

González Godínez, I.¹
 Martínez Escalona, K. I.¹
 Maldonado López, C. J.²
 Calzada Rascón, A. N.¹

Trombocitopenia Inmune secundaria a Síndrome Retroviral Agudo. Presentación de un caso y revisión de la literatura

Immune thrombocytopenia secondary to Acute Retroviral Syndrome. Case report and literature review

Fecha de aceptación: julio 2022

Resumen

La primoinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) aguda promueve la activación del sistema inmunológico, esto produce una tormenta de citocinas que contribuyen a la caracterización del cuadro clínico y el daño multiorgánico a través del síndrome retroviral agudo, sin embargo, no se cuenta con una definición consensuada, se relaciona con la presencia de sintomatología multisistémica durante el proceso de seroconversión. La infección aguda por VIH promueve un estado de desregulación inmunológica que promueve el desarrollo de enfermedades autoinmunes por múltiples mecanismos fisiopatológicos, en el caso de la trombocitopenia inmune (TI), a través de la generación de anticuerpos dirigidos contra las glucoproteínas GP 1BIX o la GP 1BIIIA.

CASO CLÍNICO. Se trata de una paciente de 34 años de edad, sin antecedentes de importancia, ingresó al Servicio de Medicina Interna por trombocitopenia en estudio, presentaba lesiones petequiales en las extremidades, así como sintomatología gastrointestinal y ataque al estado general, durante el abordaje se identificó que la paciente se encontraba cursando con síndrome retroviral agudo (SRA), determinándose posteriormente que la paciente tenía TI, por lo que se inició el tratamiento acorde a dicha enfermedad, así como tratamiento antirretroviral, con lo cual se logró la remisión del cuadro agudo. La TI es una enfermedad autoinmune, en algunos pacientes se desencadena durante la fase aguda de la infección por VIH en el contexto de SRA, por lo que su identificación temprana influye en la sobrevivencia de los pacientes al disminuir las complicaciones de este síndrome hemorrágico.

Palabras clave: VIH, retroviral, trombocitopenia.

Abstract

Human immunodeficiency virus (HIV) acute phase infection promotes activation of the immunological system, developing a cytokine storm, which contributes to the clinical manifestation of the disease as well as the multi-organ dysfunction. The immunological dysregulation promotes the development of autoimmune diseases, by diverse pathophysiological pathways, in case of the immune thrombocytopenia, the production of auto-antibodies against the GP 1BIX or the GP 1BIIIA explains the mechanism of disease.

CLINICAL CASE. 34-year-old female with no previous medical history which presents with thrombocytopenia and petechial lesions is admitted to the Internal Medicine ward in order to be protocolized. During approach she is found to be HIV positive and the cause of thrombocytopenia was due to immune thrombocytopenia, which lead to immediate treatment steroid base as well as acute anti-retroviral therapy, achieving remission of the clinical manifestations. Immune thrombocytopenia is not a rare entity that presents as part of the acute retroviral syndrome in newly diagnosed patients with HIV, therefore is important to consider potential immunological diseases as part of the acute retroviral syndrome in order to improve overall survival, and decrease the likelihood of developing complications of this hemorrhagic syndrome.

Keywords: HIV, retroviral, thrombocytopenia.

¹ Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Zona 47 Vicente Guerrero, IMSS

² Servicio de Hematología, Hospital General de Zona 47 Vicente Guerrero, IMSS

Correspondencia: Dr. Iván González Godínez

Hospital General de Zona 47 Vicente Guerrero, IMSS
 Campaña del Ébano s/n, Unidad Habitacional Vicente Guerrero,
 C.P. 09200, Alcaldía Iztapalapa, Ciudad de México.

