitopenia y su asociación con el conteo de linfocitos CD4+ en
pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
en el hospital santa clara entre 2011 y 2015

Agradecimientos

A la Universidad Nacional de Colombia, por todas las oportunidades, los momentos y los proyectos.

A mis amigos, Claudia, Humberto, Mauricio, Oliver, Leonardo, Edward, Carlos, incondicionales hasta el último minuto.

A todos mis profesores, han sido fuente de conocimiento, respeto, disciplina y amistad infinita.

Al hospital Santa Clara, en especial a la Dra Ana María Ganados, La dra Erika Vergara, la Dra Nubia Varela, por su apoyo incondicional, su amabilidad y su esfuerzo infinito

A Yaneth y Viviana, sin ellas no hubiera podido obtener los datos para este estudio.

Resumen

La trombocitopenia en pacientes infectados por VIH es una condición pobremente caracterizada, con asociación con múltiples factores descritos a nivel internacional, pero sin estudios en población colombiana. *Objetivo:* Determinar a través de un estudio de casos y controles la magnitud de asociación entre la presencia de trombocitopenia y el conteo de linfocitos CD4+ menor a 200 células/ul en pacientes infectados con VIH, ajustado a infección por hepatitis viral en un grupo de pacientes de un programa de VIH entre 2011 y 2015. *Resultados:* Se obtuvieron 22 casos y 65 controles, con una mediana de edad de 39 años, en su mayoría hombres, con pobre adherencia al tratamiento antirretroviral con sólo 1 de cada 3 pacientes recibiendo antirretrovirales, con conteos de linfocitos CD4+ en promedio por debajo de 200 células/ul y con presencia de carga viral muy elevada en los dos grupos, en quien no se pudo encontrar asociación entre el conteo de linfocitos CD4+ y la coinfección con hepatitis viral con la presencia de trombocitopenia. Se encuentra tendencia a la asociación significativa entre la trombocitopenia y el uso de marihuana.

**Trombocitopenia y su asociación con el conteo de linfocitos CD4+ en
pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
en el hospital santa clara entre 2011 y 2015**

Abstract

Thrombocytopenia in HIV-infected patients is a poorly characterized condition, associated with multiple factors described internationally, but without studies in the Colombian population. Objective: To determine through a case-control study the magnitude of association between the presence of thrombocytopenia and the CD4+ lymphocyte count below 200 cells / ul in patients infected with HIV, adjusted for viral hepatitis infection in a group of patients Of an HIV program between 2011 and 2015. Results: Twenty-two cases and 65 controls were obtained, with a median age of 39, mostly men, with poor adherence to antiretroviral therapy with only 1 in 3 patients receiving antiretrovirals, With CD4 + lymphocyte counts averaging below 200 cells / ul and with a very high viral load in both groups, in whom no association could be found between CD4 + lymphocyte count and coinfection with viral hepatitis with the presence of Thrombocytopenia. There is an association tendency between thrombocytopenia and marijuana use.

Key words: Thrombocytopenia, HIV infection, CD4 + lymphocytes, Hepatitis, Viral load.

Contenido

	Pág
Resumen.....	VI
Abstract.....	VII
Lista de Tablas	X
Introducción.....	11
Pregunta de Investigación.....	11
1. OBJETIVOS.....	12
1.1. Objetivo general.....	12
1.2 Objetivos específicos.....	12
2. MARCO TEÓRICO.....	13
2.1 Introducción.	13
2.2 Manifestaciones Hematológicas de la infección por VIH.	16
2.3 Trombocitopenia en pacientes con VIH.	17
2.3.1 Factores de riesgo para desarrollo de trombocitopenia en pacientes infectados por VIH.....	18
3. METODOLOGÍA.....	20
3.1 Diseño del estudio.	20
3.2 Hipótesis operativas.	20
3.2.1 Hipótesis nula.	20
3.2.2 Hipótesis alterna.	20
3.3. Definición de sujetos de estudio.	20
3.3.1. Criterios de inclusión.....	20
3.3.2 Criterios de exclusión.....	21
3.4 Procedimientos.	21
3.4.1 Cálculo del tamaño muestral.	21
3.4.2 Recolección de información, archivo de datos y sistematización.....	21
3.5. Plan de análisis.....	22
3.5.1. Variables.....	22

**Trombocitopenia y su asociación con el conteo de linfocitos CD4+ en
pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
en el hospital santa clara entre 2011 y 2015**

3.5.2. Análisis estadístico.....	25
3.6. Conducción del estudio.....	25
3.6.1. Sitio de investigación.	25
3.6.2. Manejo de sustancias o especímenes biológicos.	25
3.6.3. Archivo de datos, sistematización y garantía de la confidencialidad..	25
3.6.4 Consideraciones éticas.....	26
3.6.5. Seguridad.	27
3.6.6. Consideraciones ambientales.	27
3.6.7. Aseguramiento y control de la calidad.....	27
4. RESULTADOS.....	27
4.1 Sujetos incluidos en el estudio y prevalencia de trombocitopenia.....	27
4.2 Descripción de las variables demográficas.	28
4.3 Variables relacionadas con la infección retroviral.....	29
4.3.1 Variables clínicas de la infección retroviral.....	29
4.3.2 Variables inmunológicas y virológicas: conteo de CD4+ y carga viral.....	30
4.3.3 Complicaciones infecciosas y no infecciosas de los sujetos infectados por VIH.....	31
4.4 Variables hematológicas en los pacientes infectados por VIH.....	33
5. DISCUSIÓN.....	34
5.1 Caracterización demográfica de pacientes infectados por VIH con y sin trombocitopenia en hospital Santa Clara.	34
5.2 Trombocitopenia y conteo de linfocitos CD4+.....	36
5.3 Confección con hepatitis viral y trombocitopenia en pacientes infectados por VIH.....	37
5.4 Otras variables y su asociación con trombocitopenia en VIH.....	38
5.5 Mecanismo de la trombocitopenia en pacientes infectados por VIH en el hospital Santa Clara.	40
5.6. Limitaciones.	42
6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.	43
6.1 Conclusiones.....	43
6.2 Recomendaciones.	43
ANEXOS.	45
ANEXO A. CRONOGRAMA GENERAL DE ACTIVIDADES.	45
ANEXO B. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.....	45
BIBLIOGRAFÍA.	49

Lista de tablas

	Pág.
.....	
TABLA 1. Estadificación de la infección por VIH basada en el conteo de linfocitos CD4+.....15	
TABLA 2. Ejemplos de complicaciones relacionadas con el conteo de linfocitos CD4+ en pacientes infectados por VIH.....15	
TABLA 3. Variables y su operacionalización para recolección de datos.....22	
TABLA 4. Variables demográficas de los pacientes de estudio.....29	
TABLA 5. Variables clínicas relacionadas con la infección por VIH.....30	
TABLA 6. Variables inmunológicas y virológicas relacionadas con la infección por VIH.....31	
TABLA 7. Complicaciones infecciosas y no infecciosas de la infección por VIH.....32	
TABLA 8. Variables hematológicas en los pacientes infectados por VIH..33	

Introducción.

La enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) SIDA representa un problema de salud pública a nivel mundial, especialmente en países con recursos limitados como es el caso de Colombia, con diferentes manifestaciones clínicas y paraclínicas, las cuales son heterogéneas en su severidad y en su comportamiento epidemiológico.

Dentro de estas manifestaciones, los trastornos hematológicos son muy frecuentes, representados especialmente por la anemia, la cual tiene causas múltiples y comportamiento clínico relativamente bien caracterizados, que aunque lejos de ser óptimos en la literatura internacional y la colombiana, son mejores que en otras alteraciones sanguíneas, como es el caso de la trombocitopenia, de la cual hay datos escasos y menos claros con respecto a su severidad, causas, impacto y evolución en estos pacientes infectados por VIH.

Por esta razón, se considera relevante realizar una investigación para documentar la fuerza de asociación entre la presencia de trombocitopenia en un grupo de pacientes colombianos infectados por el VIH y el conteo de linfocitos CD4+ menor a 200 células/ul como marcador determinante del estadio de la enfermedad y proponer basado en esto un modelo explicativo de factores asociados a la presencia de trombocitopenia ajustado para la presencia de hepatitis virales en pacientes infectados por el VIH, para poder proponer al largo plazo otros estudios basados en los resultados que permitan predecir el comportamiento clínico con respecto a la trombocitopenia de estos pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es fuerza de la asociación entre la presencia de trombocitopenia y el conteo de linfocitos CD4+ menor a 200 células/ul en un grupo de pacientes colombianos infectados por el VIH tratados por el programa VIH del hospital Santa Clara entre 2011 y 2015?

1. OBJETIVOS:

1.1. Objetivo general: Determinar la magnitud de asociación entre la presencia de trombocitopenia y el conteo de linfocitos CD4+ menor a 200 células/ul en un grupo de pacientes infectados por VIH ajustado a coinfección por hepatitis virales B y C en el hospital Santa Clara entre 2011 y 2015 en términos de razón de oportunidades (*ODDS ratio*, OR) a partir de un diseño de investigación de casos y controles.

1.2 Objetivos específicos.

1.2.1 Describir las características clínicas, epidemiológicas y paraclínicas de un grupo de pacientes infectados por VIH que presentan trombocitopenia atendidos entre 2011 y 2015 en el hospital Santa Clara y sus posibles diferencias con un grupo control de pacientes con VIH sin trombocitopenia.

1.2.2 Evaluar la asociación entre presencia de trombocitopenia y la presencia de conteos de cd4 menores a 200/ul en pacientes infectados por VIH en términos de razón de oportunidades (*ODDS ratio*, OR).

1.2.3 Determinar si existe asociación entre la presencia de trombocitopenia y la existencia hepatitis virales B o C en un grupo de pacientes infectados por este virus en términos de razón de oportunidades (*ODDS ratio*, OR)

1.2.4 Proponer un modelo explicativo multivariado de trombocitopenia en sujetos con VIH midiendo la interacción entre la presencia de conteos de linfocitos CD4+ menores a 200 células/ul y la coinfección con hepatitis virales.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Introducción.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un problema de salud pública a nivel mundial desde la descripción de sus manifestaciones clínicas en 1981 y su posterior descubrimiento en el año 1983. Se calcula que desde entonces se han infectado 70 millones de humanos en el mundo con la muerte de más de la mitad de ellos, con lo cual se presume que existen casi 38 millones de infectados a nivel mundial en la actualidad (1). Los mecanismos de infección del VIH son múltiples, siendo la transmisión sexual la forma predominante explicando hasta el 80% de los casos, seguido por otros como el uso compartido de agujas para inyección de drogas, por exposición laboral, a través de transfusión de hemoderivados y por transmisión vertical de madre a hijo, éstas últimas en descenso debido a medidas de control que se ha implementado a nivel internacional (2), con lo cual se calcula que la tasa de infecciones ha disminuido un 35% de forma global y un 58% en niños desde el año 2000, con una caída en la mortalidad en el 42% desde el año 2004 y un aumento notable del acceso a la terapia antirretroviral del 82% a nivel mundial desde el año 2010 (1). Sin embargo, dado este cambio en la historia natural de la enfermedad el perfil de los pacientes infectados por el VIH también se ha modificado, con el incremento esperado en la expectativa de vida de estos sujetos marcando un comportamiento epidemiológico y clínico particular (3).

Dentro de las características clínicas de la infección por el VIH, es importante destacar la variabilidad que presenta esta enfermedad tanto desde el momento propio de la primoinfección hasta las etapas más avanzadas con complicaciones infecciosas y no infecciosas multiorgánicas que llevan a la muerte del paciente.

