



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Doctorado en Ciencias de la Salud
Epidemiología Clínica

Citopenias asociadas al uso de
trimetoprim-sulfametoxazol en adultos con VIH

TESIS

QUE PARA OPTAR EL GRADO DE:

Doctora en Ciencias de la Salud

PRESENTA:

Thalia Berenice Jacobo Vargas

TUTORA:

Dra. A. Renata Báez Saldaña

División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Medicina, UNAM e
Instituto Nacional de Enfermedades respiratorias "Ismael Cosío Villegas"

Comité tutor:

Dra. Teresa Imelda Fortoul Van der Goes
Facultad de Medicina, UNAM

Dr. Luis Pablo Cruz Hervert

División de Estudios de Posgrado e Investigación en Odontología, UNAM y Programa
Universitario de Investigación sobre Riesgos Epidemiológicos y Emergentes, UNAM

Ciudad de México
Septiembre 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

AGRADECIMIENTOS	4
RESUMEN	5
1. MARCO TEÓRICO	6
1.1 Infección por virus de inmunodeficiencia humana	6
1.1.1 Epidemiología	6
1.1.2 Patogénesis	6
1.1.3 Tratamiento antirretroviral (TARV)	8
1.1.4 Infecciones oportunistas	8
1.2 Citopenias	11
1.2.1 Anemia	11
1.2.2 Neutropenia	12
1.2.3 Trombocitopenia	14
1.2.4 Citopenias en pacientes que viven con VIH	15
2. ANTECEDENTES	15
2.1 Citopenias asociadas a trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX)	15
2.2 Mecanismo de citopenias por TMP/SMX	16
2.3 Factores de riesgo para citopenias adicionales al TMP/SMX	16
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
4. JUSTIFICACIÓN	17
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
6. HIPÓTESIS	17
7. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	18
8. MATERIAL Y MÉTODO	18
8.1 Diseño, lugar, población	18
8.2 Definición de la cohorte	18
8.3 Tamaño de muestra	19
8.4 Identificación y operacionalización de variables	21
8.5 Procedimientos de ingreso y seguimiento de la cohorte	25

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS	28
10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	28
11. RECURSOS HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS NECESARIOS	29
12. RESULTADOS	29
12.1 Características clínicas y sociodemográficas de la cohorte	29
12.2 Características clínicas y sociodemográficas entre los grupos con y sin neutropenia	32
12.3 Razón de Tasa de incidencia no ajustada de neutropenia temprana	34
12.4 Razón de tasa de incidencia ajustada de neutropenia temprana	35
12.5 Citopenias identificadas	36
12.6 Gravedad de los casos de citopenias (por CTCAE v5.0)	37
12.7 Tasa de incidencia y razón de tasa de incidencia de citopenias	37
12.8 Análisis post hoc del poder estadístico	37
12.9 Medidas de impacto de neutropenia asociada a TMP/SMX	38
12.10 Características clínicas y sociodemográficas entre los grupos con y sin anemia	38
12.11 Características clínicas y sociodemográficas entre los grupos con y sin trombocitopenia	40
13. DISCUSIÓN	42
14. CONCLUSIONES	46
15. REFERENCIAS	46
16. ANEXOS	49

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi tutora, Dra Renata Báez, por inspirarme y compartirme el gusto por la epidemiología, por sus enseñanzas, dedicación y confianza para desarrollar este proyecto que se convirtió en un sendero de aprendizaje y crecimiento, tanto académico, como personal. Al Dr Pablo Cruz Hervert, muchas gracias por su paciencia y por dedicar tiempo para compartir sus conocimientos a lo largo de este camino. A la Dra Teresa Fortoul, por su apoyo incondicional, el tiempo invertido, y la coordinación de este programa de excelente calidad en la mejor universidad de la nación, la Universidad Nacional Autónoma de México. Muchas gracias a la Dra. Patricia Clark, por la coordinación del campo disciplinario en Epidemiología Clínica, por estar interesada en nuestro crecimiento académico y el desarrollo de profesionistas críticos y con valores.

Al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”, donde me he formado profesionalmente y puedo desarrollar tanto investigación, como atención clínica. A la Dra Miriam del C. Carrasco Portugal, Dra. Odalis Rodríguez Ganén y Dr. Francisco J. Flores Murrieta, por su apoyo incondicional dentro y fuera del hospital, por su confianza y amistad, por apoyar mi crecimiento profesional y personal. Agradezco también a los pacientes, que noblemente aceptan participar en estudios de investigación, por su confianza y disposición para contribuir con información que puede mejorar la atención brindada.

“El paciente no es solo un paciente. Es el amor de alguien. El padre de alguien. La madre de alguien. El hijo de alguien. El abuelo de alguien. El amor de la vida de alguien. Nuestra misión es siempre cuidar y hacer todo lo que podamos por el amor de la vida de alguien”.

Agradezco a la vida, porque cada día es una nueva oportunidad de aprender, disfrutar, amar. Que siempre tengamos razones para ser felices y disfrutemos el camino. Muchas gracias a mis padres y a mi hermana, por todo su amor, paciencia, enseñanzas, apoyo y compañía, tenerlos es lo más bonito de la vida.

Soy muy afortunada porque hay muchas personas que me apoyaron, enseñaron, acompañaron y cuidaron durante el camino, compañer@s, amig@s, familia, todos han sido luces en mi camino, espero iluminar también otras vidas como lo han hecho con la mía.

¡¡Muchas gracias!!

RESUMEN

Introducción: El trimetoprim/ sulfametoxazol (TMP/SMX) es el antimicrobiano de primera elección para el tratamiento y profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. El uso de TMP/SMX puede conllevar diferentes efectos adversos, y su asociación con citopenias está poco documentada. El objetivo de este estudio fue identificar el riesgo de citopenias tempranas asociadas al uso de TMP/SMX en adultos que viven con VIH en México. **Métodos:** Se llevó a cabo un estudio de cohorte prospectiva en adultos que viven con VIH que aceptaron participar y fueron hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” de agosto 2019 a marzo 2020. Se recogió la información socio-demográfica, clínica y de laboratorio de los pacientes. Se calculó la tasa de incidencia de las citopenias (anemia, neutropenia y trombocitopenia), y se analizó el riesgo de neutropenia asociada al uso de TMP/SMX, a través de un modelo multivariado robusto de Poisson usando como medida de asociación la razón de tasa de incidencia (IRR) con intervalo de confianza al 95%. **Resultados:** Se incluyeron en el estudio 57 pacientes. 40 pacientes estuvieron en el grupo expuesto a TMP/SMX (204.8 años-persona de observación, mediana de 26.5 días), y 17 pacientes estuvieron en el grupo no expuesto a TMP/SMX (87 años-persona de observación, mediana de 21 días). La tasa de incidencia de anemia temprana en el grupo expuesto a TMP/SMX versus el grupo no expuesto fue 1.32 y 1.04 casos por 100 años-persona, respectivamente. La tasa de incidencia de neutropenia temprana en el grupo expuesto a TMP/SMX versus el grupo no expuesto fue 7.81 y 1.15 casos por 100 años-persona, respectivamente. Mientras que la tasa de incidencia de trombocitopenia temprana en el grupo expuesto a TMP/SMX versus el grupo no expuesto fue 2.25 y 1.06 casos por 100 años-persona, respectivamente. Tras ajustar por las variables etapa clínica 3 de la infección por VIH al ingreso hospitalario y neutrófilos $<1,500$ células/mm³ al ingreso hospitalario, el “uso actual” de TMP/SMX no se asoció con un incremento de la razón de tasa de incidencia de neutropenia temprana en la cohorte estudiada (IRR ajustado: 3.46; IC 95%: 0.25-47.55; $p=0.352$). **Conclusiones:** El uso actual de TMP/SMX en adultos mexicanos que viven con VIH no se asoció con un incremento de la razón de tasa de incidencia de neutropenia temprana.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Infección por virus de inmunodeficiencia humana

1.1.1 Epidemiología

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), fue reconocido como una nueva enfermedad en 1981. Un retrovirus, ahora conocido como virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), fue posteriormente identificado como el agente causal (1). Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) definen al SIDA con base en la presencia de infección por VIH y un conteo de linfocitos T CD4 <200 células/microlitro o una complicación por infecciones oportunistas o neoplasias (1). La epidemia de VIH surgió después de infecciones zoonóticas con virus de inmunodeficiencia de primates africanos. El VIH-1 se transmitió de los simios y el VIH-2 de los monos mangabey fuliginoso. Existen cuatro grupos de VIH-1 y representan tres eventos de transmisión separados a partir de los chimpancés (M, N y O), y uno de gorilas (P). Los grupos N, O y P están restringidos al oeste de África. El grupo M, que es la causa de la pandemia mundial del VIH, comenzó hace unos 100 años y consta de nueve subtipos: A – D, F – H, J y K. El subtipo C predomina en África e India, y representó el 48% de casos de VIH-1 en 2007 en todo el mundo. El subtipo B predomina en Europa occidental, América y Australia (2). La marcada diversidad genética del VIH-1 es una consecuencia de la función propensa a errores de la transcriptasa reversa, lo que resulta en una alta tasa de mutación. El VIH-2 está confinado en gran medida al África occidental y causa una enfermedad similar al VIH-1, pero la inmunodeficiencia progresa más lentamente y es menos transmisible debido a que las cargas virales tienden a ser más bajas (1,2).