Dirección electrónica: ivnglez@gmail.com

Teléfono: 55 4448 6090

Introducción

El programa de Naciones Unidas para VIH/SIDA (síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida) estima una prevalencia de 36.7 millones de personas que viven con VIH, y 1.8 millones de nuevos casos para finales del año 2016. En África subsahariana se reportan 25.5 millones de casos, lo que representa 69.5% de todos los casos a nivel mundial.¹ El Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) reportó para el año 2020 un total de 4 573 casos, de los cuales 3 815 eran varones y 758 mujeres, lo que corresponde a la tasa de mortalidad de 3.62 por cada 100 mil habitantes, 6.19 para los hombres y 7.52 para las mujeres; los estados de Quintana Roo, Colima y Campeche son lo que tienen las tasas de mortalidad más altas en el país. El grupo etario más afectado es de los 30 a los 44 años de edad, con tendencia a la baja en edades avanzadas, se reportan tasas de mortalidad de 4.67 por cada 100 mil habitantes, posterior a los 60 años.²

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus, por lo que tiene la capacidad de integrar su material genético dentro del genoma del huésped, esto lo hace difícil de erradicar con las terapias disponibles actualmente.³ Se identifica dentro del género *Lentivirus*, perteneciente a la familia *Retroviridae*, se describen dos tipos: VIH-1 que es de distribución mundial, y el VIH-2 que se restringe a las regiones central y oeste de África. El genoma del retrovirus se compone de dos copias idénticas de ARN y se caracteriza por la presencia de tres genes estructurales denominados *gag*, *env* y *pol*. Estos genes codifican, de manera correspondiente, proteínas estructurales del núcleo (p24, p7, p6) y de la matriz (p17); el gen *env* codifica las glicoproteínas gp120 y gp41, las cuales favorecen el proceso de adhesión a los receptores celulares; y finalmente el gen *pol* que codifica enzimas de replicación: transcriptasas reversas, integrasas y proteasas, terminando con la producción de ADN viral a través de las cadenas sencillas de ARN.³

La historia natural de la enfermedad describe tres estadios principales tras la infección por VIH en pacientes sin tratamiento antirretroviral. La primera etapa es la fase aguda o primoinfección, se caracteriza por la unión del agente viral con las células huésped blanco, en este caso los linfocitos TCD4+ (LTCD4+) a través del dominio extracelular de la glicoproteína de adhesión gp120 y el receptor CD4+, así como los siete correceptores de quimiocina CXCR4 y CCR5, tras su unión, la membrana celular del huésped y la membrana viral se fusionan para poder liberar el material genético del virión dentro del citoplasma celular, una vez que perdió su cápside, con la posterior transcripción del ARN en ADN, la integración y ecisión de precursores moleculares para la nueva formación de partículas virales. Un periodo que puede tomar de dos a cuatro semanas tras el contagio de la infección.^{1,4}

La primoinfección por VIH puede ser sintomática desde 23 hasta 92% de los pacientes recientemente diagnosticados. Los signos y síntomas que presentan los pacientes durante la seroconversión se denomina síndrome retroviral agudo (SRA), sin embargo, no existe una definición consensuada del SRA ya que se reportan múltiples características, así como frecuencias diferentes de las manifestaciones clínicas.⁵ Generalmente, durante la primoinfección las concentraciones plasmáticas de ARN viral se encuentran en su cenit,

aproximadamente entre 10^6 y 10^7 copias por mililitro, correlacionado con un decremento significativo de la cuenta de linfocitos T CD4+ (LTCD4+), con estrecha asociación entre la carga viral y la gravedad de las manifestaciones clínicas.¹⁻³ Actualmente se reconoce un total de 17 signos y síntomas que se pueden considerar en SRA típico, como la presencia de fiebre, linfadenopatía generalizada, eritema, mialgias o coriza hasta manifestaciones sistémicas relacionadas con procesos autoinmunes, como en el caso de presentaciones clínicas atípicas, de igual manera, sin un consenso diagnóstico.^{2,5}

La segunda fase se caracteriza porque es crónica o asintomática, durante la cual el virus continúa replicándose pero en menores concentraciones, por lo que el paciente puede no tener síntomas, el sistema inmune produce anticuerpos que coincide con la disminución de la carga viral a un estado quiescente. El tiempo comprendido entre el desarrollo de la primoinfección y la aparición de anticuerpos se conoce como periodo de ventana.