La primoinfección se presenta como un cuadro clínico febril agudo, con adenopatías, síntomas respiratorios similares a influenza, malestar general y otros síntomas inespecíficos dermatológicos, gastrointestinales y articulares entre otros. En esta fase el diagnóstico solamente se puede realizar si la sospecha clínica es muy alta y se solicitan pruebas moleculares que detectan el ARN viral, ya que las pruebas serológicas estarían negativas, puesto que el sujeto se encontraría en una etapa de ventana inmunológica que con las pruebas serológicas actuales oscila entre una a dos semanas, lo cual no permitiría la detección de la infección durante este periodo. Así que la gran mayoría de los

Trombocitopenia y su asociación con el conteo de linfocitos CD4+ en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el hospital santa clara entre 2011 y 2015

pacientes afectados será detectados en la fase crónica de la enfermedad, la cual es variable, pero que en promedio se extiende por cinco a 10 años, y cuya variación depende de factores del hospedero en cuanto a su capacidad de controlar la replicación viral; así que existen individuos que pueden mantener conteos de CD4+ mayores a 500 por mucho más tiempo que otros (“no progresores a largo plazo”) y asimismo otros capaces de controlar la carga viral a valores inferiores a 1000 copias /ml por muchos años (“controladores élite”), con lo cual la progresión a la enfermedad SIDA se difiere por un periodo prolongado. Por otro lado aquellos pacientes que presentan caída rápida de los valores de CD4+ y/o presentan aumento de la carga viral rápidamente a valores de 100000 hasta 1000000 de copias /ml desarrollarán la enfermedad del SIDA en una forma acelerada con más riesgo de complicaciones y muerte. Se calcula que en promedio, los CD4+ decaen a una velocidad de 50 a 100 células/ μ L por año, lo cual se relaciona con el promedio de 5 a 10 años descrito para la presentación de los síntomas (3, 4).

La infección por gérmenes de baja patogenicidad en sujetos sanos, se produce en pacientes afectados por VIH cuando la infección retroviral progresa y se relacionan con los conteos de CD4+, como por ejemplo infección *P. jirovecii* a conteos menos a 200 / μ L, *Mycobacterium avium complex* y *Toxoplasma gondii* con conteos menores a 100 linfocitos CD4+/ μ L, o el virus JC que típicamente se presenta con niveles de linfocitos CD4+ menos de 50/ μ L (3, 4). El conteo de linfocitos CD4+ entonces determina los diferentes estadios de la enfermedad VIH/SIDA, en lo cual se basan las diferentes guías internacionales para el inicio y el seguimiento de tratamiento con terapia antirretroviral, así como se determinan los estudios de diagnóstico, control y profilaxis para las diferentes enfermedades tanto infecciosas como no infecciosas asociadas a VIH mientras el tratamiento antirretroviral es instaurado y produce respuesta inmunológica (5), y es por lo tanto una variable relevante y muy importante tanto con valor pronóstico y predictivo en los pacientes con infección por VIH.

En la tabla 1 se describen los estadios de la infección por VIH en relación con el conteo de CD4+ y en la tabla 2 se describen las diferentes complicaciones infecciosas y no infecciosas en relación con el conteo de linfocitos CD4+ en pacientes con VIH.

Trombocitopenia y su asociación con el conteo de linfocitos CD4+ en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el hospital santa clara entre 2011 y 2015

TABLA 1. Estadificación de la infección por VIH basada en el conteo de linfocitos CD4+.

Estado de infección por HIV	Descripción
0	Infección en los 6 meses previos.
1	Conteo de CD4+ \geq 500/ μ L (o \geq 26%).
2	Conteo de CD4 200–499/ μ L (o 14–25%).
3	Condición definitoria de SIDA o conteo de CD4 <200/ μ L (o <14%).
Desconocido	Si ninguno de los anteriores aplica.

Tomada y traducida de (4).

TABLA 2. Ejemplos de complicaciones relacionadas con el conteo de linfocitos CD4+ en pacientes infectados por VIH.

Conteo de linfocitos CD4+	Infección oportunista o condición clínica.
>500 células/ μ L	Cualquier condición que puede suceder en personas no infectadas por VIH, por Ej: neumonía bacteriana, tuberculosis, varicela zoster, etc.
350–499 células/ μ L	leucoplasia oral o vaginal, dermatitis seborreica, molusco contagioso.
200–349 células/ μ L	Sarcoma de Kaposi, linfomas.
100–199 células/ μ L	Neumonía por pneumocystis jirovecii, esofagitis por candida, meningitis por criptococo.

Trombocitopenia y su asociación con el conteo de linfocitos CD4+ en
pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el
hospital santa clara entre 2011 y 2015

<100 células/ μ L	Encefalitis por toxoplasma, infección diseminada por complejo Mycobacterium avium, leucoencefalopatía progresiva multifocal, retinitis por citomegalovirus, linfoma primario del sistema nervioso central, microsporidiasis.
-----------------------	--

Tomado y modificada a partir de (4).

2.2 Manifestaciones Hematológicas de la infección por VIH.

Las manifestaciones hematológicas de la infección por VIH son variadas, heterogéneas y con diferente impacto pronóstico y terapéutico. Su espectro clínico va desde las citopenias con grado variable de severidad pasando por los trastornos de la coagulación tanto por trombosis como por hemorragia hasta las neoplasias hematolinfoides, que suelen tener un curso agresivo tanto por la naturaleza propia de dichas neoplasias como por el efecto tóxico de los tratamientos que se requieren para su control en el contexto del paciente habitualmente muy comprometido que las desarrolla (6,7,8,9).

En cuanto a las citopenias hematológicas, en general son las alteraciones hemáticas más frecuentes en los pacientes infectados con VIH, y entre ellas la anemia es la más prevalente y la mejor caracterizada tanto en su comportamiento clínico, valor pronóstico y factores de riesgo. En el registro más grande hasta la fecha de anemia en pacientes que conviven con VIH realizado en la era pre terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), la prevalencia de pacientes con hemoglobina con valores inferiores a 10 g/dl estuvo en 37% en hombres y 43% en mujeres, y en 28% en hombres y 31% en mujeres cuando se consideró anemia como valores a menos de 14g/dl en ellos y menor a 12g/dl en ellas. Además se observó anemia en pacientes que incluso tenían conteos de CD4+ mayores a 200/uL y antes de las manifestaciones clínicas más severas de la enfermedad, aunque la incidencia era mayor cuanto más manifestaciones inmunológicas y clínicas de la infección retroviral presentaban los pacientes, y en el análisis multivariado se pudo demostrar aumento entre 1,5 y 2,5 veces del riesgo de muerte en estos pacientes en relación con la presencia de la anemia (10), con otros estudios que también relacionan la presencia de anemia como un factor que aumenta mortalidad en los pacientes infectados de VIH (11,12). Estudios posteriores demostraron que la introducción de la TARGA se relaciona con modificación en el comportamiento de la anemia, con mejoría de los niveles de hemoglobina con el uso de estos fármacos y con descenso de la misma en pacientes que lo abandonaban (13, 14, 15).

Con respecto a la neutropenia asociada a HIV, algunos datos han demostrado que

Trombocitopenia y su asociación con el conteo de linfocitos CD4+ en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el hospital santa clara entre 2011 y 2015

la presencia de neutropenia en pacientes afectados de VIH es frecuente. Un estudio en pacientes infectados por VIH en África, Asia y el Caribe encontró prevalencia de neutropenia del 14,3% (16) y en una cohorte en Estados Unidos se documentó neutropenia en el 16% de los pacientes con conteos menores a 1000 neutrófilos/ul en el 7% de los casos en la etapa pre tratamiento antirretroviral, pero durante el seguimiento de 7,5 años encontrando que hasta el 31% de las pacientes presentaban estos valores de neutrófilos en sangre (17). La presencia de neutropenia se relaciona con bajos conteos de linfocitos CD4+ y carga viral elevada, mientras que el inicio de la terapia antirretroviral disminuye la presencia de neutropenia.

2.3 Trombocitopenia en pacientes con VIH.

De las citopenias hematológicas en pacientes infectados por VIH, la trombocitopenia es la menos frecuente y la menos entendida hasta ahora tanto en etiología, factores de riesgo, su curso y su comportamiento clínico.

La trombocitopenia constituía una manifestación muy frecuente de esta infección retroviral en los tiempos precedentes al uso de la TARGA, con incidencias documentadas de hasta el 30% de los pacientes, incluso siendo considerado todavía hoy un marcador de enfermedad aún en ausencia de otras condiciones definitorias de SIDA (18). Datos en la era posterior al uso de los antirretrovirales en una cohorte en British Columbia describen que el 26% de los pacientes afectados con VIH presentan conteos de plaquetas menores a 100000/ul en algún momento del curso de la enfermedad (19) y la prevalencia de conteos plaquetarios menores a 150000/ul fue del 14% en el estudio CHORUS, valor significativo a pesar de la exclusión de pacientes infectados por virus de la hepatitis C y B, con lo cual la prevalencia pudo haber sido aún mayor (20). Entre los datos relevantes de estos dos estudios se encuentra que la presencia de trombocitopenia no se relaciona necesariamente con el conteo bajo de linfocitos CD4+, pues en las dos cohortes la mayoría de los pacientes con trombocitopenia severa tenían conteo de CD4+ mayores a 200/ul.

Sin embargo la prevalencia de trombocitopenia en pacientes infectados de VIH ha tendido a la disminución y parece variar por aspectos geográficos. En el estudio PEARLS, en el cual se caracterizaron las alteraciones hematológicas en pacientes VIH+ en Asia, África y América, la prevalencia de trombocitopenia al proponer el límite en 125000 plaquetas /ul fue de 7,2%, encontrando que era más prevalente en Brasil, India, Malawi y Estados Unidos (16). En un estudio reciente en población nigeriana, la prevalencia de trombocitopenia fue del 6,3% en sujetos en

Trombocitopenia y su asociación con el conteo de linfocitos CD4+ en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el hospital santa clara entre 2011 y 2015

tratamiento antirretroviral, tomando como valor de punto de corte 150000 plaquetas/ul (21) y datos aún más recientes de estudios de corte transversal en poblaciones asiáticas, uno de pacientes chinos infectados por VIH con diagnóstico reciente sin tratamiento antirretroviral, encontró prevalencia de trombocitopenia de 4,5%, (22) y otro de pacientes coreanos encontró prevalencia de 2,4% (23) menor que la descrita en países occidentales lo cual deja entrever posibles aspectos genéticos como predisponentes para desarrollar trombocitopenia en pacientes que viven con VIH.

Por otro lado, durante la primoinfección por VIH, la presencia de trombocitopenia leve también es muy frecuente. En un estudio, cerca del 10% de pacientes presentaron valores plaquetarios menores a 150000/ul, el 2,3% plaquetas menores a 100000/uL, pero no hubo pacientes que tuvieran valores menores a 50000/ul. Como dato importante, aquellos pacientes que presentaron trombocitopenia durante la infección aguda por VIH, tuvieron 3 veces más riesgo de presentar trombocitopenia en los siguientes tres años con respecto a quienes no la desarrollaron (24).

La patogenia de la trombocitopenia relacionada con la infección por VIH se ha descrito en relación con un número amplio de causas. En primer lugar, el VIH afecta las células progenitoras hematopoyéticas, evitando su proliferación, sobrevida y maduración afectando así las tres líneas celulares hemáticas (25), sin embargo, algunos datos demuestran que el virus puede afectar de forma directa a los megacariocitos de una forma ávida, lo cual genera la disminución exclusiva de las plaquetas en los estadíos iniciales de la infección tal como se describió anteriormente (26). Por otra parte, se ha observado que la vida media de las plaquetas es menor en los pacientes con VIH con respecto a los paciente no infectados, con causas no establecidas claramente pero probablemente asociados a fenómenos autoinmunes (27). A esto se le suma la infección por virus hepatotrofos, en especial el virus de la hepatitis C, el cual induce disfunción hepática, con la caída en los niveles de trombopoyetina que disminuyen así el estímulo productor de plaquetas, adicionalmente a la hipertensión portal con hiperesplenismo y luego la mielosupresión directa del virus de la hepatitis C y la presencia de fenómenos inmunes que este genera, con lo cual la presencia de trombocitopenia es un hallazgo casi universidad de la coinfección VIH/hepatitis C. Otras causas de trombocitopenia incluyen medicamentos tanto alopáticos como homeopáticos, infección por *Helicobacter pylori*, la presencia de síndrome antifosfolipídico secundario a la infección retroviral, y en caso de enfermedad avanzada, la presencia de enfermedades linfoproliferativas, hiperesplenismo, enfermedad de Castleman o síndrome hemofagocítico (4) y las microangiopatías trombóticas relativamente frecuentes en pacientes con VIH (0,3%) (28).