En 2021, se estimó que 38.4 millones de personas vivían con VIH, más de dos tercios de ellas (25.6 millones) en la región de África subsahariana. La epidemiología global de la infección por VIH ha cambiado notablemente como resultado de la expansión del acceso a la terapia antirretroviral (TARV); al cierre de junio de 2021, 28.2 millones de personas estaban recibiendo TARV, en comparación con los 7.8 millones de personas de 2010. La prevalencia global del VIH ha aumentado de 31.0 millones en 2002 a 38.4 millones en 2021, porque las personas que reciben TARV viven más tiempo, mientras que la incidencia global ha disminuido de 3.3 millones en 2002 a 1.5 millones en 2020 (3).

Las muertes alrededor del mundo por enfermedades relacionadas con el SIDA, etapa más avanzada de la infección por el VIH, alcanzaron 1.9 millones en 2004, y disminuyeron a 1.3 millones en 2010 y a 680 mil en 2020 (3).

1.1.2 Patogénesis

1.1.2.1 Ciclo de vida y respuesta inmunitaria del hospedero

El principal blanco del VIH son los linfocitos T CD4 activados, la entrada es a través de la interacción con los receptores CD4 y con los receptores de quimiocinas CCR5 o CXCR4. Otras células que también tienen estos receptores son igualmente infectadas, como los linfocitos T CD4 no activados, monocitos, macrófagos y células dendríticas (2). El VIH, al ser un retrovirus, es capaz de integrar su DNA al genoma del hospedero. Después de que el virus logra entrar a una célula, su RNA de cadena sencilla es transcrito de forma reversa a DNA, se integra al DNA del huésped, y utiliza la maquinaria del huésped para producir nuevos viriones que serán liberados posteriormente (1).

La transmisión del VIH a través de las membranas mucosas generalmente se establece por un virus fundador que tiene propiedades fenotípicas únicas, incluido el uso de CCR5 en lugar de CXCR4 para la entrada, interacción mejorada con células dendríticas y resistencia al interferón α . La transmisión del virus fundador es seguida por un rápido aumento en la replicación del VIH y una inducción sorprendente de citocinas y quimiocinas inflamatorias, que contrasta con la respuesta inicial mínima a otras infecciones virales crónicas como la hepatitis B o C (2).

La carga viral luego disminuye a un punto (*set point*), cuyo nivel se establece en gran medida por la respuesta inmune innata y adaptativa. La citotoxicidad mediada por linfocitos T citotóxicos CD8+ VIH específicos, ocurre poco después de la infección, y la potente respuesta inmune adaptativa al VIH selecciona la aparición de mutaciones en epítomos clave, que a menudo conducen a la evasión del sistema inmune. En casi todos los individuos, ocurre el agotamiento progresivo de los linfocitos T específicos del VIH, caracterizado por una sobreexpresión del receptor de muerte celular programada (PD-1) en los linfocitos T totales y específicos del VIH, y una pérdida de la función efectora. Los anticuerpos neutralizantes surgen aproximadamente 3 meses después de la transmisión y seleccionan mutantes de escape viral (2).

La respuesta inmune innata está mediada en gran medida por las células Natural Killer (NK), y también es crucial para el control del virus; las mutantes de escape viral también emergen y restringen los efectos antivirales de las células NK (2).

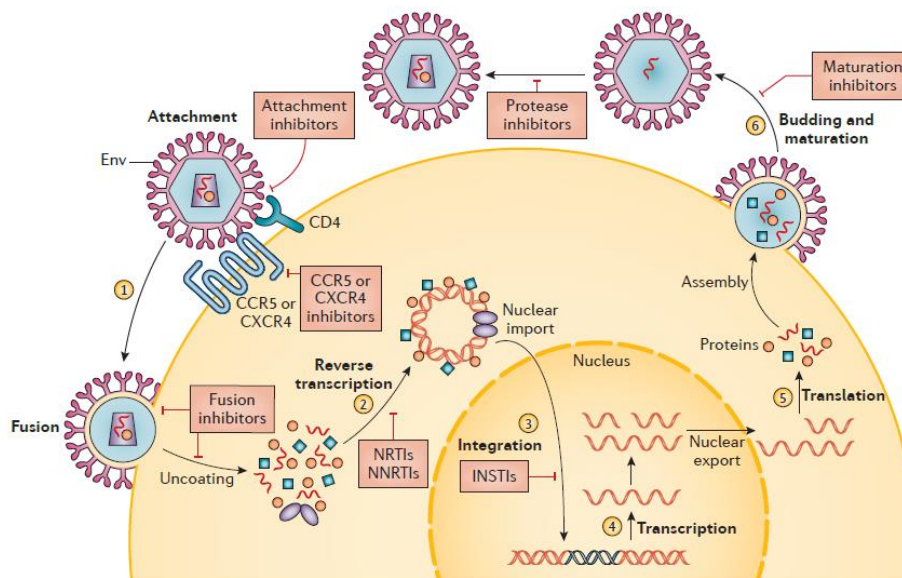


Figura 1. Ciclo de vida del VIH (1). [Compartido con autorización del autor Steven G. Deeks]

1.1.2.2 Disfunción inmune

La característica principal de la infección por VIH es la depleción progresiva de los linfocitos T CD4 por disminución de la producción e incremento de la destrucción. Adicional a la pérdida de linfocitos T CD4 tanto *naive* como activados, se producen cambios en los subconjuntos de linfocitos T, como pérdida de linfocitos T colaboradores (Th17) y tejido linfoide asociado a la mucosa, que son cruciales para la defensa contra bacterias (2). Además, la destrucción de la red de células reticulares

(fibroblastos), el descenso en la producción de colágeno y el acceso restringido al factor de supervivencia de los linfocitos T, IL-7, en el tejido linfoide, contribuyen a la depleción de los linfocitos T CD4-*naive* y CD8-*naive* (2).

1.1.2.3 Activación inmune

La infección por VIH también se caracteriza por un aumento marcado en la activación inmune, que incluye tanto el sistema inmune innato como adaptativo, y anormalidades en la coagulación. La activación inmune incluye efectos directos del VIH como ligando para el receptores tipo Toll 7 y 8 expresados en las células dendríticas plasmocitoides, lo que conduce a la producción de interferón α ; traslocación microbiana, donde los lipopolisacáridos actúan como potentes activadores de los receptores tipo Toll 4, llevando a la producción de citocinas proinflamatorias como IL-6 y TNF α ; así como la coinfección con virus, como el citomegalovirus, que induce la expansión de linfocitos T activados específicos; y la reducción de la proporción de los linfocitos T colaboradores (Th17) y linfocitos T reguladores, especialmente en el tracto gastrointestinal (2).

1.1.3 Tratamiento antirretroviral (TARV)

Después de iniciar el TARV, la carga viral disminuye por debajo del límite inferior detectable en los kits comerciales usualmente dentro de 3 meses en la mayoría de las personas; a diferencia de lo que ocurre con los linfocitos T CD4, cuya respuesta al TARV es variable (2).

Los medicamentos antirretrovirales abarcan cinco clases terapéuticas, cada una dirigida a un paso único en el ciclo de vida del virus: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido/nucleótido, inhibidores de la integrasa, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido, inhibidores de la proteasa e inhibidor del CCR5 (1).