En la tercera fase de la enfermedad se observa una inmunosupresión profunda que permite el desarrollo de infecciones por agentes oportunistas.¹ En la literatura se alude a un cuarto estadio de la enfermedad, éste se refiere al estado inmunológico del paciente tras el inicio de la terapia antirretroviral aguda, elevando la cantidad de LTCD4+ así como la supresión de la viremia.⁶

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se asocia con la activación del sistema inmune, la cual se manifiesta mediante la producción de citocinas inflamatorias de manera descontrolada, que puede llegar a convertirse en una tormenta de citocinas, especialmente durante el pico de la viremia. La resolución es parcial ya que algunas citocinas permanecen elevadas de manera parcial en niveles suprafisiológicos, los cuales persisten hasta una fase crónica si no se trata la infección.⁷ La activación de la respuesta inflamatoria autoinmune en la primoinfección por VIH se considera un factor de mal pronóstico durante la fase crónica de la infección, debido a su relación con una mayor replicación viral, depleción de LTCD4+, así como un incremento en las complicaciones cardiovasculares y renales. Aunque la mayoría de las complicaciones sólo se ven clínicamente aparentes durante la fase crónica de la misma, la aparición de la tormenta de citocinas es un determinante para el desarrollo de patologías inmunes.⁷

En pacientes seropositivos la incidencia de anemia representa la principal anomalía hematológica identificada: desde 10 hasta 92% en pacientes en estadios avanzados de la enfermedad. Aunque rara vez la anemia es una complicación mortal, ésta se considera un factor independiente de mal pronóstico e influye de forma directa en la morbimortalidad del paciente. La evolución de la anemia se ha visto directamente proporcional al desarrollo de la enfermedad. La causa de la anemia en pacientes portadores de VIH es multifactorial, sobre todo mediada por la disregulación inmunológica, la cual puede llevar al desarrollo de hemólisis o bien una producción infectiva de células precursoras; otros mecanismos descritos son de índole carencial, con deficiencias específicamente de vitamina B12, ácido fólico y hierro.⁸

Alrededor de 20% de los pacientes con VIH desarrollarán algún grado de trombocitopenia, es la manifestación hematológica más frecuente encontrada en estos pacientes

después de la anemia. La etiología de la trombocitopenia en este grupo de pacientes es de gran importancia. Aunque se suponía que la destrucción plaquetaria estaba mediada por complejos autoinmunes o anticuerpos plaquetarios, la patogénesis de la trombocitopenia ahora se considera multifactorial. Se ha demostrado una disminución en la producción plaquetaria tras la infección por VIH a través del ligando CD34+ en las células hematopoyéticas, así como en los megacariocitos; se han propuesto otros mecanismos como el hiperesplenismo, mielotoxicidad por fármacos o infiltración a la médula ósea de microorganismos oportunistas o de linfoma.⁹

La trombocitopenia crónica se ha reportado en 20 a 55% de los pacientes con SIDA mediante dos mecanismos que no se excluyen mutuamente; la infección de los megacariocitos lleva a la insuficiencia de la médula ósea, y la destrucción inmunológica dada por el depósito de complejos inmunes o la unión de autoanticuerpos específicos, en especial tras una reacción cruzada de anticuerpos que reconocen las proteínas del VIH, la glucoproteína GP116 y la glicoproteína GP120, mediada particularmente por IgG.¹⁰

Se han propuesto diversos mecanismos para el desarrollo de la trombocitopenia en pacientes con primoinfección por VIH, éstos comprenden la destrucción de las plaquetas por mecanismos inmunes, ya sea por desarrollo de autoanticuerpos contra las glucoproteínas GP1b/IX o la GP116/IIa a través del mimetismo molecular generado por las proteínas estructurales del virión, así como el depósito de complejos inmunes, aunque sin ser mutuamente excluyentes, por lo que se concluye una condición multifactorial.¹¹ Asimismo, como potenciales causas de trombocitopenia en pacientes con VIH se proponen el hiperesplenismo, el uso de fármacos mielosupresores o procesos infiltrativos a nivel de la médula ósea, ya sea por neoplasia hematológica como linfoma o por infecciones oportunistas.⁹