2.3.1 Factores de riesgo para desarrollo de trombocitopenia en pacientes infectados por VIH.

Trombocitopenia y su asociación con el conteo de linfocitos CD4+ en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el hospital santa clara entre 2011 y 2015

No hay datos muy abundantes ni robustos en la literatura acerca de estos factores de riesgo. En un estudio se tomaron 73 pacientes infectados con VIH que presentaron conteos de plaquetas menores a 100000/ul por tres meses o más y se parearon con pacientes infectados no trombocitopénicos. Una carga viral mayor a 400 copias/mL, la coinfección con hepatitis C y la presencia de cirrosis, se encontraron como factores de riesgo para la trombocitopenia (29). En otro estudio, se encontró relación inversa entre la carga viral y el conteo plaquetario (30). En el estudio PEARLS, la presencia de trombocitopenia se relacionó con la infección por hepatitis B, el sexo masculino y el conteo de neutrófilos menor a 1750 células /ul (16).

En un estudio de población china, se encontró mayor frecuencia de trombocitopenia en relación con mayor edad (mayor de 50 años), conteo de CD4+ entre 50 y 199/ul y la seropositividad para hepatitis C en el análisis multivariado, y más frecuente en pacientes con infección por VIH de transmisión transfusional más que la transmisión sexual en el análisis univariado aunque no se confirmó en el análisis multivariado (22).

En un estudio de casos y controles en población nigeriana, la frecuencia de trombocitopenia fue mayor en sujetos con diagnóstico reciente de la infección y uso de novo de terapia antirretroviral que en aquellos sujetos con uso crónico de la misma (21), al igual que en un estudio francés donde el cambio de manejo continuo a forma intermitente de la terapia antirretroviral en forma prospectiva demostró presencia de trombocitopenia (31).

En el medio colombiano existen aún menos datos con respecto a la trombocitopenia en pacientes infectados con VIH. En un estudio de 51 pacientes con VIH en la ciudad de Neiva, específicamente afectados de toxoplasmosis cerebral se midió la presencia de toxicidad hematológica durante el uso de medicamentos anti toxoplasma, encontrando una incidencia de trombocitopenia de 9,7% al tomar valores por debajo de 100000 plaquetas/ul, y de 22,6% al tomar como límite inferior 150000 plaquetas/ul. El tratamiento que produjo la mayor cantidad de toxicidad fue la mezcla de *pirimetamina/sulfadoxina/ trimetoprim-sulfametoxazol/ clindamicina* en 48,4% de los casos, seguido de *Pirimetamina-Sulfadoxina/ Clindamicina* en el 32,3% de los casos (32). En otro trabajo en niños infectados por VIH en la ciudad de Medellín, la prevalencia de trombocitopenia fue de 9,3% (33).

Se considera a la luz de los datos escasos de los posibles factores asociados a

Trombocitopenia y su asociación con el conteo de linfocitos CD4+ en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el hospital santa clara entre 2011 y 2015

trombocitopenia en pacientes infectados con VIH (en especial la falta de consistencia entre esta anomalía hematológica y los conteos de linfocitos CD4+) a nivel internacional y aún más a nivel colombiano, realizar un estudio de casos y controles para identificar factores asociados que puedan representar factores de riesgo de trombocitopenia en estos sujetos, principalmente el conteo de linfocitos CD4+ menor de 200 células /mm³ como marcador de enfermedad retroviral avanzada ajustado a la presencia de infección por hepatitis viral, y poder así generar un modelo explicativo de causa compuesta suficiente para desarrollo de trombocitopenia en VIH.

3. METODOLOGÍA.

3.1. Diseño del estudio: Este es un estudio analítico de casos y controles, siendo casos aquellos pacientes infectados por VIH con trombocitopenia definida como conteos plaquetarios menores de 100000 plaquetas/ul y los controles definidos como aquellos pacientes infectados por VIH con conteos plaquetarios mayores de 100000 plaquetas/ul.

3.2 Hipótesis operativas.

3.2.1 Hipótesis nula: El ODDS ratio ajustado a la coinfección e interacción con las hepatitis virales de la presencia de trombocitopenia y la presencia valores de conteos de linfocitos CD4+ menores a 200/ul en sujetos infectados por VIH es igual o menor a 1.

3.2.2 Hipótesis alterna: El ODDS ratio ajustado a la coinfección e interacción con las hepatitis virales de la presencia de trombocitopenia y la presencia valores de conteos de linfocitos CD4+ menores a 200/ul en sujetos infectados por VIH es mayor a 1.

3.3. Definición de sujetos de estudio.

3.3.1. Criterios de inclusión: Los criterios de inclusión de este estudio para los casos fueron sujetos mayores de 18 años de edad, con diagnóstico confirmado de infección por VIH a través de al menos una prueba de ELISA para VIH reactiva y prueba confirmatoria de Western Blot positiva, tratados de novo o en tratamiento extrainstitucional valorados por primera vez por el Grupo VIH del hospital Santa Clara E.S.E en consulta externa, en el servicio de urgencias o en hospitalización entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2015. Se

Trombocitopenia y su asociación con el conteo de linfocitos CD4+ en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el hospital santa clara entre 2011 y 2015

define como trombocitopenia un conteo de plaquetas menor a 100000 plaquetas/ul al momento de la valoración.

Para los controles se incluyeron sujetos mayores de 18 años de edad, con diagnóstico confirmado de infección por VIH a través de al menos una prueba de ELISA para VIH reactiva y prueba confirmatoria de Western Blot positiva, tratados de novo o en tratamiento extrainstitucional valorados por primera vez por el Grupo VIH del hospital Santa Clara E.S.E en consulta externa, en el servicio de urgencias o en hospitalización entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2015 sin trombocitopenia, es decir quienes tengan conteos plaquetarios iguales o mayores a 100000 plaquetas/ul.

3.3.2 Criterios de exclusión: No se contaron como casos aquellos pacientes que además de trombocitopenia presentaran otras citopenias hematológicas (anemia, neutropenia) concomitantes.

3.4 Procedimientos:

3.4.1 Cálculo del tamaño muestral: Basado en los datos de la literatura en el cual existen estudios que documenta la frecuencia de valores de linfocitos CD4+ menores a 200/ul en los pacientes con trombocitopenia 60,2 para un ODDS de 4,01 (48) con una relación de casos:controles 1 a 3, se calculó una muestra de 24 casos y 71 controles.

3.4.2 Recolección de información, archivo de datos y sistematización.

1. Diseño del estudio.
2. Creación del formato instrumento de recolección de datos.
3. Presentación a los comités de investigación y de ética del hospital Santa Clara E.S.E y de la facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.
4. Una vez fueron aceptados por los comités mencionados, se realizó identificación de los pacientes con infección por VIH atendidos por el Grupo VIH del hospital Santa Clara E.S.E entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2015.
5. Se realizó una prueba piloto del instrumento de recolección de con el 20% pacientes al azar por los integrantes del grupo investigador para ajustes, calibración y estandarización del mismo.
6. Se obtuvieron de la historia clínica mediante el formato de recolección revisado y estandarizado siguientes variables de forma retrospectiva de

Trombocitopenia y su asociación con el conteo de linfocitos CD4+ en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el hospital santa clara entre 2011 y 2015

cada uno de los sujetos incluidos en el estudio:

- 6.1 Variables demográficas (edad, sexo)
- 6.2 Variables relacionadas con la enfermedad retroviral (fecha de diagnóstico, conteo de CD4+, Carga viral, tratamiento antirretroviral recibido, tipo de infecciones desde la fecha del diagnóstico, uso de profilaxis antimicrobianas, otras complicaciones no infecciosas desde el diagnóstico, comorbilidades).
- 6.3 Variables relacionadas con la trombocitopenia (conteo de plaquetas, volumen plaquetario medio).
7. Se realizó la identificación de los casos.
8. Una vez identificados los casos se realizó un muestreo aleatorio sistemático entre los no trombocitopénicos para determinar los controles.
9. Se realizó la base de datos y análisis de datos por parte del Dr Marco Grajales, Ana María Granada, Erika Vergara y Vladimir Avila Avila.

3.5. Plan de análisis.

3.5.1. Variables: En la tabla 3 se describen las variables obtenidas y analizadas.

La selección del conteo de linfocitos CD4+ menor a 200 células/ul como la principal variable que se pudiera asociar a la presencia de trombocitopenia en pacientes infectados por VIH fue debido a que en este punto de corte se define la enfermedad SIDA independientemente de otras variables definitorias de la enfermedad (ver tabla 1) y debido al tipo de variable, de medición y a su operacionalización dicotómica era más factible de manejar y analizar, a diferencia de otras características definitorias de SIDA que eran más difíciles de determinar y operacionalizar.

TABLA 3. Variables y su operacionalización para recolección de datos.

Variable	Tipo de Variable	Operacionalización
Sexo	Cualitativa nominal	Masculino:1, Femenino: 2
Edad	Cuantitativa continua	Años cumplidos
Comorbilidades previas al diagnóstico de VIH	Cualitativa nominal	Ninguna:0, Cardiovascular:1, Respiratoria:2, Digestiva:3, Tiroidea:4, Diabetes:5, Renal:6, Raumatológica:7, Otras:8.

Trombocitopenia y su asociación con el conteo de linfocitos CD4+ en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el hospital santa clara entre 2011 y 2015

Consumo de sustancias psicoactivas	Cualitativa nominal	Ninguna:0, Basuco:1, Marihuana:2, Inhalantes:3, Anfetaminas:4, Inyectables:5, otras:6.
Fecha diagnóstico del VIH	Cualitativa nominal	Fecha
Fecha de valoración por el grupo VIH del hospital Santa Clara E.S.E	Cualitativa nominal	Fecha
Conteo de linfocitos CD4+	Cuantitativa continua	# de linfocitos CD4+/ul.
Carga viral de VIH	Cuantitativa continua	# de copias virales/ul.
¿Ha recibido tratamiento antirretroviral?	Cualitativa nominal	No:0, Sí:1.
¿Cuáles tratamientos antirretrovirales ha recibido?	Cualitativa nominal	Lamiduvina/zidovudina:1, Efavirenz:2, Emtricitabina:3, Abacavir:4, Nevirapina:5, Estaduvina:6, Tenofovir:7, Raltegravir:8, otros:9.
¿Recibe tratamiento antirretroviral actualmente?	Cualitativa nominal	No:0, Sí:1.
Tipo de infecciones oportunistas desde el diagnóstico.	Cualitativa nominal	Ninguna:0, Tuberculosis pulmonar:1, Tuberculosis extrapulmonar:2, Criptococos:3, Histoplasmosis:4, Toxoplasmosis:5, Citomegalovirus:6, Hepatitis C:7, Hepatitis B:8, otras:9.
¿Está recibiendo tratamiento o para infecciones	Cualitativa nominal	Ninguno:0, Trimetoprin/sulfametoxazol:1, Antimicótico:2.

Trombocitopenia y su asociación con el conteo de linfocitos CD4+ en
pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el
hospital santa clara entre 2011 y 2015

oportunistas?		
¿Está recibiendo profilaxis para infecciones oportunistas?	Cualitativa nominal	Ninguno:0, Trimetoprin/sulfametoxazol:1, Antimicótico:2.
Complicaciones no infecciosas del VIH	Cualitativa nominal	Ninguna:0, Sarcoma de Kaposi:1, Linfoma:2, Leucemia:3, Otra neoplasia:4, Otros:5.
Conteo plaquetario	Cuantitativa continua	# plaquetas/ul
Volumen plaquetario medio	Cuantitativa continua	Femtolitros
Conteo leucocitario	Cuantitativa continua	# leucocitos/ul
Conteo de neutrófilos	Cuantitativa continua	# neutrófilos/ul
Conteo de linfocitos	Cuantitativa continua	# linfocitos/ul
Conteo de monocitos	Cuantitativa continua	# monocitos/ul
Conteo de eosinófilos	Cuantitativa continua	# eosinófilos/ul
Concentración de hemoglobina	Cuantitativa continua	g/dl.
Hematocrito	Cuantitativa continua	Porcentaje.
Volumen corpuscular medio	Cuantitativa continua	Femtolitros
Ancho de distribución	Cuantitativa continua	Porcentaje.