A pesar del éxito del TARV en el control de la replicación del VIH y la reducción significativa de la morbilidad y mortalidad, el TARV es incapaz de curar la infección por VIH por lo que el tratamiento es de por vida, esto debido a que la infección permanece latente en los linfocitos T de memoria que se encuentran en reposo, a la replicación residual en algunos individuos, y a los reservorios anatómicos como el tracto gastrointestinal, tejido linfoide y sistema nervioso central (2).

1.1.4 Infecciones oportunistas

Las infecciones oportunistas se han definido como aquellas que son más frecuentes o severas debido a la inmunosupresión mediada por la infección por el VIH, fueron las primeras manifestaciones clínicas que alertaron a los médicos de la ocurrencia de SIDA. La neumonía por *Pneumocystis*, encefalitis por toxoplasma, retinitis por citomegalovirus (CMV), meningitis criptocócica, tuberculosis, enfermedad diseminada por *Mycobacterium avium* complex y la enfermedad respiratoria neumocócica, así como ciertos tipos de cánceres como sarcoma de Kaposi y linfoma del sistema nervioso central, son enfermedades distintivas del SIDA (4).

La introducción de TARV altamente efectivo a mediados de los años 1990s ha tenido una gran influencia en la reducción de morbimortalidad asociada con infecciones oportunistas en personas que viven con VIH (4). Sin embargo, a pesar de ello, la neumonía por *Pneumocystis* (PCP) sigue siendo uno de los diagnósticos más comunes en pacientes con SIDA (4).

1.1.4.1 Neumonía por *Pneumocystis* (PCP)

1.1.4.1.1 Epidemiología

La neumonía por *Pneumocystis* es causada por el hongo ubicuo *Pneumocystis jirovecii*, que tiene dos formas morfológicas: quística y trófica. La infección inicial ocurre en la infancia a través de la vía aérea, dos terceras partes de los niños sanos desarrollan anticuerpos contra *P. jirovecii* entre los 2 a 4 años (4, 5).

Antes de que se hiciera más común el uso de TARV y profilaxis para PCP, la neumonía por *Pneumocystis* ocurría en el 70-80% de los pacientes con SIDA, y aproximadamente 90% de los casos de PCP ocurrían en pacientes con conteo de linfocitos T CD4 <200 células/mL. Actualmente, la incidencia en Europa y Estados Unidos es de <1 caso por 100 años-persona, la mayoría de los casos de PCP ocurren en pacientes que no saben que contrajeron la infección por VIH, que no están recibiendo tratamiento, o en aquellos con un estado de inmunosupresión avanzada (conteo de linfocitos T CD4 <100 células/mL) (4).

Afortunadamente, la mortalidad relacionada con PCP en pacientes que viven con VIH también ha disminuido, de aproximadamente 40% en los primeros años de la epidemia (1980) a 4-10% en los últimos años debido a mejoras en el diagnóstico y tratamiento, así como al uso de TARV (5).

1.1.4.1.2 Manifestaciones clínicas

En pacientes que viven con VIH, las manifestaciones más comunes de PCP son de inicio subagudo, tales como: disnea progresiva, fiebre, tos no productiva y malestar en el pecho, que empeoran tras días o semanas. La radiografía de tórax muestra radiopacidades bilaterales, reticulares, difusas, de predominio parahiliar; sin embargo, en pacientes en etapas iniciales, la radiografía de tórax puede percibirse normal, con lo que una tomografía computarizada es el estudio adicional útil de mayor sensibilidad donde pueden observarse imágenes con aumento en la atenuación, que no borran las estructuras vasculares, compatibles con un patrón en “vidrio esmerilado” bilateral de distribución central (4).

La neumocitocis extrapulmonar es rara, ocurre en <1% de los casos de infección por *Pneumocystis*. Los sitios más comunes de infección extrapulmonar incluyen nódulos linfáticos, bazo, hígado y médula ósea, aunque se han reportado casos de infección en otros sitios (5).

1.1.4.1.3 Diagnóstico

El diagnóstico definitivo se basa en el hallazgo histopatológico/ citopatológico del organismo en tejidos, lavado broncoalveolar o muestras de esputo inducido. Las tinciones de Giemsa, Diff-Quik y Wright detectan tanto las formas quísticas como tróficas de *P. jirovecii* pero no tiñen la pared del quiste como lo hace la tinción de Grocott (4).

Actualmente, también pueden identificarse tanto las formas quísticas como tróficas de *P. jirovecii*, a través de la tinción directa con anticuerpos inmunofluorescentes, es un método más sensible y rápido, pero también más caro (5).

1.1.4.1.4 Tratamiento de PCP y profilaxis secundaria

Pneumocystis carece de ergosterol en su membrana celular, su superficie está cubierta por glicoproteínas, por lo que no es blanco de antifúngicos como la anfotericina o los azoles que actúan en el ergosterol de las células (5). El tratamiento de elección para PCP es el trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX) a dosis de 15-20 mg/kg/día de trimetoprim (TMP) dividido cada 6 a 8 horas intravenoso u oral por 21 días, debe ajustarse la dosis si hay alteraciones de la función renal. En casos moderados o severos de PCP (si la presión arterial de oxígeno es <70 mmHg al aire ambiente o el gradiente alveolo-arterial de oxígeno es ≥ 35 mmHg) está indicado además el uso de corticosteroides. Posterior al cumplimiento del esquema por 21 días, el paciente debe continuar con un tratamiento de profilaxis secundaria para prevenir un episodio subsecuente de PCP con TMP/SMX a dosis de 160/800 mg diario o tres veces a la semana, hasta alcanzar un conteo de linfocitos T CD4 >200 células/mL por más de 3 meses o si el conteo de linfocitos T CD4 es de 100-200 células/mL siempre que la carga viral de VIH permanezca indetectable por 3 a 6 meses (4).

El TMP/SMX bloquea de forma sinérgica la síntesis de ácido fólico, cofactor vital en la producción de timidina y purinas. El sulfametoxazol inhibe la síntesis de ácido dihidrofólico por antagonismo competitivo con el ácido paraaminobenzoico, mientras que el trimetoprim inhibe la producción del ácido tetrahidrofólico al inhibir la dihidrofolato reductasa (8). Además de ser usado contra la neumonía por el hongo *Pneumocystis*, el TMP/SMX brinda protección contra varias infecciones oportunistas causadas por bacterias y protozoarios (5).

Respecto a la seguridad, se sabe que los pacientes que viven con VIH presentan alta frecuencia de reacciones adversas por TMP/SMX (20-85%), por lo que es necesario un seguimiento activo durante el tratamiento para identificar la presencia de toxicidad de forma temprana (4, 8). Además de citopenias, cuya aparición puede ir desde 6 días hasta 5 semanas (6), pueden presentarse otras reacciones a TMP/SMX como rash (30-55%), elevación de enzimas hepáticas (20%), y de azoados (1-5%), hiperkalemia e hiponatremia, generalmente hacia el 7° - 14° día de tratamiento (4, 8). En México, en un estudio desarrollado en 15 pacientes que viven con VIH, se encontró que dosis mayores a 160/800 mg de TMP/SMX respectivamente, era un factor de riesgo para reacciones adversas dermatológicas (OR 12.7, 95% IC 1.59-102.7, $p=0.017$) (40).

1.1.4.1.5 Prevención de un primer episodio de PCP (profilaxis primaria)

Todos los pacientes que viven con VIH que tengan conteo de linfocitos T CD4 <200 células/mL, o <14% de linfocitos T CD4, o en los pacientes con conteo de linfocitos T CD4 entre 200 y 250 células/mL que no pueda iniciarse aún el TARV y sea imposible el seguimiento frecuente del conteo de linfocitos T CD4 (por ejemplo cada 3 meses), deben recibir profilaxis contra neumoquistosis con TMP/SMX hasta las mismas indicaciones mencionadas anteriormente para la profilaxis secundaria y a la misma dosis. Para pacientes que no toleran el TMP/SMX, la alternativa terapéutica es dapsona o atovacuona con pirimetamina y leucovorin para prevenir los efectos adversos hematológicos, u otros esquemas disponibles (4).

1.2 Citopenias

Las citopenias (anemia, neutropenia, trombocitopenia) son manifestación de mielosupresión o acortamiento de la supervivencia de las células de sangre periférica que pueden ser consecuencia de la exposición a medicamentos, y pueden poner en peligro la vida de los pacientes debido a las complicaciones por infecciones y sangrado (9).