La TI es un trastorno inmunológico en el que las plaquetas se opsonizan por anticuerpos y se destruyen prematuramente por células fagocíticas en el sistema reticuloendotelial. La trombocitopenia observada en la TI es el resultado de un incremento en el aclaramiento plaquetario por el hígado y el bazo. Las variantes clínicas se dividen en agudas y crónicas: las agudas son causadas principalmente por infecciones y tienen resolución espontánea unas semanas después; la forma crónica se define por una persistencia de la citopenia por más de seis meses, generalmente sucede en pacientes portadores de enfermedades autoinmunes primariamente moduladas por autoanticuerpos IgG. Se han formulado diferentes teorías para explicar los mecanismos de autoinmunidad en esta entidad.¹²

- Mimetismo molecular: esta teoría radica en que las proteínas del huésped presentan antígenos determinantes similares a los expuestos por virus o bacterias, consecuentemente durante el curso de la infección, la respuesta inmune establecida ante el patógeno invasor produce anticuerpos que tienen la habilidad de hacer reacción cruzada con los tejidos del huésped, lo que lleva a la inflamación y destrucción de los mismos.¹²
- Determinantes antigénicos: los determinantes antigénicos comúnmente comparten reactividad cruzada con epítopes encriptados presentes en anticuerpos

foráneos; por lo tanto, cuando los epítopes criptogénicos están expuestos en una respuesta inmunológica, la activación de las células T desencadena una respuesta inflamatoria que condiciona la lesión tisular en el órgano blanco.¹²

- Desequilibrio Th1-Th2: de acuerdo con las citocinas proinflamatorias según el estímulo inflamatorio, éstas se pueden diferenciar en Th1 y Th2; de manera general el estímulo Th1 promueve el estado inflamatorio autoinmune, mientras que la respuesta Th2 participa en el proceso de defensa del huésped. En pacientes con inmunidad reactiva existe desregulación de Th1-Th2, que favorece la autoinmunidad órgano-específica.¹²

Algunos autores proponen la estadificación de las manifestaciones autoinmunes relacionadas con la primoinfección por VIH o el desarrollo de SIDA. Durante el estadio I existe primoinfección y el sistema inmune permanece intacto, en esta etapa se pueden presentar las enfermedades autoinmunes. El estadio II es una fase quiescente sobre las manifestaciones propias del SIDA, en el que existe un declive en la cuenta de CD4+, indicativo de inmunosupresión, por lo que en esta etapa no se desarrollan enfermedades autoinmunes. Durante el estadio III hay inmunosupresión con conteo bajo de CD4, sin embargo, las enfermedades que predominan son las CD8+ como psoriasis y síndrome linfocítico difuso inmune, el cual se puede presentar o incluso ser la manifestación inicial del SIDA, en esta fase no se encuentran enfermedades autoinmunes. En el estadio IV existe restauración de la competencia inmunológica tras el tratamiento antirretroviral, en este escenario aumenta el riesgo de reactivación de patologías autoinmunes o el inicio de las mismas. En general se reportan síndromes reumatológicos en pacientes con infección por VIH desde 1 hasta 60%, incluidos lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome antifosfolípidos (SAF) y TI, esta última se puede presentar hasta en 40% de los pacientes con infección por VIH.⁶

Caso clínico

Exponemos el caso de una paciente de 34 años de edad, sin antecedentes personales patológicos, sin enfermedades de transmisión sexual previas ni prácticas de riesgo. Comenzó su padecimiento actual con astenia, adinamia, disnea de grandes esfuerzos que se atenúa durante el reposo y se exacerba únicamente durante el esfuerzo físico, además de equimosis en las extremidades inferiores así como dolor epigástrico de tipo ardoroso, intensidad 8/10, la cual aparentemente aumenta en los periodos de ayuno y mejora con la ingesta de alimento, así como con inhibidores de la bomba de protones, se acompaña de náusea y vómito de contenido gastroalimentario, en una ocasión, por lo que acudió a su unidad médica donde se realizó un hemograma en el que se identificó disminución de hemoglobina y plaquetas. Por lo anterior fue enviada a la unidad de segundo nivel para continuar con el análisis diagnóstico. Durante su estancia en el Servicio de Urgencias se mantuvo en tratamiento de sostén, posteriormente ingresó al Servicio de Medicina Interna.