**Trombocitopenia y su asociación con el conteo de linfocitos CD4+ en
pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
en el hospital santa clara entre 2011 y 2015**

eritrocitaria		
---------------	--	--

3.5.2 Análisis estadístico.

Los datos se organizaron en una tabla de recolección y luego se ubicaron en una tabla de Excel para su análisis en el programa SPSS, versión 23 IBM.

Las variables nominales se describieron como frecuencia absolutas y relativas. A las variables numéricas se les calculó normalidad y aquellas con comportamiento normal se describieron en términos de media y desviación estandar, si no tenían distribución normal se describieron en términos de mediana y para su análisis se compararon por medio de t de Student.

Posteriormente se realizaron análisis univariados con la aplicación de pruebas de normalidad y para variables numéricas con distribución normal se aplicó el test de t de student.

Para variables no paramétricas se realizó U de mann Whitney. Las variables categorías fueron evaluadas con el test de chi² o Fisher . Se calcularon OR e intervalos de confianza del 95%. Se propuso análisis multivariados y regresión logística con aquellas variables que resultaran significativas con p menores a 0,05.

3.6. CONDUCCIÓN DEL ESTUDIO

3.6.1. Sitio de investigación

Hospital Santa Clara E.S.E.

3.6.2. Manejo de sustancias o especímenes biológicos

No se realizó manejo de sustancias o especímenes biológicos.

3.6.3. Archivo de datos, sistematización y garantía de la confidencialidad.

Los datos obtenidos fueron almacenados en un archivo tipo Excel^R que fue accesible para todos los miembros del grupo investigador, con posibilidad de ser almacenados en los discos duros de cada uno de ellos, pero con custodia principal a cargo de los doctores Ana María Granda y Marco Grajales como investigadores principales.

Los datos en medio físico que fueron obtenidos a través del instrumento de recolección estandarizado estuvieron siempre a cargo y bajo custodia personal por parte del Dr Vladimir Avila Avila para garantizar su disponibilidad y prueba de la realización de los procedimientos definidos.

La revisión de las historias clínicas se realizó manteniendo estricta confidencialidad de la información obtenida y los datos de los pacientes.

- Los únicos con acceso a las historias clínicas fueron el investigador principal y la Dra Ana María Granada como jefe del programa VIH del hospital Santa Clara E.S.E en caso de requerir comprobar algún (os) dato(s) de los registrados en los formatos de recolección para cada paciente.
- Desde el momento de diligenciamiento del instrumento, se asignó un número serial a cada formato como herramienta de identificación en caso de requiriese alguna verificación de dato.
- La base de datos fue construida con este número identificador para cada paciente diferente a su identificación e historia clínica, número sólo conocido por el investigador principal, de tal suerte que durante los análisis estadísticos realizados en conjunto con el Dr Marco Grajales y la Dra Érica Vergara no se descubriera la identidad de los sujetos de estudio.
- A partir de la realización de la base de datos, ésta se encuentra disponible para verificación cuando la soliciten, por parte de los entes correspondientes tanto de la Universidad Nacional de Colombia como del Hospital Santa Clara E.S.E durante todas sus fases de desarrollo.
- Realizados los cálculos, se realizó la interpretación de los resultados. Ya en ésta fase no se tiene ni requirió algún dato que identificara a cualquiera de los sujetos de estudio.
- La base de datos y los resultados generados, reposan en el computador del investigador principal y de la unidad del grupo VIH del Hospital Santa Clara E.S.E
- Los instrumentos en físico, se almacenaron en un legajador físico que reposará en el archivo personal investigador principal y de la Dra Granada.

3.6.4 Consideraciones éticas.

Trombocitopenia y su asociación con el conteo de linfocitos CD4+ en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el hospital santa clara entre 2011 y 2015

Esta fue una investigación sin riesgo dentro de las categorías consignadas en el artículo 11 de la resolución No 008430 de 1993, establecida en Colombia a través del Ministerio de Salud; ya que es un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental y en el cual no se realiza ninguna intervención o modificación de los individuos participantes del estudio, entre las que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se identifique ni se traten aspectos sensitivos de la conducta de ninguna de las personas incluidas.

3.6.5. Seguridad.

No se realizó intervención experimental sobre los sujetos del estudio. Para los investigadores no se realizaron procedimientos que pusieran en riesgo su integridad física ni mental ni su vida.

3.6.6. Consideraciones ambientales.

No existió riesgo ambiental en esta investigación.

3.6.7. Aseguramiento y control de la calidad.

El protocolo de investigación fue revisado y aprobado por el comité asesor de trabajos de investigación en hematología de la Universidad Nacional de Colombia así como por el comité de investigación del hospital Santa Clara E.S.E.

Se realizó tal como lo exige el comité de investigaciones del Hospital Santa Clara entrega de avances y el reporte final público de los principales datos de la investigación.

Asimismo, se realizó la exposición pública de los datos en el departamento de Medicina Interna de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

4. RESULTADOS.

4.1 Sujetos incluidos en el estudio y prevalencia de trombocitopenia.

Durante los meses de agosto a diciembre de 2016 se revisó la base de datos del grupo VIH del hospital Santa Clara E.S.E de los pacientes valorados por este servicio entre el 01 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2015.

Se encontraron en total 743 registros, de los cuales se excluyeron 136, (104 por tener más de una valoración en el periodo definido para el estudio, 18 por ser menores de edad, 12 por no tener datos de seguimiento en la historia clínica ni de laboratorio que permitieran categorizarlos como casos o controles y 2 por no tener confirmación con Western Blot para VIH al momento de la valoración) con lo cual quedaron 607 pacientes que cumplían los criterios para poder ser incluidos.

Al revisar los 607 hemogramas iniciales al momento de la valoración por el grupo VIH del hospital Santa Clara E.S.E se encontraron 22 sujetos con conteo

plaquetario menor a 100000 plaquetas/uL que correspondieron a los casos y de los 585 restantes sujetos se realizó un muestreo aleatorio sistematizado del cual se obtuvieron 65 controles.

La prevalencia bruta de trombocitopenia en este grupo de pacientes fue de 3,62%, menor que la esperada por el grupo de trabajo del proyecto pero acorde con la prevalencia descrita en otros trabajos similares (22, 23) sin que se pueda comparar esta prevalencia de con otros trabajos en los cuales presentan valores mayores pero con puntos de corte más altos para definir trombocitopenia (16, 21, 24).

4.2 Descripción de las variables demográficas.

La mediana edad de los 87 sujetos incluidos en el estudio fue de 39,1 años, con el 86% de ellos correspondientes a hombres, con 17% de sujetos con alguna comorbilidad adicional a la infección retroviral. El consumo global de sustancias psicoactivas fue del 34,5%.

**Trombocitopenia y su asociación con el conteo de linfocitos CD4+ en
pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
en el hospital santa clara entre 2011 y 2015**

Con respecto a estas variables entre los grupos de casos y controles se encontraron resultados similares en cuanto a la frecuencia del consumo de sustancias psicoactivas; con una mayor frecuencia de comorbilidades (en especial comorbilidad neuropsiquiátrica), mayor cantidad de sujetos hombres y mayor consumo de sustancias psicoactivas en el grupo de casos que en los controles. Otras variables demográficas tales como el grado de escolaridad, la composición familiar, la preferencia sexual entre otras no pudieron ser bien caracterizadas por la falta de información en los registros analizados en relación con falta de sistematización de la obtención de los datos. En la Tabla 4 se resumen los principales datos demográficos obtenidos.

TABLA 4. Variables demográficas de los pacientes de estudio.

	TOTAL (87)	CASOS (22)	CONTROLES (65)
EDAD (AÑOS)	39,08 (19-78)	36,45 (22-77)	39,9 (19-78)
SEXO MASCULINO (n - %)	75 (86)	20 (90,9)	55 (84)
COMORBILIDAD (n - %)	15 (17)	5 (22,7)	10 (15,4)
CARDIOVASCULAR (n - %)	3 (3,4)	2 (9,1)	1 (1,5)
PULMONAR (n - %)	4 (4,6)	1 (4,5)	3 (4,6)
NEUROPSIQUIÁTRICA (n - %)	10 (11,5)	4 (18,2)	6 (9,2)
OTRAS (n - %)	11 (12,6)	3 (13,6)	8 (12,3)
CONSUMO DE PSICOACTIVOS (n - %)	30 (34,5)	9 (40,9)	21 (32,3)
BASUCO (n - %)	23 (26,4)	7 (31,8)	16 (24,6)
MARIHUANA (n - %)	19 (21,8)	8 (36)	11 (16,9)
ALCOHOL (n - %)	6 (6,9)	2 (9,1)	4 (6,2)
OTRAS (n - %)	8 (9,2)	3 (13,6)	5 (7,7)

4.3 Variables relacionadas con la infección retroviral.

4.3.1 Variables clínicas de la infección retroviral.

Entre los 87 pacientes incluidos en el estudio, el promedio de tiempo entre el diagnóstico y la valoración inicial por el grupo VIH fue de 47,5 meses, sin diferencias entre grupos, con apenas el 50% de pacientes con historia de consumo de antirretrovirales en ese tiempo y tan sólo 29% recibiendo tratamiento antirretroviral al momento de la valoración, con mayor proporción de historia de tratamiento en el grupo control sin diferencia estadísticamente significativa y tampoco sin diferencia significativa en la proporción de sujetos que reciben tratamiento al momento de la valoración entres grupos.

Entre los agentes retrovirales utilizados, los más frecuentemente encontrados fueron ritonavir/lopinavir con un total de 17,2%, sin diferencias en el uso de ellos entre los dos grupos analizados. Llama la atención la tendencia a mayor frecuencia de uso de efavirenz en el grupo control, sin que se encuentre diferencia estadística entre los dos grupos (tabla 5).

TABLA 5. Variables clínicas relacionadas con la infección por VIH.

	TOTAL (87)	CASOS (22)	CONTROLES (65)	OR	IC	P
TIEMPO ENTRE DIAGNÓSTICO Y VALORACIÓN (MESES).	47,5 (0-260)	50,12 (0-214)	46,7 (0-260)			0,7
ART PREVIO (n - %)	44 (50,6)	9 (40,9)	35 (53,8)	0,59	0,22 - 1,5	0,29
ART ACTUAL (n - %)	26 (29)	7 (31,8)	19 (29,2)	1,13	0,39 - 3,2	0,81
EFAVIRENZ	11 (12,7)	1 (4,5)	10 (15,4)	0,26	0,032-2,17	0,17
LOPINAVIR	12 (13,8)	4 (18,2)	8 (12,3)	1,5	0,42 - 5,8	0,49
RITONAVIR	15 (17,2)	5 (22,7)	10 (15,4)	1,36	0,54-4,7	0,61
ZIDOVUDINA	15 (17,2)	3 (13,6)	12 (18,5)	0,69	0,17 - 2,74	0,6

4.3.2 Variables inmunológicas y virológicas: conteo de CD4+ y carga viral.

Trombocitopenia y su asociación con el conteo de linfocitos CD4+ en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el hospital santa clara entre 2011 y 2015

El conteo de linfocitos CD4+ se pudo determinar en 73 y la cuantificación de carga viral se documentó en 67 de los sujetos del estudio, una pérdida correspondiente al 16% para el caso del conteo de linfocitos CD4+ y del 23% en el caso de la carga viral. El promedio general fue de 168 linfocitos CD4+/ul, 123/ul entre los casos y 187/ul entre los controles, sin poderse documentar diferencias estadísticas, ambos promedios con criterio para estadio SIDA (200 CD4+/ul), con el 60% del total de sujetos, 72% de los casos y 55,4% de los controles con conteos por debajo de este límite, dato que coincide con la baja frecuencia de tratamiento antirretroviral y de control en la población estudiada. En todo caso los datos no permitieron encontrar diferencias estadísticamente significativas entre grupos, con lo cual no se encontró asociación entre la presencia de trombocitopenia y el conteo de linfocitos CD4+ menores a 200/ul tal como se propuso en el objetivo principal de este estudio.