1.2.1 Anemia

Se define como un desorden caracterizado por una disminución de la concentración de hemoglobina <13 g/dL en hombres y <12 g/dL en mujeres (30).

1.2.1.1 Clasificación Fisiopatológica de la Anemia

La anemia en pacientes que viven con VIH es hiporregenerativa, caracterizada por bajo conteo de reticulocitos debido a la supresión hematopoyética de la médula ósea, la cual es causada por múltiples factores como la infección viral, inflamación, desnutrición, procesos malignos y el tratamiento antirretroviral. Los pacientes pueden cursar con disminución de la concentración sérica de hierro y por tanto, disminución en la producción de hemoglobina, debido a que la citocina proinflamatoria IL-6 induce el aumento de la producción de hepcidina, que causa retención de hierro dentro de los macrófagos y enterocitos. Además, la IL-1 β y el TNF- α inhiben la producción de eritropoyetina, lo que interfiere con la proliferación de precursores de eritrocitos. También las infecciones oportunistas son causa importante de anemia, frecuentemente asociada con alteraciones en la hematopoyesis por infiltración de la médula ósea (24).

Otra causa, aunque menos frecuente de anemia, es la hemólisis, puede ser ocasionada por la formación de anticuerpos contra los eritrocitos, por lesiones microvasculares o por dispositivos mecánicos (anemia hemolítica microangiopática) o la inducida por medicamentos (24).

1.2.1.2 Clasificación Morfológica de la Anemia (36)

Esta clasificación se basa en el volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM) y concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM). Se conocen tres categorías generales:

Anemia microcítica (VCM < 70 fl): anemia por deficiencia de hierro, talasemias y las que acompañan las infecciones crónicas.

Anemia macrocítica (VCM > 100 fl): anemia megaloblástica, ya sea secundaria a deficiencia de ácido fólico o vitamina B12.

Anemia normocítica: anemia por hemorragia aguda, disminución en la producción, secuestro o hemólisis.

1.2.1.3 Anemia inducida por fármacos

- Anemia megaloblástica: ciertos medicamentos interfieren con la disponibilidad celular o uso de vitamina B12 y/o ácido fólico. Esto puede ser por interferencia con la absorción, transporte plasmático o entrega de vitamina B12 o ácido fólico, por inhibición enzimática o antagonismo competitivo con cofactores, los cuales interfieren con su síntesis, o por

destrucción de vitaminas (25). El TMP-SMX ha estado involucrado en casos de anemia megaloblástica, tanto en bajas como en altas dosis (27, 28).

- Anemia hemolítica: puede ser de tipo inmune o no inmune. La no inmune ocurre cuando los glóbulos rojos susceptibles (comúnmente por deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) se exponen a medicamentos causantes de estrés oxidativo. La inmune, se clasifica como una reacción de hipersensibilidad tipo 2, en la que ocurre citotoxicidad dependiente de anticuerpos IgG o IgM, o por activación del complemento. Por lo tanto, tras una primera exposición, tienen que pasar varios días para desarrollar este tipo de respuesta inmune. En caso de re-exposición, la anemia hemolítica puede ocurrir de forma inmediata (26).
- Anemia aplásica: se caracteriza por una bi- o tri-citopenia (trombocitopenia, anemia y/o granulocitopenia) debido a hipoplasia o aplasia de la médula ósea. Es dosis independiente y el efecto puede continuar tras la suspensión del medicamento involucrado (29).

1.2.1.4 Diagnóstico de anemia

- Anemia megaloblástica: para su diagnóstico se realiza la medición de los niveles de folato y vitamina B12, ya que un alto volumen corpuscular medio no necesariamente implica megaloblastosis, puesto que puede ser causado por abuso de alcohol, hipotiroidismo, anemia aplásica, mielodisplasia, y cualquier condición en la que la cuenta de reticulocitos sea considerablemente elevada, e incluso puede ser un hallazgo congénito (25).
- Anemia hemolítica: se puede identificar deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa para la tipo no inmune, mientras que para la tipo inmune se realiza la prueba de Coombs directa que detecta glóbulos rojos sensibilizados por inmunoglobulina G o por factores del complemento C3, donde se incuban los eritrocitos del paciente con anticuerpos contra IgG y C3 humanos, si hay IgG y C3 unidos a la membrana, se produce aglutinación, sugiriendo la presencia de autoanticuerpos contra los glóbulos rojos (26).
- Anemia aplásica: deben descartarse causas hereditarias, y dentro de las causas adquiridas debe descartarse infección viral, radiación, u otras sustancias químicas hasta llegar a un medicamento como principal sospechoso (29).

1.2.2 Neutropenia

Hallazgo caracterizado por una disminución del número de neutrófilos menores a 1,500 células/mm³ en la sangre (30).

1.2.2.1 Clasificación de la neutropenia

Se pueden clasificar desde el punto de vista etiopatogénico en neutropenia debida a la disminución de la producción de granulocitos, por desplazamiento del *pool* circulante, por aumento de la destrucción periférica, o por una combinación de dichas causas. También se pueden clasificar en primarias o idiopáticas, y secundarias (Cuadro 1) (31).

Cuadro 1. Clasificación de la neutropenia.

Primarias
Congénitas
Agranulocitosis infantil grave (Síndrome de Kostman)

Mielocatexis/neutropenia con leucocitos tetraploides
Síndrome de Chediak-Higashi
Disgenesia reticular
Disqueratosis congénita
Síndrome de Schwachman-Diamond-Oski
Neutropenia asociada a alteraciones inmunológicas
Neutropenia cíclica
Neutropenia familiar benigna
Adquiridas
Neutropenia autoinmunitaria
Aplasia pura de células blancas
Neutropenia benigna crónica de la infancia
Neutropenia crónica idiopática
Secundarias
Postinfecciosa
Inducida por fármacos
Isoinmunitaria o aloinmunitaria
Asociada a anomalías inmunológicas
Asociada a trastornos metabólicos
Por aumento de marginación
Deficiencia nutricional
Hiperesplenismo

1.2.2.2 Neutropenia inducida por fármacos

Puede desarrollarse por dos mecanismos principalmente:

Mielosupresión: disminución en la producción, frecuentemente asociada con una exposición prolongada al medicamento involucrado (31).

Neutropenia mediada inmunológicamente: puede estar involucrada una exposición intermitente y repetida al medicamento (31). El incremento en la destrucción de neutrófilos puede llevarse a cabo por (32):

- Haptenos: algunos medicamentos actúan como haptenos para inducir la formación de anticuerpos contra los neutrófilos.
- Apoptosis: algunos medicamentos pueden acelerar el proceso de apoptosis de los neutrófilos por depleción de antioxidantes intracelulares como glutatión.
- Complejos inmunes: los complejos inmunes circulantes (unión antígeno-anticuerpo solubles) se pueden unir a los neutrófilos y causar su destrucción.
- Mediado por el complemento: los anticuerpos anti-neutrófilos lisan los neutrófilos por activación del complemento.

Son varios los fármacos de pueden producir neutropenia, como los antimicrobianos, antitiroideos, antivirales, agentes neurolépticos y antiepilépticos, etc. Dentro de los antimicrobianos se encuentran los β -lactámicos, cloroquina, dapsona, daptomicina, etambutol, fluoroquinolonas, linezolid, macrólidos, pirimetamina, rifampicina, trimetoprim-sulfametoxazol, vancomicina, entre otros, y antivirales como aciclovir o valaciclovir y ganciclovir o valganciclovir (31).

El pronóstico de los casos de neutropenia inducida por medicamentos depende de factores como la gravedad, duración, edad del paciente, presencia de comorbilidades, entre otros (31).

1.2.2.3 Diagnóstico de neutropenia

Se lleva a cabo por diagnóstico diferencial. Algunas características sugestivas de neutropenia por medicamentos son: (1) Neutropenia pura reciente (sin afección de otras series); (2) Ausencia de otras causas primarias o secundarias (Cuadro 1); (3) Exposición a medicamento(s) reconocido(s) como causa de neutropenia; (4) Recuperación tras la suspensión del medicamento sospechoso (generalmente en menos de 6 semanas) (31).

1.2.3 Trombocitopenia

Es definida como una disminución en el conteo de plaquetas menores a 100,000 células/mm³ en la sangre (30).