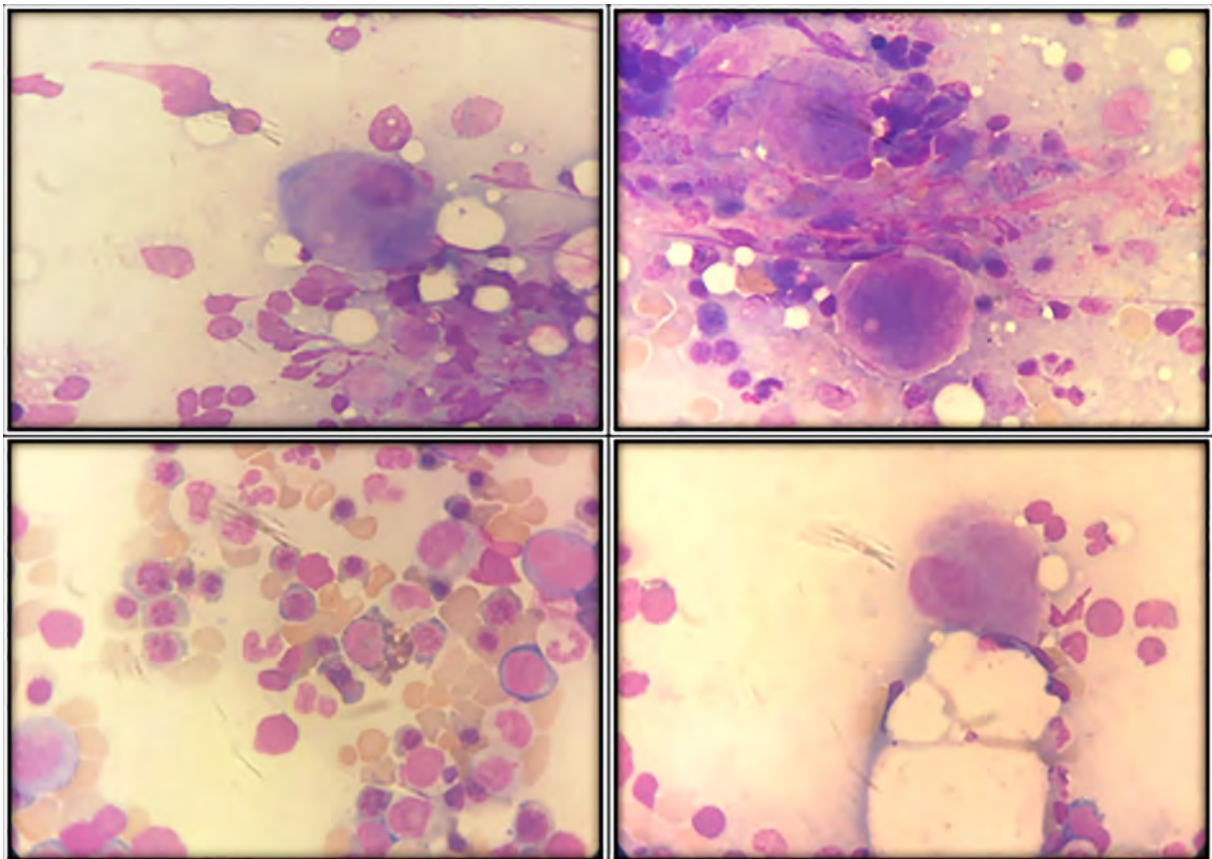
Se identificó trombocitopenia grave, por lo que se protocolizó de acuerdo con la enfermedad. La paciente se mantuvo hemodinámicamente estable, sin datos de respuesta inflamatoria sistémica, los estudios de laboratorio mostraron trombocitopenia grave y anemia grado IV, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se realizó ultrasonido de hígado y de las vías biliares, el cual reportó situación y morfología habituales, ecogenicidad homogénea, discretamente aumentada, sin presencia de lesiones que ocuparan espacio, el páncreas y el bazo con características ecográficas normales. Los niveles de vitamina B12 se encontraron supra fisiológicos, en el frotis de sangre periférica se observaron neutrófilos hipersegmentados y megaloblastosis. Se hizo aspirado de médula ósea (AMO) (figura 1) que mostró que se trataba de una reacción normoblástica, con maduración adecuada de la serie granulocítica y aumento de la serie megacariocítica, compatible con T1. Se comenzó tratamiento a base de dexametasona 40 mg IV cada 24 horas, se observó una mejoría discreta en los niveles de plaquetas tras la primera dosis. Durante su evolución la paciente presentó cuadro de afasia transitoria, acompañado de cefalea holocraneana de intensidad 10/10, sin irradiaciones, sin atenuantes ni exacerbantes, por lo que se solicitó estudio de imagen en el que no se observó evidencia de hemorragia ni evento isquémico. En la exploración física se descubrió soplo en la