Con respecto a la carga viral, los valores fueron elevados con más de 100000 copias/ml en el total, con mayor carga viral en el grupo de los casos que en los controles, pero nuevamente sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (tabla 6).

TABLA 6. Variables inmunológicas y virológicas relacionadas con la infección por VIH.

	TOTAL (87)	CASOS (22)	CONTROLES (65)	OR	IC	P
CONTEO DE CD4+ (CELS/uL)*	168 (3-820)	122,86 (4-410)	186,7 (3-820)			0,76
CARGA VIRAL (COPIAS/mL)+	188563 (0-1370870)	281970 (0-1370870)	148816 (0- 900949)			0,64
CD4 < 200	52 (59,8)	16 (72,7)	36 (55,4)	1,42	0,44 - 4,52	0,55

* Dato documentado en 73 sujetos, 21 casos y 52 controles.

+ Dato documentado en 67 sujetos, 21 casos y 46 controles.

4.3.3 Complicaciones infecciosas y no infecciosas de los sujetos infectados por VIH.

Trombocitopenia y su asociación con el conteo de linfocitos CD4+ en
pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el
hospital santa clara entre 2011 y 2015

Otra variable que se propuso dentro del modelo causal de trombocitopenia entre los sujetos infectados por VIH fue la presencia de hepatitis virales. El dato del estado serológico de las hepatitis virales se obtuvo en 68 de los 87 pacientes, con una pérdida de del 22,8% de los datos. Los sujetos con hepatitis viral positiva fueron del 5,7% en total, sin diferencias entre los dos grupos estudiados, aunque la frecuencia de hepatitis viral llamativamente fue menor en el grupo casos que en los controles, con apenas un caso documentado.

Con respecto a otras infecciones oportunistas, la frecuencia global de infecciones fue de 49%, con mayor frecuencia en el grupo de casos con 59% con respecto a los controles en el 40% pero sin lograr encontrar diferencias estadísticas. Con respecto a infecciones específicas, la frecuencia de pneumocistosis, criptococosis, histoplasmosis y citomegalovirus fue más alta en el grupo de los casos mientras que la frecuencia de tuberculosis y toxoplasmosis fue mayor en los controles pero sin que se pudiera encontrar diferencia estadísticamente significativa. De nuevo, es llamativo el bajo número de casos de estas infecciones para el tipo de población, como por ejemplo histoplasmosis, documentado solamente en un caso.

Las complicaciones no infecciosas en esta población estudiada fueron el sarcoma de Kaposi, linfoma y tumores sólidos, los cuales en general representaron 15% de los casos, con la mayor proporción de ellos representados por el sarcoma de Kaposi con 8%, seguidos por 4 casos de tumores sólidos que representaron el 4,6%, y linfoma en 2,3%, con mayor proporción de casos de sarcoma de Kaposi y tumores sólidos en el grupo de los controles y mayor proporción de linfoma en el grupo de casos, pero sin diferencias estadísticas que pudieran ser establecidas.

La tabla 7 resume los datos encontrados con respecto a las complicaciones en los pacientes infectados con VIH.

TABLA 7. Complicaciones infecciosas y no infecciosas de la infección por VIH.

	TOTAL (87)	CASOS (22)	CONTROLES (65)	OR	IC	P
HEPATITIS VIRAL**	5 (5,7)	1 (4,5)	4 (6,15)	0,57	0,22- 2,31	0,37
INFECCIÓN OPORTUNIST A	39 (44,8)	13 (59,1)	26 (40)	2,16	0,8 - 5,7	0,12
TB	18 (20,7)	4 (18,2)	14 (21,5)	0,81	0,23 - 2,78	0,73

Trombocitopenia y su asociación con el conteo de linfocitos CD4+ en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el hospital santa clara entre 2011 y 2015

P JIROVECII	10 (11,5)	3 (13,6)	7 (10,8)	1,3	0,3 - 5,5	0,71
CRIPTOCOCOSIS	7 (8)	3 (13,6)	4 (6,2)	2,4	0,49 - 11	0,26
CMV	5 (5,7)	2 (9,1)	3 (4,6)	2,06	0,32 - 13	0,43
TOXOPLASMOSIS	5 (5,7)	1 (4,5)	4 (6,2)	NP	NP	NP
HISTOPLAMA	1	1	0	NP	NP	NP
SARCOMA DE KAPOSI	7 (8%)	1 (4,5)	6 (9,2)	1,46	0,053 - 4,12	0,48
LINFOMA	2 (2,3)	1 (4,5)	1 (1,5)	3,04	0,18 - 50	0,41
TUMOR SÓLIDO	4 (4,6)	1 (4,5)	3 (4,6)	NP	NP	NP

**** Dato serológico documentado en 68 sujetos, 20 casos y 48 controles.**

4.4 Variables hematológicas en los pacientes infectados por VIH.

El conteo de plaquetas promedio entre los casos fue de 59181 plaquetas/ul y de 214827 plaquetas/ul entre los controles, con valores de leucocitos y neutrófilos que fueron similares entre los dos grupos. El valor de la concentración de hemoglobina fue estadísticamente significativo entre grupos, con un valor promedio de 12,8 g/dl entre los controles y de 14,6 g/dl entre los casos, diferencia que se presentó ya que dentro de los casos por definición se descartaron pacientes con otras citopenias diferentes a la trombocitopenia, mientras que entre los controles se permitía el ingreso de pacientes con otras citopenias.

El hallazgo más significativo fue la diferencia significativa entre los dos grupos en los valores de volumen plaquetario medio, con un promedio de 8,44 fl entre los controles y de 9,6 fl entre los casos, lo cual sugiere mecanismos patogénicos específicos de la trombocitopenia en este grupo de pacientes infectados con VIH.

TABLA 8. Variables hematológicas en los pacientes infectados por VIH.

	TOTAL (87)	CASOS (22)	CONTROLES (65)	P
CONTEO DE PLAQUETAS (CEL/uL)	214827 (6000-565000)	59181 (6000-99000)	267507 (120000-565000)	0

Trombocitopenia y su asociación con el conteo de linfocitos CD4+ en
pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el
hospital santa clara entre 2011 y 2015

VPM (fl)	8,44 (6-13)	9,6 (7-13)	8,2 (6-11)	0
CONTEO DE LEUCOCITOS (CEL/uL)	7887 (2200 - 26500)	8040 (2300-22800)	7835 (2200 - 26500)	0,87
CONTEO DE NEUTRÓFILOS (CEL/uL)	5974 (900 - 23600)	6236 (1300 - 19300)	5886 (900 - 23600)	0,77
CONCENTRACIÓN DE HEMOGLOBINA (g/dL)	12,8 (5-22)	14,6 (12-22)	12,2 (5-27)	0,01

5. DISCUSIÓN.

En este estudio de casos y controles se propuso determinar el conteo de linfocitos CD4+ y la presencia de hepatitis virales como factores asociados a la trombocitopenia en pacientes infectados con VIH y es el primero conocido a la fecha en Colombia en este tópico específico.

5.1 Caracterización demográfica de pacientes infectados por VIH con y sin trombocitopenia en hospital Santa Clara.

En primer lugar, dentro de la caracterización de la población de pacientes infectados por el VIH que presentan trombocitopenia resalta que se trata de una población joven de predominio de sexo masculino con una baja frecuencia de comorbilidades, cercana al 20%, pero entre la cual predomina la patología psiquiátrica, con baja frecuencia de patologías cardiovascular, respiratoria y de otra índole. En el 40% de los casos se documentó consumo de sustancias psicoactivas, especialmente basuco y marihuana. No hubo diferencias estadísticas en estas características con respecto al grupo control; sin embargo hubo una tendencia a la significancia estadística en cuanto el consumo de marihuana con $p= 0,05$ e intervalo de confianza de (0,95 - 8,2) (datos no mostrados).

Un dato relevante del perfil demográfico tanto de los sujetos del universo muestral (dato no mostrado) como de los sujetos del estudio es la baja frecuencia de uso de tratamientos antirretrovirales tanto desde el momento del diagnóstico como en el momento de la inclusión en el análisis, con apenas 1 de cada tres sujetos en promedio global recibiendo este grupo de medicamentos sin diferencias entre los casos y controles.

El perfil de pacientes afectados por una infección crónica, con enfermedad mental frecuente, alto consumo de sustancias psicoactivas y con muy pobre adherencia

Trombocitopenia y su asociación con el conteo de linfocitos CD4+ en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el hospital santa clara entre 2011 y 2015

al tratamiento específico de la enfermedad tal como el de este grupo de sujetos colombianos no se ha descrito ampliamente en la literatura, y los diferentes estudios (16, 21, 22, 29) a nivel internacional no han tenido en cuenta las comorbilidades ni consumo de sustancias específicas como las descritas dentro de los factores de riesgo ni asociados a la trombocitopenia en paciente afectados por el VIH.

Además en este tipo de paciente se esperaba encontrar alta frecuencia de trombocitopenia derivada de la infección por VIH; por ejemplo, basado en la información de la literatura mundial, el tratamiento antirretroviral de alta intensidad ha sido piedra angular en la disminución de la frecuencia de trombocitopenia en pacientes infectados por VIH. En el estudio retrospectivo de Zetterberg y cols (34), el mantenimiento de carga viral indetectable a través de aporte continuo de los antirretrovirales permitía mantener conteos plaquetarios normales a diferencia de aquellos sujetos en los cuales se suprimía la medicación guiado por el conteo de linfocitos CD4+, en los cuales el conteo plaquetario disminuía de forma significativa. Esto se relacionó con la probable afección del virus durante su fase replicativa en la producción plaquetaria como mecanismo de la trombocitopenia. Asimismo, en otro estudio donde se realizó seguimiento a una cohorte de pacientes de la armada de Estados Unidos infectados por VIH con trombocitopenia desde 1985 hasta 2013, ese encontró que la frecuencia de trombocitopenia cayó paulatinamente al comparar tres periodos: 1986 – 1995 o era pre terapia antirretroviral, 1996-2001 o era de terapia antirretroviral temprana y 2002-2013 o era de terapia antirretroviral tardía, con prevalencia de trombocitopenia casi 8 veces menos en el periodo de 2002 a 2013 en comparación con la era pre terapia antirretroviral (35). Iguales hallazgos se documentaron en un estudio francés donde el uso intermitente de antirretrovirales se asoció a trombocitopenia con respecto al uso continuado de los mismos (31) .

Así pues, basado en estos datos y en las características de consumo de antirretrovirales del grupo de pacientes tratados en el servicio de VIH del Hospital Santa Clara, el grupo de trabajo esperaba una prevalencia de trombocitopenia alrededor de 10%, valor con el cual se realizaron todos los cálculos muestrales.

El primer hecho relevante es que al caracterizar estos pacientes, los datos reflejan un comportamiento clínico menos agresivo en este respecto. La prevalencia de trombocitopenia en este grupo de pacientes fue de 3,62%, significativamente menor a la esperada con apenas 22 de casos.

Sin embargo, el estudio CHORUS que compara dos cohortes grandes de pacientes (20) una de una base de datos de pacientes infectados por VIH en la era pretratamiento antirretroviral con otra estadounidense, se encuentra trombocitopenia en algunos pacientes con infección por VIH a pesar del inicio de

Trombocitopenia y su asociación con el conteo de linfocitos CD4+ en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el hospital santa clara entre 2011 y 2015

tratamiento con antirretrovirales y a pesar del control de la carga viral, aunque en este estudio se incluyeron pacientes con conteos de plaquetas menores a 150000/ul para definir trombocitopenia. No se encuentran factores que expliquen la persistencia de trombocitopenia en la pequeña proporción de pacientes descritos.

Este evento pone de manifiesto un comportamiento clínico heterogéneo de la presencia de trombocitopenia tanto a nivel mundial y en esta población de sujetos colombianos infectados por VIH también tienen un comportamiento singular con respecto a otras poblaciones descritas a nivel internacional, sin que se puedan dilucidar en las variables exploradas factores que expliquen la baja prevalencia encontrada (factores “protectores”) ni tampoco se han encontrado descritos en la literatura mundial.