1.2.3.1 Causas de trombocitopenia (33)

Reducción de la producción de plaquetas
▪ <i>Desarrollo anormal de megacariocitos</i>
- Mutación congénita en el gen c-MPL receptor de trombopoyetina
- Síndrome May-Hegglin
- Síndrome de Wiskott-Aldrich
- Medicamentos y otras sustancias químicas
- Infecciones virales
▪ <i>Falla generalizada de la médula ósea</i>
- Neoplasias hematológicas
- Secundaria a medicamentos citotóxicos y radioterapia
- Infecciones (VIH, citomegalovirus, Hepatitis B y C)
- Exceso de alcohol
- Anemia megaloblástica
Aumento del consumo/ destrucción de plaquetas (mediado inmunológicamente)
- Trombocitopenia inmune (primaria/ idiopática)
- Secundaria (Lupus eritematoso sistémico, Leucemia linfocítica crónica, Linfoma)
- Infecciones (VIH, Hepatitis B y C, Malaria)
- Inducida por medicamentos (rifampicina, penicilina, sulfonamidas, heparina)
- Púrpura post-transfusional
- Púrpura trombótica trombocitopénica
- Coagulación intravascular diseminada
Distribución anormal de las plaquetas
- Esplenomegalia
Dilucional
- Transfusión masiva de sangre

1.2.3.2 Trombocitopenia inducida por fármacos

Puede ocurrir a través de dos mecanismos (34, 35):

- Reducción en la producción: por efecto tóxico directo en el mecanismo trombopoyético de la médula ósea. Es usualmente predecible y anticipado como en la mielosupresión inducida por quimioterapia, dosis y duración dependiente como con el linezolid, y puede también interferir con la liberación de megacariocitos como con el bortezomib.
- Incremento del consumo: mecanismo mediado inmunológicamente que resulta en el aumento de la destrucción de plaquetas. Es usualmente de aparición rápida, impredecible, y dosis y duración independiente.

No se han identificado factores genéticos o ambientales que predispongan al desarrollo de trombocitopenia por medicamentos (34).

1.2.3.3 Diagnóstico de trombocitopenia

El diagnóstico de trombocitopenia por medicamentos se lleva a cabo generalmente mediante exclusión de otras causas de trombocitopenia. La trombocitopenia causada por destrucción de plaquetas circulantes donde se involucran anticuerpos (incremento del consumo), es difícil de comprobar ya que las pruebas para identificar la presencia de anticuerpos dependientes del medicamento están poco disponibles o la reacción inmune pudo haber ocurrido debido a algún metabolito del medicamento formado *in vivo*, situación que no ocurriría al realizar la prueba. Y si es la primera vez que el paciente se expone al medicamento sospechoso, al menos deben pasar 5-7 días para que se produzca la sensibilización y la generación de anticuerpos (34).

1.2.4 Citopenias en pacientes que viven con VIH

Los pacientes que viven con VIH tienen comúnmente citopenias como resultado de alteraciones en la hematopoyesis, mediadas inmunológicamente, por coagulopatías en etapas avanzadas de la enfermedad, o como manifestación de infecciones secundarias o neoplasias, cuya prevalencia y gravedad ha mostrado variabilidad geográfica, así como, correlación con la progresión de la enfermedad de un estado de portador asintomático a una etapa avanzada (10, 11).

La frecuencia de anemia en la población que vive con VIH varía entre 19 y 65% de acuerdo con el entorno y las condiciones socioeconómicas (12). Mientras que, para neutropenia se ha estimado una frecuencia entre el 10 y 50% de los pacientes que viven con VIH (13). La trombocitopenia ocurre en alrededor del 10% de los pacientes infectados y en cerca de una tercera parte de pacientes con SIDA (14).

2 ANTECEDENTES

2.1 Citopenias asociadas a trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX) en población diferente a la mexicana

Anemia

Fekene y cols (2018) en un estudio transversal desarrollado en Etiopía en pacientes que viven con VIH, cuyo objetivo fue determinar la magnitud y factores asociados con anomalías hematológicas, encontraron una asociación significativa entre la exposición a TMP/SMX y anemia (OR 1.65, IC 95% 1.02-2.67, p= 0.04) (10).

Neutropenia

En el seguimiento de una cohorte de adultos que viven con VIH en África subsahariana, se reportó una tasa de incidencia de neutropenia de 54.6 por 100 años-persona de seguimiento (rango de 42.3-67.0) (15). En cuanto a medidas de asociación, Munyazesa y cols. (2012) en un estudio observacional de seguimiento de una cohorte en mujeres que viven con VIH de Ruanda en África oriental (subregión de África subsahariana), no encontraron asociación de TMP/SMX y/o dapsona con neutropenia moderada (OR 5.69, IC 95% 0.63-51.45; $p=0.122$) (16). Mientras que otros autores, en un estudio transversal desarrollado en Etiopía (dentro de África oriental, subregión de África subsahariana) en hombres y mujeres que viven con VIH, sí encontraron asociación significativa para leucopenia por exposición al TMP/SMX en pacientes que viven con VIH (OR 2.34, IC 95% 1.05-5.19; $p=0.036$) (10).

Trombocitopenia

La asociación encontrada por Berg y cols (2006) en un estudio de casos y controles retrospectivo en Holanda, entre el TMP/SMX y la trombocitopenia (OR 3.7, CI 95% 0.5-24.3), no fue estadísticamente significativa (17).

2.2 Mecanismo de citopenias por TMP/SMX

Aunque la anemia es poco frecuente a dosis terapéuticas, la inhibición del metabolismo del folato por TMP puede causar megaloblastosis relacionada con la dosis, que responden al ácido fólico. También puede presentarse anemia hemolítica por estrés oxidativo asociado al uso de TMP/SMX en pacientes con deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (18).

La patogénesis de la neutropenia inducida por medicamentos es un proceso heterogéneo que aún no está comprendido totalmente. En muchos casos, la neutropenia ocurre después de una exposición prolongada al medicamento lo que resulta en una disminución en la producción de granulocitos por mielosupresión, en otros casos, está implicada una exposición intermitente, lo que sugiere la participación de mecanismos inmunológicos (19). En el caso del TMP/SMX, la deficiencia de folatos pudiera estar involucrada (18).

Respecto a la trombocitopenia, la generación de anticuerpos contra el complejo de glucoproteína IIb/IIIa en las plaquetas puede causar trombocitopenia inmune, que generalmente se observa dentro de la primera semana de tratamiento y suele ser reversible al suspender el medicamento (18).

2.3 Factores de riesgo para citopenias adicionales al TMP/SMX

Un estado nutricional deficiente y el uso concomitante de medicamentos anti-folato se han reportado como factores de riesgo para mielosupresión (18).

En pacientes que viven con VIH, se ha encontrado como factores de riesgo para neutropenia antígeno sérico positivo para hepatitis B (HR 1.58, IC 95% 1.00–2.52, $P=0.05$) y neutropenia basal (menos de 1,500 células/mm³) (HR 2.31, IC 95% 1.55–3.44, $P<0.001$), esta última para aparición de neutropenia de mayor gravedad (20).

Respecto al desarrollo de anemia en pacientes que viven con VIH, una hemoglobina basal <9.4 g/dL fue factor de riesgo para el desarrollo de anemia de mayor gravedad (HR 8.61, IC 95% 3.60–20.62, $P < 0.001$) (20), mientras que la presencia de infecciones oportunistas (OR 5.72, IC 95% 2.05-15.92, $P = 0.001$) y edad ≥ 50 años incrementaron la medida de asociación obtenida (OR 2.43, IC 95% 1.06-5.56, $P = 0.032$) (11).

La inmunosupresión severa (linfocitos T CD4 <200 células/mL) y etapa clínica IV de VIH según la OMS, se han encontrado asociadas significativamente con incremento en la prevalencia de anemia, leucopenia y trombocitopenia (11).

3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No se ha evaluado el riesgo de citopenias asociado al uso de TMP/SMX en adultos que viven con VIH en población mexicana, y a nivel mundial hay muy pocos reportes al respecto. La investigación farmacoepidemiológica en México es un área de oportunidad al estar poco desarrollada, por lo que se planteó desarrollar el estudio en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” que es un centro de referencia para pacientes que viven con VIH.