carótida derecha, se realizó ultrasonido Doppler en el que no se identificó ninguna oclusión. Se solicitó valoración en el Servicio de Oftalmología, cuyos resultados fueron ametropía y hemorragias peripapilares con repercusión ocular bilateral.

Como parte del protocolo diagnóstico se decidió hacer una punción lumbar (PL), para lo cual previamente se realizó la transfusión de una aféresis plaquetaria y un concentrado eritrocitario, con esto se logró una cifra de plaquetas en rangos adecuados para el procedimiento (cuadro 1); la paciente ya se encontraba en tratamiento inmunosupresor. La PL reportó líquido cefalorraquídeo sin alteraciones, con VDRL negativo y tinta china negativo.

Los resultados de los estudios de extensión reportaron panel viral VIH reactivo, Ac antihepatitis C no reactivo, antihepatitis B no reactivo, Abs anti-HBc IgM no reactivo, HBSAg no reactivo, Ac anti-HBe no reactivo, CD4 186, carga viral: 1 409 840 copias/ml. Se hizo el diagnóstico de síndrome retroviral agudo, el cual se manifestó como T1 en esta paciente. Al no encontrar signos de proceso infeccioso oportunista a ningún nivel, se decidió comenzar el tratamiento antirretroviral agudo a base de bictegavir, emtricitabina y tenofovir, se observó elevación de la cuenta plaquetaria (cuadro 1), y las lesiones dérmicas y la sintomatología inicial remitieron, por lo que la paciente fue enviada a su domicilio para continuar manejo por la clínica de VIH de la unidad.

Figura 1.
Aspirado de médula ósea



Serie eritroide aumentada ++. Serie granulocítica con maduración adecuada, no displasia. Serie megacariocítica con aumento de megacariocitos, algunos enanos, hipobulados.

Cuadro 1.
Estudios de laboratorio (2021)

	19/07	20/07	21/07	26/07	27/07	28/07	30/07/
Hemoglobina	6.5	6.1	6.3	5.9		7.6	8.8
Hematocrito	20.1	19.6	19.7	19.1		24.9	28
Plaquetas	4	14	4	5		53	132
Leucocitos	7.4	4.6	4.5	10.2		5	6.1
Neutrófilos	5.1	2.5	2.7	7.9		3	3.8
Linfocitos	1.8	1.6	1.4	2.04		1.4	1.3
Glucosa	107		83	97		93.4	78
Bilirrubina total			2.5	1.8		1.2	1
Bilirrubina indirecta			1.9	1.3		0.8	0.6
Bilirrubina directa			0.6	0.5		0.4	0.4
Deshidrogenasa láctica			1058	1177		828	544
Urea	50.3		29.9	60.1		42	47.4
Creatinina	0.6		0.5	0.8		0.5	0.5
Potasio	3.1		3	3.6		3.6	3.6
Sodio	140		140	140		140	140
Niveles vitamina B12			>4000				
cd4					186		
Carga viral					1409840		
VDRL					Negativo		
Ac anti-CMV Igg						468/reactivo	
Ac antirubeola Igg						71.6/reactivo	
Ac antitoxoplasma Igm						0.25/no reactivo	

Discusión

Exponemos el caso de una paciente en etapa reproductiva sin antecedentes patológicos de importancia, quien presentaba síndrome hemorrágico y trombocitopenia grave con respuesta a tratamiento esteroideo; se concluyó que la paciente tenía TI secundaria al desarrollo de síndrome retroviral agudo, con posterior recuperación de la cuenta plaquetaria tras el manejo esteroideo, con base en las recomendaciones de la Asociación Americana de Hematología en el paciente de diagnóstico reciente.⁹ Una vez descartada la presencia de infecciones oportunistas, se inició tratamiento antirretroviral de alta eficiencia; tras observar recuperación *ad integrum* del estado basal, la paciente fue egresada por mejoría clínica y resolución del motivo de hospitalización.