5.2 Trombocitopenia y conteo de linfocitos CD4+.

El conteo de linfocitos CD4+ pudo ser documentado en 73 de los 87 sujetos estudiados, 21 de 22 casos y 52 de 65 controles. Tanto en el grupo control como en el grupo de casos fue en promedio menor a 200/ul, sin diferencia estadística entre los dos ($p=0,76$) a pesar de un conteo menor entre los casos, dejando manifiesta la presunción de una enfermedad retroviral severa esperada para el perfil demográfico descrito previamente.

Encontrar asociación entre el conteo de linfocitos CD4+ menor a 200/ul y la presencia de trombocitopenia en pacientes con VIH fue el objetivo principal de este estudio. El OR para trombocitopenia y conteo de CD4+ menor a 200 células /ul fue de 1,4, sin significancia estadística entre grupos ($p= 0,55$), con lo cual se rechazó la hipótesis alternativa y se validó la hipótesis nula del presente estudio. Cabe anotar que dada la baja prevalencia de trombocitopenia encontrada en el grupo de pacientes analizados, se pudo afectar el poder del estudio, y con un muestreo ajustado a la prevalencia hallada es probable que se puedan encontrar diferencias significativas dada la tendencia a una mayor frecuencia de conteo de linfocitos CD4+ menor a 200/ul entre casos que en los controles.

La asociación entre el conteo de linfocitos CD4+ y la presencia de trombocitopenia en paciente infectados por VIH ha sido explorada en varios estudios con hallazgos disímiles.

En varios estudios pequeños (16, 19, 21) e incluso en uno que compara dos cohortes grandes (20), no hubo diferencia entre la presencia de trombocitopenia y el conteo de linfocitos CD4+, mientras que en otros estudios se ha encontrado asociación entre la presencia de trombocitopenia y conteos bajos de linfocitos

Trombocitopenia y su asociación con el conteo de linfocitos CD4+ en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el hospital santa clara entre 2011 y 2015

CD4+ (21, 22, 23, 35, 36, 37).

Al analizar en conjunto esta evidencia, se encuentra en primer lugar que los estudios se han realizado en diferentes regiones geográficas del mundo, con diferencias étnicas, epidemiológicas e incluso en el acceso al tratamiento antirretroviral, además que la mayoría de estos estudios son de índole retrospectivo con diferencias en la población estudiada. Con respecto a estos, la población analizada en este estudio tiene limitaciones en el tamaño muestral debido a la baja prevalencia encontrada de trombocitopenia. Sin embargo, dada la particularidad de este grupo de pacientes de tener baja frecuencia de uso de antirretrovirales se observa como el conteo de leucocitos CD4+ fue baja en los dos grupos estudiados, con valores promedio en ambos que son definitorios de SIDA, lo cual hace proponer que la presencia de trombocitopenia es los pacientes con VIH en relación con relación al conteo de linfocitos CD4+ puede estar modificada por otros factores, aunque una condición de relación etiológica no puede ser descartada.

Esta última presunción nace de algunos datos en los cuales el perfil de expresión de subpoblaciones de linfocitos CD4+ varía en pacientes con trombocitopenia inmune primaria y, ya que en los pacientes con VIH una causa de la disminución del recuento plaquetario es inmune, puede existir algún mecanismo específico mediado por la caída de los linfocitos CD4+. Existen estudios en los cual se compararon los perfiles de linfocitos CD4+ y CD8+ entre pacientes con trombocitopenia inmune activa, en pacientes en remisión y sujetos sanos como controles y hubo una menor proporción de linfocitos CD4+/CD25+/FoxP3 (linfocitos T reguladores) en los sujetos con trombocitopenia inmune que no se encontraban en remisión con respecto a los que estaban en remisión y a los controles (38, 39). En otro estudio, aunque el número de linfocitos CD4+/CD25+ era similar entre sujetos con trombocitopenia inmune y los controles, los estudios in vitro de estas células provenientes de los pacientes enfermos se encontró menor funcionalidad y, por lo tanto menor efecto inmunomodulador (40). Estos datos dejan abierta la posibilidad de que en los sujetos con infección por VIH, la caída de los linfocitos CD4+ afecte subpoblaciones reguladoras, con la concomitante desregulación inmune llevando a la trombocitopenia inmunológicamente mediada. Estudios basados en la medición de la cantidad y la función de subpoblaciones específicas de linfocitos CD4+ en pacientes infectados con VIH y trombocitopenia darán mayor información en los mecanismos de producción de esta citopenia y permitirán decidir mejor conductas terapéuticas.

5.3 Confección con hepatitis viral y trombocitopenia en pacientes infectados por VIH.

En la mayoría de estudios descritos (16, 22, 29) la presencia de hepatitis viral se

Trombocitopenia y su asociación con el conteo de linfocitos CD4+ en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el hospital santa clara entre 2011 y 2015

asocia a la presencia de trombocitopenia en pacientes infectados con VIH. Por esta razón, esta variable fue propuesta como covariable al conteo de linfocitos CD4+ como factor asociado a trombocitopenia en pacientes con infección retroviral y se planteó la realización de un modelo explicativo bivariado.

En el grupo de pacientes estudiados, se pudo documentar el dato de serología para hepatitis virales en 68 sujetos de los 87 totales, 20 casos y 48 controles. Dentro de estos, se encontró serología positiva en 5,7% de toda la población, con mayor proporción de pacientes infectados por hepatitis viral entre los controles que en los casos (6,15% vs 4,5%) con apenas un caso entre los pacientes con trombocitopenia. En primer lugar, esto es un hallazgo poco esperable para la población descrita, con infección retroviral sin tratamiento en la mayoría de pacientes. En otros estudios, la prevalencia de hepatitis viral en población infectada por VIH puede ser tan alta como del 50% (19, 22).

Cabe anotar sin embargo, que no todos los estudios han encontrado asociación entre la trombocitopenia y la coinfección VIH hepatitis viral, como en un estudio francés donde se analizó la presencia de trombocitopenia en pacientes infectados con VIH con tratamiento antirretroviral continuo comparado con tratamiento intermitente (31). Esto nuevamente plantea la posibilidad que las variaciones geográficas, étnicas y socioeconómicas juegan un papel determinante en la presencia de trombocitopenia en pacientes con infección retroviral, lo cual deberá ser caracterizado en estudios prospectivos en población colombiana más amplia y representativa que la que se pudo analizar en el presente estudio.

Así pues, este comportamiento en la población del Hospital Santa Clara no permite encontrar asociación entre la trombocitopenia y la infección por hepatitis viral, con lo cual la propuesta de un modelo bivariado explicativo no se pudo llevar a cabo, puesto que tampoco se encontró asociación con el conteo de linfocitos CD4+ y la presencia de trombocitopenia.

5.4 Otras variables y su asociación con trombocitopenia en VIH.

Múltiples variables adicionales a las principales motivo de estudio en el presente trabajo fueron exploradas, aunque sin que se hayan realizado a priori cálculos de tamaños muestrales ajustados para estas para lograr el poder adecuado. Entre estas variables se encuentra la carga viral, la presencia de infecciones oportunistas, neoplasias malignas, el uso de antirretrovirales como zidovudina, lamiduvina y efavirenz, entre otras.

Como ya se ha mencionado, en este grupo de pacientes se esperarían encontrar también alta frecuencia otras complicaciones diferentes a la trombocitopenia derivadas de la infección por VIH. Por ejemplo, en un estudio con una población

Trombocitopenia y su asociación con el conteo de linfocitos CD4+ en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el hospital santa clara entre 2011 y 2015

relativamente similar a la descrita en este estudio, un grupo de 55 pacientes brasileros infectados por VIH que presentaban trombocitopenia, de mediana de edad de 42 años, en su mayoría hombres, con una frecuencia de adherencia al tratamiento antirretroviral de apenas el 43,6% y con 25% de pacientes sin recibir tratamiento, la frecuencia de infecciones oportunistas fue de 47%, siendo la tuberculosis la más frecuente con 31%, seguido por citomegalovirus en 19%, sarcoma de Kaposi en 15%, toxoplasmosis cerebral en 11% y criptococosis en 8% de los sujetos. Sólo se encontraron dos casos de hepatitis virales en este grupo de pacientes, uno tipo B y otro tipo C (41).

El perfil documentado en la población del hospital Santa Clara presentó algunas similitudes, como una proporción casi idéntica de infecciones oportunistas, siendo también la tuberculosis la coinfección oportunista más frecuente, pero en menor proporción (13%) con respecto a esta población brasilera, seguida por la infección por pneumocystis jirovecii en 11,5% y criptococosis en 8%. La toxoplasmosis cerebral y la infección por citomegalovirus fueron menos frecuentes en este grupo que en el brasilero. Además hubo una diferencia enorme entre la proporción de casos de sarcoma de Kaposi en los colombianos con apenas 8% de casos comparado con 15% en los brasileros, aún con las condiciones de enfermedad avanzada descritas en unos y otros.

En nuestros datos, no hubo diferencia significativa en todas estas complicaciones, tal y como se ha informado en otros estudios (22, 31), aunque un estudio reciente en Turquía encontró asociación entre la tuberculosis y la presencia de trombocitopenia (37).

Se deben realizar estudios específicos, idealmente prospectivos para identificar estas patologías como factores de riesgo para trombocitopenia en población colombiana.

Por otro lado el uso de sustancias psicoactivas se ha relacionado con trombocitopenia en algunos casos, especialmente el uso de cocaína adulterada con levamisol, un derivado imidazotiazol que se usó durante muchos años como antiparasitario y luego como coadyuvante en terapia antineoplásica por sus propiedades antiinflamatorias, pero que fue retirado del mercado debido a la gran cantidad de efectos secundarios, especialmente dermatológicos y asociados a vasculitis.

El desarrollo de mielosupresión profunda, con casos descritos de agranulocitosis y trombocitopenia, así como otros reportes de microangiopatía trombótica asociada a levamisol explican a presencia de trombocitopenia (42). En los sujetos analizados en el presente estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de derivados de la cocaína entre casos y controles, aunque en general el principal fármaco psicotrópico usado fue la base de sulfato de cocaína.

Sin embargo, un hallazgo llamativo estos sujetos fue la tendencia a la significancia estadística entre casos y controles ($p=0,05$) en el uso de marihuana

Trombocitopenia y su asociación con el conteo de linfocitos CD4+ en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el hospital santa clara entre 2011 y 2015

y derivados del cannabis (*Cannabis sativa*).

En la búsqueda de la literatura no se ha documentado firmemente esta asociación, y solamente se han encontrado reportes de trombocitopenia relacionada con el uso de de canabinoides, más recientemente descrita con el uso de marihuana sintética (43, 44, 45). Este factor deberá ser explorado más profundamente en estudios prospectivos o retrospectivos con mayor población.

Por último, el uso de medicamentos antirretrovirales como ritonavir, zidovudina, lamiduvina y efavirenz no se encontró en este estudio ser significativo entre casos y controles en este estudio, similar a otros reportes (31), así como las variables hematológicas específicamente el conteo de neutrófilos tampoco se asociaron a trombocitopenia, como si se ha descrito en otras poblaciones (16).

Se deberán diseñar estudios específicos para lograr documentar adecuadamente la asociación entre estas variables y la trombocitopenia en pacientes infectados por VIH.

5.5 Mecanismo de la trombocitopenia en pacientes infectados por VIH en el hospital Santa Clara.

Por otra parte, una variable esperada teóricamente como asociada a la presencia de trombocitopenia en pacientes infectados con VIH es el nivel de carga viral. La toxicidad directa del VIH sobre los progenitores hematopoyéticos se ha descrito ampliamente en la literatura se ha propuesto como un mecanismo muy importante de la trombocitopenia en los pacientes crónicamente infectados, sumado a la toxicidad medicamentosa y a la infección por gérmenes oportunistas con capacidad mielosupresora (25, 26, 27). Sin embargo, desde el uso de TARGA varios estudios han fallado en encontrar asociación entre los niveles de carga viral y la presencia de trombocitopenia (16, 20, 22, 37). Solamente un estudio contemporáneo realizado en Korea demuestra significancia estadística entre la carga viral mayor de 5000 copias/ul y la presencia de trombocitopenia en el análisis univariado, pero no así en el mutivariado (23). Otro estudio de principio del siglo también encontró relación entre el control de la carga viral y la recuperación hematológica en pacientes con diferentes citopenias hematológicas, pero con valores de trombocitopenia descritos con valores menores a a150000 plaquetas/ul, lo cual disminuye significancia a este hallazgo (46).