La comparación de estudios que reportan información de las citopenias por TMP/SMX es difícil debido a que la información es limitada ya que sólo en pocos estudios se evalúa la variable seguridad (efectos adversos) como resultado principal; además, en ocasiones no se especifica información como las dosis, el tiempo en que aparecieron los efectos adversos tras el inicio del tratamiento, la duración del seguimiento para la identificación de los efectos adversos, entre otros, así mismo, hay una gran variedad de diseños metodológicos empleados, métodos para el control de sesgos, definiciones de exposición y resultado, y criterios de selección de la muestra, lo que resulta en medidas de frecuencia muy variables y poca información de medidas de asociación entre la exposición a TMP/SMX y las citopenias.

4 JUSTIFICACIÓN

Este estudio nos permitió identificar medidas de frecuencia de citopenias por trimetoprim-sulfametoxazol, así como el riesgo de neutropenia temprana asociada a su uso, lo cual incrementará el conocimiento respecto a cifras nacionales, promoviendo el desarrollo de la farmacoepidemiología en México.

5 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el riesgo de desarrollar citopenias (anemia, neutropenia y/o trombocitopenia) tempranas asociadas al uso de TMP/SMX en adultos que viven con VIH?

6 HIPÓTESIS

Los pacientes que viven con VIH y reciben TMP/SMX para profilaxis o tratamiento de PCP, tendrán mayor riesgo de citopenias (anemia, neutropenia o trombocitopenia) que los pacientes que viven con VIH y no requieren TMP/SMX como profilaxis o tratamiento de PCP.

7 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

7.1 Objetivo general

Estimar el riesgo de citopenias (anemia, neutropenia y/o trombocitopenia) tempranas asociadas al uso de TMP/SMX en adultos que viven con VIH.

7.2 Objetivos específicos

- Calcular la tasa de incidencia de citopenias (anemia, neutropenia y/o trombocitopenia) tempranas en adultos que viven con VIH tanto para el grupo expuesto a TMP/SMX, como para el grupo no expuesto a TMP/SMX.
- Calcular la razón de tasa de incidencia de citopenias (anemia, neutropenia y/o trombocitopenia) tempranas en adultos que viven con VIH.

7.3 Objetivos secundarios

Calcular medidas de impacto de citopenias tempranas asociadas al uso de TMP/SMX.

8 MATERIAL Y MÉTODOS

8.1 Diseño, lugar, población

Estudio de cohorte prospectiva. Se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) "Ismael Cosío Villegas". Los individuos que conformaron la cohorte fueron aquellos que cumplieron los criterios de inclusión y estuvieron hospitalizados en el servicio de Neumología Clínica, ya que la disnea progresiva como manifestación clínica, puede ser secundaria a otras etiologías, y dado que el 90% de los casos de PCP ocurren en pacientes con conteo de linfocitos T CD4 <200 células/mL (estado de inmunosupresión avanzada), debe descartarse la presencia de otras infecciones oportunistas por lo que los pacientes requieren ser hospitalizados.

El reclutamiento de pacientes se llevó a cabo de finales de agosto de 2019 a febrero de 2020, ya que debido a la reconversión hospitalaria por la pandemia por COVID-19, se detuvo el reclutamiento, y no se dio seguimiento a los pacientes en el INER posterior al egreso hospitalario, por lo que sólo se obtuvieron resultados de los análisis de biometría hemática durante la hospitalización y sólo algunos pacientes se realizaron análisis de sangre de forma externa al INER. Dentro de los pacientes del grupo expuesto a TMP/SMX, sólo pudo ser analizado el periodo de uso actual (mientras estaban expuestos al medicamento y estuvieron hospitalizados), no se obtuvo información posterior a la suspensión del TMP/SMX. Se dió seguimiento vía telefónica posterior al egreso hospitalario de todos los pacientes incluidos, para identificar la suspensión del TMP/SMX en el grupo expuesto o en su caso, nueva exposición en el grupo que no estaba expuesto a TMP/SMX.

8.2 Definición de la cohorte

8.2.1 Criterios de inclusión:

-Pacientes ≥ 18 años con diagnóstico confirmado de infección por VIH que aceptaron participar y firmaron consentimiento informado.

-Pacientes sin citopenias o con alguna citopenia de grado 1 o 2 de acuerdo con la clasificación establecida por la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) v5.0 (Cuadro 4).

-Sin exposición a TMP/SMX en los 6 meses previos al inicio del estudio.

8.2.2 Criterios de exclusión:

-Pacientes que ingresaron para tratamiento de quimioterapia o hayan tenido quimioterapia en los 6 meses previos al inicio del estudio.

-Uso de trimetoprim-sulfametoxazol dentro de los 6 meses previos al inicio del estudio.

-Pacientes con lesión renal crónica o crónica-agudizada, anemia aplásica grave o agranulocitosis.

8.2.3 Criterios de eliminación:

-Pacientes con información incompleta (falta de datos de contacto, datos incorrectos o sin estudios de laboratorio por al menos 10 días tras el inicio del seguimiento).

-Pacientes con menos de 3 días de exposición a TMP/SMX.

-Pacientes con identificación de alguna citopenia explicada por alguna condición médica.

8.3 Tamaño de muestra

El muestreo fue consecutivo, los individuos de cada grupo se fueron incluyendo conforme cumplieron con los criterios de inclusión. En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” hay un servicio clínico para pacientes que viven con VIH.

Se realizó el cálculo de tamaño de muestra para estudios de cohorte mediante el software OpenEpi versión 3 con el método de Fleiss (disponible en https://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm Consultado el 04 de junio de 2019) (21). Previamente se calculó el Riesgo Relativo no ajustado (RR_{na}) de cada citopenia por TMP/SMX a partir del Odds Ratio ajustado (OR_a) reportado en la literatura (Cuadro 2):

Cuadro 2. Cálculo del tamaño de muestra por evento.

	Anemia^a	Neutropenia^b	Trombocitopenia^c
Nivel de significación a dos colas (1-α)	95	95	95
Potencia (1-β)	80	80	80
Razón de tamaño de la muestra, Expuesto/No expuesto	1	1	1
% de no expuestos positivos	40	30	20
ORa/ RRna	1.65/ 1.41	2.34/ 2.71	3.7/ 2.87
Número de sujetos en cada grupo*	254/ 145	93/ 14	44/ 26
Más 20% adicional por pérdidas	305/ 174	112/ 17	53/ 31

ORa= Odds ratio ajustado reportado en la literatura; RRna= Riesgo relativo no ajustado calculado.

*Se presenta el tamaño de muestra calculado a partir del ORa y del RRna.

8.3.1 Cálculo del Riesgo Relativo no ajustado (RRna)

○ ^aAnemia:

Prevalencia de anemia en pacientes que viven con VIH: 19-65% (12). Se consideró proporción de 40%.

OR ajustado de anemia en pacientes expuestos a TMP/SMX: 1.65 (IC 95% 1.02-2.67) (10).

Cálculo del RRna si (10):

	Casos	No casos	Total
Expuestos	128	92	220
No expuestos	58	83	141

$$RRna = \frac{IA_{exp}}{IA_{no\ exp}} = \frac{(128/220)}{(58/141)} = 1.41$$

○ ^bNeutropenia:

Prevalencia de neutropenia en pacientes que viven con VIH: 10-50% (13). Se consideró proporción de 30%.

OR ajustado de leucopenia en pacientes expuestos a TMP/SMX: 2.34 (CI 95% 1.05-5.19), considerando que los neutrófilos constituyen del 40-70% del total de leucocitos (10).

Cálculo del RRna si (10):

	Casos	No casos	Total
Expuestos	38	182	220
No expuestos	9	132	141

$$RRna = \frac{(38/220)}{(9/141)} = 2.71$$

○ ^cTrombocitopenia:

Prevalencia de trombocitopenia en pacientes que viven con VIH: 10-30% (14). Se consideró proporción de 20%.

OR ajustado de trombocitopenia en pacientes expuestos a TMP/SMX: 3.7 (95% CI 0.5-24.3) (17).

Aunque el OR reportado en la literatura no fue estadísticamente significativo, al ser la única medida de asociación identificada, se consideró para el cálculo del tamaño de muestra.

Cálculo del RRna si (17):

	Casos	No casos	Total
Expuestos	3	2	5
No expuestos	701	2647	3348

$$RRna = \frac{(3/5)}{(701/3348)} = 2.87$$

Inicialmente se pretendía estimar medidas de asociación de anemia, neutropenia y trombocitopenia por TMP/SMX, sin embargo, debido a la reconversión hospitalaria por la pandemia por COVID-19, únicamente se alcanzó el tamaño de muestra para el análisis de los eventos de neutropenia, por lo que el análisis bivariado y multivariado se centró en dichos casos.