La combinación de disfunción inmune en pacientes con primoinfección por VIH y SIDA y el desarrollo de enfer-

medades autoinmunes es intrigante. Los factores que desencadenan la activación autoinmune se han postulado por el mimetismo molecular durante la pérdida franca de inmunocompetencia y por las enfermedades autoinmunes, sobre todo aquéllas en las que predomina el subtipo CD8 en células T.¹²

Por su parte, el Sistema de Vigilancia Epidemiológica reportó un total de 296 casos nuevos en el año 2020 en la Ciudad de México, de los cuales 175 se presentaron en el primer estadio de la enfermedad,¹³ esto significa que 59.3% de los pacientes con primoinfección por el VIH desarrollarán signos y síntomas durante la seroconversión, por lo que el diagnóstico de infección por VIH se debe considerar en pacientes en etapa reproductiva incluso sin factores de riesgo aparentes, dado que el abordaje apropiado y la identificación temprana de la enfermedad permiten mejorar la morbimortalidad hospitalaria en estos pacientes y su pronóstico a largo plazo.

Referencias

1. Parekh, B.S., Ou, C.Y., Fonjungo, P.N., Kalou, M.B., Rottinghaus, E., Puren, A. *et al.*, "Diagnosis of human immunodeficiency virus. Infection", *Clin Microbiol Rev*, 2018; 32 (1): e00064-18.
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), "Estadísticas a propósito del Día Mundial de la Lucha Contra el VIH/SIDA (1 de diciembre)", Comunicado de Prensa núm. 698/21, 29 de noviembre de 2021, 5 pp.
3. Fanales-Belasio, E., Raimondo, M., Suligoj, B. y Buttò, S., "HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview". *Ann Ist Super Sanita* 2010; 46 (1): 5-14.
4. Deeks, S.G., Overbaugh, J., Phillips, A. y Buchbinder, S., "HIV infection". *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15035.
5. Braun, D.L., Kouyos, R.D., Balmer, B., Grube, C., Weber, R. y Günthard, H.F., "Frequency and spectrum of unexpected clinical manifestations of primary HIV-1 infection". *Clin Infect Dis*, 2015; 61 (6): 1013-1021.
6. Zandman-Goddard, G. y Shoenfeld, Y., "HIV and autoimmunity". *Autoimmun Rev* 2002; 1 (6): 329-337.
7. Muema, D.M., Akilimali, N.A., Ndumnego, O.C., Rasehlo, S.S., Durgiah, R., Ojwach, D.B.A., *et al.* "Association between the cytokine storm, immune cell dynamics, and viral replicative capacity in hyperacute HIV infection". *BMC Med* 2020; 18 (1): 81.
8. Kreuzer, K.A. y Rockstroh, J.K., "Pathogenesis and pathophysiology of anemia in HIV infection". *Ann Hematol* 1997; 75 (5-6): 179-187.
9. Español, I., Muñoz-Díaz, E., Margall, N., Rabella, N., Sambeat, M.A., Hernández, A. *et al.*, "Serum thrombopoietin levels in thrombocytopenic and non-thrombocytopenic patients with human immunodeficiency virus (HIV-1) infection". *Eur J Haematol*, 1999; 63 (4): 245-250.
10. Bettaieb, A., Oksenhendler, E., Duedari, N. y Bierling, P., "Cross-reactive antibodies between HIV-gp120 and platelet gpIIb/IIIa (cb61) in HIV-related immune thrombocytopenic purpura". *Clin Exp Immunol*, 1996; 103 (1): 19-23.
11. Semple, J.W., Rebetz, J., Maouia, A. y Kapur, R., "An update on the pathophysiology of immune thrombocytopenia". *Curr Opin Hematol* 2020; 27 (6): 423-429.
12. Semple, J.W., "Immune pathophysiology of autoimmune thrombocytopenic purpura". *Blood Rev*, 2002; 16 (1): 9-12.
13. Secretaría de Salud, Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud, Dirección General de Epidemiología, Sistema de Vigilancia Epidemiológica, "Informe histórico Día Mundial VIH 2021".