En el grupo de sujetos estudiados, se obtuvieron los valores de carga viral en 67 sujetos, 21 casos y 46 controles, con valores extremadamente elevados, en promedio de 188563 copias/ul en la población global, con mayor valor en el grupo de casos pero sin diferencia significativa con respecto al grupo de controles.

Trombocitopenia y su asociación con el conteo de linfocitos CD4+ en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el hospital santa clara entre 2011 y 2015

Estas observaciones llaman a la idea de buscar otras causas diferentes a la toxicidad mediada por virus de las células hematopoyéticas como un mecanismo realmente significativo en estos tiempos de uso de terapia antirretroviral, y entre estos, el mecanismo de autoinmunidad toma relevancia mayor, como ya se había esbozado previamente.

Existen varios datos que demuestran cómo el desarrollo de anticuerpos específicos contra glucoproteínas de la membrana plaquetaria se presenta durante la infección por VIH, explicando fenómenos de autoinmunidad que se reflejan en trombocitopenia (47, 48, 49). Como se mencionó anteriormente, este mecanismo se ha propuesto clásicamente como el responsable predominante de la trombocitopenia asociada a la infección aguda por el VIH, pero el hecho de que los marcadores de infección crónica por VIH y sus complicaciones no hubieran sido diferentes en este estudio y que tampoco lo sean en lo reportado en la literatura, plantea la posibilidad de que este mecanismo también se prolongue a lo largo de la infección retroviral crónica.

A este respecto es llamativo que en la población estudiada hubo una notoria diferencia, estadísticamente significativa en el volumen plaquetario medio entre el grupo de casos y el grupo de controles (9,6 fl vs 8,2 fl, $p=0$).

El volumen plaquetario medio se ha estudiado tanto en modelos animales como en modelos humanos como marcador que permita determinar la causa de la trombocitopenia y permita diferenciarla en dos grandes grupos: de origen "central" o hipoprodutiva o de origen "periférico" o por consumo y/o destrucción de las plaquetas, con la idea de que el volumen plaquetario medio es mayor en trombocitopenias de origen periférico que en las de origen central.

En un estudio realizado en perros con trombocitopenia mediada por inmunidad comparados con perros sanos, el volumen plaquetario medio fue de 17,3 fl en los perros enfermos versus 10,5 fl en los perros sanos, con diferencia estadísticamente significativa (50).

Un estudio en 2005 encontró un valor de volumen plaquetario medio de 8,1 para pacientes con trombocitopenia y compromiso de la médula ósea y de 9,8 para pacientes con trombocitopenia sin compromiso de la médula ósea, insinuando que el volumen plaquetario medio es un marcador que permitía diferenciar estos dos tipos de causas de trombocitopenia, sin embargo sin lograr proponer un punto de corte adecuado para hacer tal diferenciación (51).

Por otro lado, otro estudio realizado en pacientes con trombocitopenia donde se excluyeron pacientes con hiperesplenismo, púrpura trombocitopénica trombótica y coagulación intravascular diseminada (todas causas de trombocitopenia periférica) se realizaron todas las pruebas diagnósticas para caracterizar la causa del descenso plaquetario. El valor de volumen plaquetario medio entre los sujetos con trombocitopenia por destrucción fue en promedio 8,8 fl mientras que en sujetos con hipoproducción el volumen plaquetario fue de 7,2 fl, con diferencias estadísticamente significativa. Al realizar la curva de operador receptor (curva

Trombocitopenia y su asociación con el conteo de linfocitos CD4+ en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el hospital santa clara entre 2011 y 2015

ROC) se encontró que un punto de corte de 7,9 fl discrimina con un valor cercano a 0,9 y una razón de probabilidades entre 10 y 12 entre trombocitopenia por destrucción-consumo versus trombocitopenia por hipoproducción en todos los rangos de edad (52). Posteriormente otro trabajo de similares características encontró un volumen plaquetario medio de 7,63 fl en trombocitopenia debida a alteraciones de la médula ósea y de 8,62 en trombocitopenia periférica pero sin adecuada curva ROC para un punto de corte de 8,15 fl (53).

Otro estudio más reciente encontró un volumen plaquetario medio de 12,4 fl en sujetos con trombocitiopenia inmune y de 9,7 fl en sujetos con trombocitopenia por hipoproducción, con diferencia significativa, aunque llamativamente con valores de volumen plaquetario medio muy alto en el grupo de sujetos con trombocitopenia de origen central como los propios autores lo describen en comparación con otros reportes. En todo caso, en este estudio un volumen plaquetario medio de 11 fl demostró sensibilidad y especificidad adecuadas para la diferenciación del origen de la trombocitopenia (54).

Basados en estos datos, se propone que en este grupo de pacientes manejados en el hospital Santa Clara tengan como principal causa de trombocitopenia la destrucción tanto inmune como no inmune más que por lesión de la médula ósea, aún con toda la carga de enfermedad que presentan que haría esperar mecanismos de trombocitopenia de origen central predominantemente, lo cual sumaría como una característica más que es singular comparada con la literatura internacional revisada y lo cual plantea posibilidades diagnósticas y terapéuticas (por ejemplo uso de esteroides para tratar la trombocitopenia) muy específicas para los pacientes del ámbito local y nacional. Esta presunción deberá confirmarse en estudios posteriores, donde de forma prospectiva e pueda tener acceso a estudios de médula ósea para caracterizar mejor el nicho medular y sacar conclusiones definitivas.

En resumen, la población de pacientes infectados con VIH que presentan trombocitopenia en el hospital Santa Clara tiene un comportamiento clínico disímil con respecto a lo descrito a nivel internacional en términos de las complicaciones infecciosas y no infecciosas de la enfermedad, sin que se haya podido documentar algún factor asociado a la presencia de la trombocitopenia, en especial dos de los más reconocidos a nivel internacional, el conteo de linfocitos CD4+ y la presencia de hepatitis viral, lo cual no permitió confirmar la hipótesis alternativa del estudio. Se debe reconocer que en una población cautiva como la es la del grupo VIH del hospital Santa Clara se pueden proponer estudios tanto prospectivos como retrospectivos grandes que permitan dilucidar factores asociados a la trombocitopenia en estos pacientes, y aclarar mejor el perfil de comportamiento aparentemente especial que presentan.

Trombocitopenia y su asociación con el conteo de linfocitos CD4+ en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el hospital santa clara entre 2011 y 2015

5.6. Limitaciones.

La principal limitación del presente estudio es el bajo número de casos documentados dada la inesperada baja prevalencia de trombocitopenia en la población analizada que difiere de la literatura internacional en sujetos similares a estos.

Por otra parte, también se observa limitación en la recopilación de datos por el bajo registro de variables estudiadas; en especial con respecto al conteo de linfocitos CD4+ y de serologías para hepatitis virales que limita el poder estadístico del estudio, con lo cual se hace necesario realizar estudios nuevos con una muestra mayor, ajustada a la prevalencia documentada, con registros prospectivos ojalá.

Otra limitación es que la gran mayoría de sujetos estudiados, casi la totalidad no fueron llevados a estudios de médula ósea, con lo cual se limita la posibilidad de exponer la morfología y estudios complementarios del nicho hematopoyético y proponer así hipótesis de causalidad en estos pacientes.

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

6.1 Conclusiones.

La prevalencia de trombocitopenia en pacientes infectados con VIH en el grupo VIH del hospital Santa Clara fue de 3,62%, menor para la esperada teóricamente basado en información de población similar a la colombiana y aún más en contexto de pacientes con infección retroviral con baja adherencia al tratamiento y sin control virológico ni inmunológico y con complicaciones múltiples asociadas a la infección no controlada

No se logró demostrar asociación estadísticamente significativa con los datos obtenidos entre el conteo de linfocitos CD4+, la presencia de linfocitos CD4+ menor a 200/ul y la coinfección por hepatitis virales B y C con la presencia de trombocitopenia en este grupo de pacientes estudiados.

Se encontró una asociación limítrofe ($p=0,05$) entre el consumo de marihuana y la presencia de trombocitopenia, sin que existan reportes consistentes en la literatura mundial entre el consumo de esta sustancia psicoactiva y el bajo conteo de plaquetas en pacientes infectados con VIH. Dada la muestra escasa del estudio es relevante encontrar esto pues es probable que con mayor muestra se pueda encontrar una asociación estadísticamente significativa y se pueda generar hipótesis de trabajo acerca de la causalidad de esta asociación.

Se hallaron marcadores hematimétricos con significancia estadística que sugieren que en la población infectada con VIH estudiada la causa más probable de la trombocitopenia es de origen "periférico" (inmunológica/consumo) más que por disfunción de médula ósea a pesar de que sería esperable por el contexto clínico y epidemiológico de estos pacientes que se encontrara causa predominantemente medular. Estos hallazgos tienen importancia en dos frentes: 1. Plantea la necesidad de buscar en estudios prospectivos la confirmación de esta hipótesis con pruebas histopatológicas de médula ósea, plaquetas reticuladas, perfil de anticuerpos entre otras y 2. Sugiere que aún a pesar de la cronicidad de la enfermedad por VIH estos pacientes con trombocitopenia puedan recibir manejo inmunomodulador como parte del tratamiento o proponer estudios clínicos al respecto.

6.2 Recomendaciones.

Se recomienda al grupo VIH del hospital Santa Clara optimizar a través de herramientas informáticas la recolección de datos clínicos, paraclínicos y demográficos de forma prospectiva, lo cual permita fortificar la base de datos del grupo y tener mejores estudios a futuro.

Se propone realizar estudios prospectivos preferentemente, con mayor tamaño muestral ajustado a la prevalencia de trombocitopenia descrita para lograr encontrar

factores asociados y causales de esta citopenia en pacientes infectados por VIH.

Se ofrece mantener una línea de investigación en trastornos hematológicos en pacientes con VIH en el hospital Santa Clara para llevar estos estudios y poder optimizar el recurso que se tiene con la presencia del programa VIH.

Se considera óptimo realizar estudios conjuntos con otros grupos de VIH reconocidos en la ciudad y el país para ampliar el perfil demográfico y obtener mejores datos que se aproximen a la población colombiana.

ANEXOS.

ANEXO A. CRONOGRAMA GENERAL DE ACTIVIDADES.

	2016											2017					
ACTIVIDAD	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN
Revisión bibliográfica.	X	X	X	X													
Realización y presentación del proyecto.					X	X	X	X									
Estandarización del instrumento de recolección.							X	X									
Recolección de datos.								X	X	X	X						
Análisis estadístico.										X	X	X					
Realización y de informe trabajo de grado.												X	X	X	X		
Realización de artículo científico.															X	X	X

ANEXO B. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.

“Trombocitopenia y su asociación con el conteo de linfocitos CD4+ en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el hospital Santa Clara entre 2011 y 2015”

Formato de recolección de datos.

1. Datos demográficos.

Paciente N°: _____

Fecha de diligenciamiento: D ____ M ____ A ____

Identificación del paciente: Documento: _____ Historia clínica:

Edad (años cumplidos): ____

Sexo: Masculino: __ Femenino: __

1. Datos sobre la enfermedad por VIH:

Comorbilidades antes del diagnóstico de infección por VIH: No: __ Sí: __

¿Cuáles?:

Consumo de sustancias Psicoactivas: No: __ Si: __

¿Cuáles?