8.4 Identificación y operacionalización de variables

La identificación de exposición a TMP/SMX o a algún quimioterapéutico en los 6 meses previos al inicio del estudio, fue mediante entrevista a los pacientes y revisión de los registros clínicos (nota de referencia, nota de ingreso, historia clínica), ya que en México no hay bases de datos sanitarias electrónicas en los diferentes niveles de atención, ni expediente clínico en el INER durante la realización del estudio.

De acuerdo con los diagnósticos de los pacientes, si requerían tratamiento o profilaxis contra PCP, los médicos prescribían TMP/SMX, ya que es la primera línea de tratamiento. La definición del grupo expuesto a TMP/SMX fueron pacientes con administración de TMP/SMX a cualquier dosis, vía oral o vía intravenosa, por al menos 3 días (porque tras ese periodo de tiempo aproximadamente han transcurrido 5 vidas medias por lo que puede considerarse que se han alcanzado concentraciones en el estado estacionario); la administración fue identificada de acuerdo con los registros manuales de administración de medicamentos en el hospital como fuente de información. Mientras que el grupo no expuesto a TMP/SMX, lo conformaron los pacientes que no tuvieron ninguna administración de TMP/MSX debido a que no tenían diagnóstico de PCP ni lo requerían como profilaxis. Los pacientes del grupo expuesto a TMP/SMX fueron excluidos de entrar al grupo no expuesto en cualquier momento.

En el cuadro 3 se muestra la definición de las variables dependientes: anemia, neutropenia y trombocitopenia.

Cuadro 3. Variables dependientes (citopenias)

Conceptualización	Operacionalización		Unidad de medida	
	Individuos sin citopenia al ingreso al estudio			Individuos con citopenia al ingreso al estudio
	Hombres	Mujeres		
Anemia	Valor de hemoglobina <13 g/dL	Valor de hemoglobina <12 g/dL	Disminución del 20% respecto del valor de hemoglobina inicial	Número de individuos
Neutropenia	Valor de neutrófilos <1,500/ mm ³		Disminución del 20% respecto del valor de neutrófilos inicial	Número de individuos
Trombocitopenia	Valor de plaquetas <100,000/ mm ³		Disminución del 20% respecto del valor de plaquetas inicial	Número de individuos

Se consideraron las definiciones antes mencionadas para las citopenias, ya que en la infección por VIH su presencia es común, y descartar a los pacientes que tuvieran alguna citopenia al inicio del estudio, restaría validez externa a los resultados obtenidos.

Las citopenias (anemia, neutropenia y trombocitopenia) fueron clasificadas por intensidad de acuerdo con los grados establecidos por la *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 (22)* como se describe en la Cuadro 4:

Cuadro 4. Clasificación de anemia, neutropenia y trombocitopenia por intensidad según CTCAE v5.0.

Término CTCAE	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Anemia	<al límite inferior del intervalo de referencia (13 g/dL en hombres y 12 g/dL en mujeres) a 10 g/dL	<10.0 - 8.0 g/dL	<8 g/dL	Consecuencias que ponen en peligro la vida, intervención urgente indicada	Muerte
Disminución del conteo de neutrófilos	1,500/mm ³	<1,500 - 1,000/mm ³	<1,000 - 500/mm ³	<500/mm ³	-
Disminución del conteo de plaquetas	<al límite inferior del intervalo de referencia (100,000) a 75,000/mm ³	<75,000 - 50,000/mm ³	<50,000 - 25,000/mm ³	<25,000/mm ³	-

La TFG se obtuvo como variable cuantitativa a lo largo del estudio, posteriormente se generó una variable categórica si la TFG al ingreso hospitalario era < 30 mL/min, ya que a partir de esta TFG algunos medicamentos cuya excreción renal es considerable, entre ellos el TMP/SMX, requieren ajuste de dosis. Así mismo, el conteo de linfocitos T CD4 se registró como variable cuantitativa a lo largo del estudio, y se generó una variable categórica si al ingreso hospitalario los linfocitos T CD4 eran < 200 células /mm³, ya que esta condición determina la etapa 3 de la infección por VIH, lo que conlleva un incremento del riesgo de infecciones oportunistas graves (2).

El resto de las variables independientes se incluyen en el Cuadro 5. La información durante la hospitalización de los pacientes fue obtenida de la revisión manual diaria de los registros de prescripción y administración de medicamentos, durante los pases de visita de lunes a viernes, así como de los resultados de estudios de laboratorio y notas de evolución documentados en el expediente clínico.

El seguimiento tras el egreso hospitalario se realizó a través de llamadas telefónicas mensuales para identificar cambios en la exposición a medicamentos o nueva exposición, y para el caso de los pacientes expuestos a TMP/SMX, conocer a fecha de la suspensión del medicamento.

Cuadro 5. Variables independientes

Conceptualización	Operacionalización	Unidad de medida o categorías
Sexo	Condición orgánica masculina o femenina	Hombre Mujer
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Años
Lugar de residencia	Lugar donde vive el paciente	CDMX Edo de México

		Otro
Servicio de ingreso	Servicio por donde ingresa el paciente al INER	Urgencias Consulta externa
Dosis del trimetoprim-sulfametoxazol	Cantidad de medicamento administrado por kg de peso	mg/kg
Duración del tratamiento	Días de duración de la exposición a los medicamentos	Días
Indicación del trimetoprim-sulfametoxazol	Razón por la que se prescribe el trimetoprim-sulfametoxazol	-Tratamiento de la infección por <i>Pneumocystis jiroveci</i> (PCP) -Profilaxis
Tiempo hasta la aparición del evento	Días transcurridos desde el inicio de la exposición y la aparición del evento	Días
Estancia hospitalaria	Días de hospitalización en el INER	Días
Carga viral de citomegalovirus (CV CMV)	Carga viral de CMV en lavado broncoalveolar y sérica (Negativa será CV=0)	Copias/ml
Carga viral de Epstein-Barr	Carga viral de Epstein-Barr sérica y en líquido cefalorraquídeo (Detectable no cuantificable será CV=1 y Detectable <40 será CV= 39)	Copias/ml
Carga viral de VIH (CV VIH)	Carga viral de VIH sérica durante el periodo de observación (Indetectable será CV=1 y Detectable <40 será CV= 39)	Copias/ml
Linfocitos T CD4 (Linfo T CD4)	Número de linfocitos T CD4 séricos	Células/ μ l
	Linfocitos T CD4 séricos < 200 células/ μ l al ingreso hospitalario	Si/ No
Etapas clínicas de la infección por VIH	Registro en el expediente clínico de la clasificación según los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC)	Etapas 1 Etapas 2 Etapas 3
Grupo de riesgo de pacientes que viven con VIH	Individuos pertenecientes a algún grupo de riesgo para infección por VIH	-Hombre sexo con hombre (HSH) -Uso de drogas intravenosas -Heterosexual -Otro/ Desconocido
Duración del diagnóstico de VIH	Tiempo en meses desde el diagnóstico de VIH y el desarrollo del estudio.	Meses
Índice de masa corporal (IMC)	Cálculo del IMC mediante el peso en kg dividido por el cuadrado de la altura en metros (kg/m^2) y categorización	<18.5 (bajo peso) 18.5-24.9 (normal) 25.0-29.9 (sobrepeso) \geq 30.0 (obeso)

Tasa de filtrado glomerular (TFG)	Media de la TFG durante el seguimiento por la fórmula CKD-EPI	ml/min
	Categorización si la TFG al ingreso hospitalario era < 30 ml/min	Si/ No
Biometría hemática (BH)	Resultados de laboratorio de biometría hemática	Dependiendo de la variable
Química sanguínea	Resultados de laboratorio de química sanguínea	Dependiendo de la variable
Electrolitos	Resultados de laboratorio de electrolitos en sangre	Dependiendo de la variable
Pruebas de función hepática	Resultados de laboratorio de pruebas de función hepática	Dependiendo de la variable
Tiempos de coagulación	Resultados de laboratorio de tiempos de coagulación	Dependiendo de la variable
Duración del seguimiento con resultados de laboratorio	Fecha del último resultado de laboratorio que incluyera biometría hemática menos fecha de inicio del periodo de seguimiento	Días
Tabaquismo	Exposición al tabaco	Activo Inactivo Nunca fumador Pasivo
Índice tabáquico	Años de fumar* número de cigarrillos/20	Paquetes/año
Alcoholismo	Si bebe más de 5 bebidas por ocasión y 4 veces al mes. Debe cumplir los dos criterios.	Si/ No
Toxicomanías	Exposición a drogas ilegales	Si/ No
Comorbilidades	Enfermedades registradas en el expediente clínico del paciente (sepsis, hiperesplenismo, infecciones, diabetes, hipertensión, cardiopatía, nefropatía, enfermedades reumatológicas /autoinmunes, hipotiroidismo)	Si/ No
Presencia de infecciones oportunistas durante la hospitalización	Registro de infecciones oportunistas en el expediente clínico del paciente además de PCP, como candidiasis esofágica, toxoplasmosis, infección diseminada por <i>Mycobacterium avium complex</i> (MAC) o <i>M. kansasii</i> , tuberculosis pulmonar, coccidiomycosis, criptococosis, histoplasmosis, retinitis por CMV, criptosporidiosis	Si/ No