Fecha de diagnóstico del VIH : D ____ M ____ A ____

Conteo de CD4+: _____ Carga viral: _____

¿Ha recibido tratamiento antirretroviral?: No: ___ Si:___

¿Ha recibido Lopinavir? No: ___ Si:___

¿Ritonavir? No: ___ Si:___

¿Efavirenz? No: ___ Si:___

¿Entecavir? No: ___ Si:___

¿Zidovudina? No: ___ Si:___

¿Recibe tratamiento antirretroviral actualmente?: No: ___ Si:___

¿ Lopinavir? si ___ no___

¿Ritonavir? si ___ no___

¿Efavirenz? si ___ no___

¿Entecavir? si ___ no___

¿Zidovudina? si ___ no___

¿Tiene actualmente Infecciones oportunistas?: No: ___ Si:___

¿TBC? No: ___ Si:___

¿Histoplasma? No: ___ Si:___

¿CMV? No: ___ Si:___

¿Criptococo? No: ___ Si:___

¿Toxoplasmosis? No: ___ Si:___

Tiene Hepatitis viral concomitante con el VIH: No: ___ Si:___

¿Tiene complicaciones no infecciosas relacionadas con la infección por VIH?:
No:___ Si:___

¿Sarcoma de Kaposi? No:___ Si:___

¿Linfoma? No:____ Si:____

¿Cancer solido? No:____ Si:____

Datos sobre la trombocitopenia.

Conteo de plaquetas: _____/ul

Volumen plaquetario medio: ___ fl

Conteo de leucocitos: _____/ul

Conteo de neutrófilos: _____/ul

Conteo de linfocitos: _____/ul

Conteo de monocitos: _____/ul

Conteo de Eosinófilos: _____/ul

Concentración de hemoglobina: _____ g/dl.

Hematocrito: ____ %.

Volumen corpuscular medio: ___ fl.

Ancho de distribución eritrocitaria: ____%

BIBLIOGRAFÍA.

1. AIDS by the numbers 2015, acceso el 12 de abril de 2016 en http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/AIDS_by_the_numbers_2015_en.pdf.
2. Grossman Z, Meier-Schellersheim M, Paul WE, Picker LJ. Pathogenesis of HIV infection: what the virus spares is as important as what it destroys. *Nat Med*. 2006;12:289–295.
3. Noy A, Gulick RM. Wintrobe's Clinical hematology. 13a ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2014.
4. Broudy VC, Harrington RD. Williams hematology. 9a ed, New York: Mc Graw Hill; 2015.
5. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medical Association of the Infectious Diseases Society of America. Acceso el 02 de mayo de 2016 en http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf.
6. Bower M, Palmieri C, Stebbing J. AIDS associated malignancies. *Update on Cancer Therapeutics* 2006; 1: 91-284.
7. Navarro WH, Kaplan LD. AIDS-related lymphoproliferative disease. *Blood* 2006;107:13-20.
8. Behler CM, Kaplan LD. Advances in the management of HIV-related non-Hodgkin lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2006; 18:437–443.
9. Cheung MC, Pantanowitz L, Dedube BJ. AIDS-Related Malignancies: Emerging Challenges in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *The Oncologist* 2005;10:412–426.

10. Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY, et al: Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected persons: Results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project. *Blood* 1998; 91:301–308.
11. Tate JP, Justice AC, Hughes MD, et al: An internationally generalizable risk index for mortality after one year of antiretroviral therapy. *AIDS* 2013; 27:563–572.
12. Justice AC, Modur SP, Tate JP, et al: Predictive accuracy of the Veterans Aging Cohort Study index for mortality with HIV infection: A North American cross cohort analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 62:149–163.
13. Mocro A, Kirk O, Barton SE, et al: Anaemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV-infected patients from across Europe. EuroSIDA study group. *AIDS* 1999; 13:943–950.
14. Berhane K, Karim R, Cohen MH, et al: Impact of highly active antiretroviral therapy on anemia and relationship between anemia and survival in a large cohort of HIV-infected women: Women’s Interagency HIV Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37:1245–1252.
15. Mocro A, Lifson AR, Touloumi G, et al: Haemoglobin and anaemia in the SMART study. *Antivir ther* 2011; 16:329–337.
16. Firnhaber C, Smeaton L, Saukila N, 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; 14:e1088–e1092.
17. Levine AM, Karim R, Mack W, et al: Neutropenia in human immunodeficiency virus infection: Data from the women’s interagency HIV study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 405–410.
18. Sogaard OS, Lohse N, Ostergaard L, et al: Morbidity and risk of subsequent diagnosis of HIV: A population based case control study identifying indicator diseases for HIV infection. *PLoS One* 2012; 7:e32538.

19. Ambler KL, Vickars LM, Leger CS, et al: Clinical Features, Treatment, and Outcome of HIV-Associated Immune thrombocytopenia in the HAART Era. *Adv Hematol* 2012; 2012:910- 954.
20. Vannappagari V, Nkhoma ET, Atashili J, et al: Prevalence, severity, and duration of thrombocytopenia among HIV patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Platelets* 2011; 22:611–618.
21. Nasir IA, Owolagba A, Ahmad AE, Barma MM, Musa Po PO, Bakare M, Ibrahim Y, Amadu DO. Effects of first-line anti-retroviral therapy on blood coagulation parameters of HIV-infected patients attending a tertiary hospital at Abuja, Nigeria. *Malaysian J Pathol* 2016; 38(2): 103 – 109.
22. Fan HW, Guo FP, Li YJ, Li N, Li TS. Prevalence of Thrombocytopenia among Chinese Adult Antiretroviral-naïve HIV-positive Patients. *Chinese Medical Journal* 2015 ; 128: 459- 464.
23. Choi SY, Kim I, Kim NJ, Lee SA, Choi YA, Bae JY 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: 253-257.
24. Ghosn J, Persoz A, Zitoun Y, et al: thrombocytopenia during primary HIV-1 infection predicts the risk of recurrence during chronic infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 60:e112–e114.
25. Nixon CC, Vatakis DN, Reichelderfer SN, et al: HIV-1 infection of hematopoietic progenitor cells in vivo in humanized mice. *Blood* 2013; 122:2195–2204.
26. Zucker-Franklin D, Cao YZ: Megakaryocytes of human immunodeficiency virus- infected individuals express viral RNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86:5595–5599.
27. Ballem PJ, Belzberg A, Devine DV, et al: Kinetic studies of the mechanism of thrombocytopenia in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1992; 327:1779–1784.

28. Becker S, Fusco G, Fusco J, et al: HIV-associated thrombotic microangiopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: An observational study. *Clin Infect Dis* 2004; 39 Suppl 5:S267–S275.
29. Marks KM, Clarke RM, Bussel JB, et al: Risk factors for thrombocytopenia in HIV-infected persons in the era of potent antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 52:595–599.
30. Servais J, Nkoghe D, Schmit JC, et al: HIV-associated hematologic disorders are correlated with plasma viral load and improve under highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28:221–225.
31. Bouldouyre MA, Charreau I, Marchou B, Tangre P, Katlama C, MD, Morlat *et P, et al*. Incidence and risk factors of thrombocytopenia in patients receiving intermittent antiretroviral therapy: a substudy of the ANRS 106-window trial. *J Acquir Immune De c Syndr*. 2009; 52: 531-537.
32. Gómez CA, Gualtero SM, Botero J, Beltrán CL, Plazas FL, Cifuentes JC, et al. Toxicidad hematológica asociada al tratamiento con sulfonamidas y pirimetamina en pacientes VIH positivos *Revista Facultad de Salud - RFS* 2012; 4-2:45-54.
33. Bustamante A, Elorza M, Cornejo W. Características clínicas de niños infectados por VIH atendidos en un hospital universitario en Medellín, Colombia, 1997-2005. *IATREIA* 2007; 20: 354- 361.
34. Zetterberg E, Neuhaus J, Baker JV, Somboonwit C, Llibre JM, Palfreeman A, et al. Platelet count kinetics following interruption of antiretroviral treatment. *AIDS* 2013; 27:59–68.
35. O'Bryan TA, Okulicz JF, Bradley WP, Ganesan A, Wang X and Agan BK. Impact of the highly active antiretroviral therapy era on the epidemiology of primary HIV associated thrombocytopenia. *BMC Res Notes* 2015; 8:595-599.
36. Shen Y, Wang J, Wang Z, Shen J, Qi T, Song W et al. A cross-sectional study of leukopenia and thrombocytopenia among Chinese adults with newly diagnosed HIV/AIDS. *BioScience Trends* 2015; 9:91-96.

37. Hekimoğlu CH, Kaptan F, Vardar I, Ural S, Türker N, Örmen B et al. Prevalence and associated factors of thrombocytopenia among human immunodeficiency virus infected patients at a tertiary care hospital in İzmir, Turkey. *Turk J Med Sci* 2017; 47: 69-75.
38. Liu B, Zhao H, Poon MC, Han Z, Gu D, Xu M, Jia H, Yang R, Han ZC. Abnormality of CD4+CD25+ regulatory T cells in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2007;78:139-143.
39. Sakakura M, Wada H, Tawara I, Nobori T, Sugiyama T, Sagawa N, Shiku H. Reduced Cd4+Cd25+ T cells in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb Res* 2007;120:187-193.
40. Yu J, Heck S, Patel V, Levan J, Yu Y, Bussel JB, Yazdanbakhsh K. Defective circulating CD25 regulatory T cells in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008;112:1325-1328.
41. Garcia Nascimento F, Tanaka PY. Thrombocytopenia in HIV-Infected Patients. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2012; 28:109–111.
42. Martínez E, Alvi R, Venkatram S and Diaz-Fuentes G. Recurrent Febrile Neutropenia and Thrombocytopenia in a Chronic Cocaine User: A Case of Levamisole Induced Complications. *Case Reports in Critical Care* 2015, Article ID 303098, 5 pages .
43. Payne Rj BSN. The toxicity of intravenously used marihuana. *JAMA* 1975; 233:351–354.
44. Farber S, HVE. Intravenously injected marihuana syndrome. *Arch Intern Med* 1976;136:337–339.
45. Öztürk E, Oral A, Özdemir M and Bembul N. Synthetic marijuana “K2” induced ITP. *Platelets*, 2015; 26: 258–259.
46. Servais J, Nkoghe D, Schmit JC, Arendt V, Robert I, Staub T, Moutschen M, Schneider F, Hemmer R. HIV-associated hematologic disorders are correlated with plasma viral load and improve under highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28: 221–225.

47. Nardi M. Antiidiotype antibody against platelet anti-GPIIIa contributes to the regulation of thrombocytopenia in HIV 1 ITP patients. *J Exp Med* 2000;191:2093–2100.
48. Chia WK, Blanchette V, Mody M, et al. Characterization of HIV-1- specific antibodies and HIV-1-crossreactive antibodies to platelets in HIV-1-infected haemophiliac patients. *Br J Haematol* 1998;103:1014–1022.
49. Bettaieb A, Fromont P, Louache F, et al. Presence of cross-reactive antibody between human immunodeficiency virus (HIV) and platelet glycoproteins in HIV-related immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1992;80:162–169.
50. Schwartz D, Sharkey L, Armstrong PJ, Knudson C, V J. Platelet Volume and plateletcrit in Dogs with Presumed Primary Immune-Mediated Thrombocytopenia. *J Vet Intern Med* 2014; 28:1575–1579.
51. Bowles K, Cooke L, Richards E, Baglin T. Platelet size has diagnostic predictive value in patients with thrombocytopenia. *Int Clin & Lab Hematol* 2005; 27:70–373.
52. Numbenjapon T, Mahapo N, Pornvipavee R, Sriswasdi C, Mongkonsritragoon W, Leelasiri A, Prayoonwiwat W. A prospective evaluation of normal mean platelet volumen in discriminating hyperdestructive thrombocytopenia from hypoproductive thrombocytopenia. *Int. Jnl Lab Hem* 2008; 30:408–414.
53. Chandra H, Chandra S, Rawat A, Verma S. Role of mean platelet volume as discriminating guide for bone marrow disease in patients with thrombocytopenia. *Int J Lab Hematol.* 2010;32:498–505.
54. Negash M, Tsegaye A and G/Medhin A. Diagnostic predictive value of platelet indices for discriminating hypo productive versus immune thrombocytopenia purpura in patients attending a tertiary care teaching hospital in Addis Ab