Otras sospechas de reacciones adversas (SRAM) por trimetoprim-sulfametoxazol	Diagnóstico de reacciones adversas por TMP/SMX diferente a citopenias	Si/ No ¿cuáles?
Motivo de egreso	Razón por la que el paciente deja de estar hospitalizado	Mejoría Defunción Alta voluntaria Traslado
Exposición a medicamentos* (excluyendo dosis únicas)	Administración de medicamentos como analgésicos, antiácidos, antibacterianos, anticoagulantes, anticonvulsivantes, antifúngicos, antiparasitarios, antirretrovirales, antivirales, diuréticos, esteroides, inmunosupresores, psicotrópicos, otros.	Si/ No

*Exposición a medicamentos:

- Analgésicos: AINEs, paracetamol.
- Antiácidos: omeprazol, ranitidina.
- Antibacterianos: β -lactámicos, fluoroquinolonas, macrólidos, dapsona, etambutol, daptomicina, linezolid, rifampicina, vancomicina.
- Anticoagulantes: heparina, heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina), anticoagulantes orales.
- Anticonvulsivantes: ácido valproico, carbamazepina, fenitoína, clonazepam.
- Antifúngicos: anfotericina B, flucitosina.
- Antiparasitarios: pirimetamina, cloroquina.
- Antirretrovirales: abacavir, atazanavir, bictegravir, cobicistat, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabina, lamivudina, lopinavir, maraviroc, raltegravir, ritonavir, tenofovir alafenamida, tenofovir disproxil fumarato, zidovudina.
- Antivirales: aciclovir/valaciclovir, ganciclovir/valganciclovir, ribavirina.
- Diuréticos: espironolactona, furosemida, tiazidas.
- Esteroides: dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona.
- Inmunosupresores: metotrexato.
- Psicotrópicos: clozapina, mirtazapina, antidepresivos tricíclicos (citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina).
- Otros: amiodarona, haloperidol.

8.5 Procedimientos de ingreso y seguimiento de la cohorte

- Fecha de entrada de los participantes en el estudio e inicio del seguimiento:

Grupo expuesto: Al cumplir los criterios de inclusión e iniciar tratamiento con TMP/SMX como profilaxis o tratamiento contra PCP y sin prescripción de TMP/SMX en los 6 meses previos (nuevos usuarios).

Grupo no expuesto: Al ingresar a hospitalización y cumplir los criterios de inclusión y sin prescripción de TMP/SMX en los 6 meses previos. Los pacientes del grupo expuesto fueron excluidos de entrar al grupo no expuesto en cualquier momento.

El periodo de lavado de 6 meses fue seleccionado para asegurarnos de que los pacientes regresaran a un estado virgen después de estar expuestos, y así tener un “diseño de nuevos usuarios”.

- Fecha de fin del seguimiento:

El fin del seguimiento en pacientes expuestos fue 6 meses posterior a la suspensión del medicamento en estudio, y en pacientes no expuestos tras 6 meses de seguimiento. O tras alguna de las siguientes situaciones: pacientes con nuevo diagnóstico de cáncer de cualquier tipo que iniciaron tratamiento con quimioterapia, defunción o pérdida del seguimiento. Se consideró pérdida de seguimiento si el paciente no acudió a consultas de seguimiento de infectología en el INER, o el seguimiento lo llevó en otro centro de salud, o si se perdió contacto con el paciente, o si no se contó con más resultados de estudios de biometría hemática como ocurrió con la mayoría de los pacientes debido a la reconversión hospitalaria por la pandemia por COVID-19.

- Evento final de interés:

Cualquier citopenia (anemia, neutropenia y/o trombocitopenia) de acuerdo con las definiciones antes mencionadas (Cuadro 3).

Las citopenias se identificaron a través de la biometría hemática, la cual se realizó en el equipo UniCel® DxH 800 Coulter® Cellular Analysis System de Beckman Coulter con un método automatizado y validado que utiliza la técnica de impedancia. Los valores obtenidos fueron confiables, ya que el laboratorio donde se llevaron a cabo dentro del instituto está acreditado por la Entidad Mexicana de Acreditación A.C.: EMA NMX-EC-15189-IMNC-2015 (Número de acreditación: CL-174. Fecha: 14/01/2022), por lo que no habrá sesgo de observador.

La fecha de la citopenia (fecha índice) fue la fecha en la que el primer análisis de sangre (biometría hemática) resultó con un valor de hemoglobina, neutrófilos y/o plaquetas que cumplió con la definición del evento correspondiente.

- Periodos de tratamiento:

Los periodos de tratamiento fueron construidos identificando las prescripciones de TMP/SMX, así como la fecha de suspensión ya sea durante la hospitalización o de forma ambulatoria.

Si el tiempo entre el fin de una prescripción y el inicio de otra de TMP/SMX (“gap”) es mayor de 5 días, fue considerado un nuevo episodio de tratamiento ya que sus tiempos de vida media son de máximo 16 horas y se considera que tras 7 vidas medias se elimina por completo el medicamento por lo que a los 4 días ya se habrá eliminado y no se acumula en hueso ni tejido adiposo; mientras que en pacientes con lesión renal aguda, el gap fue de 7 días al considerar que se prolonga el tiempo de vida media hasta alrededor de 20 horas.

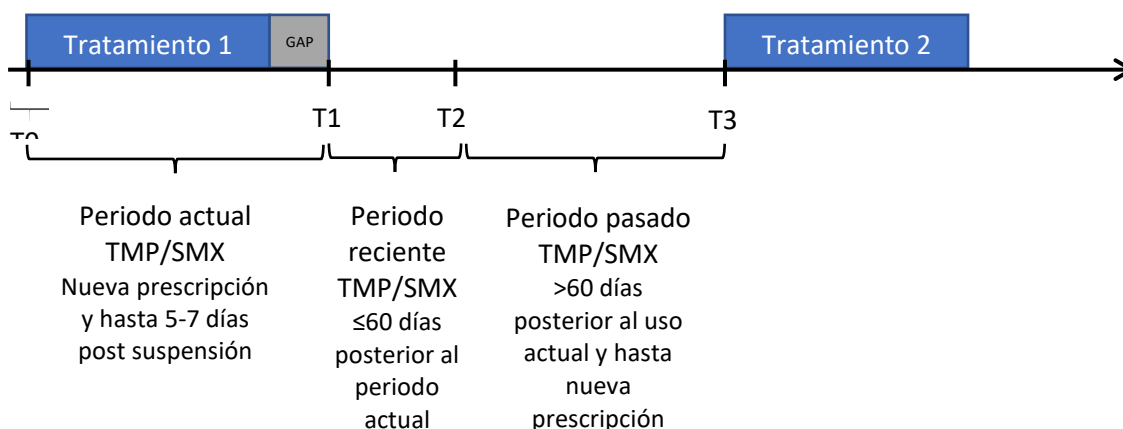
La exposición se dividió en los siguientes periodos de tratamiento (Cuadro 6 y Figura 2):

Cuadro 6. Periodos de tratamiento para TMP/SMX

Periodo de tratamiento	Duración del periodo
Uso actual (<i>current use</i>)	Desde la primera prescripción hasta 5 días después de su suspensión o 7 días después en pacientes con lesión renal aguda.
Uso reciente (<i>recent use</i>)	Del día 1 al 60 después del periodo de uso actual.
Uso pasado (<i>past use</i>)	Periodo posterior al uso reciente y hasta que vuelva a ser prescrito el medicamento o termine el seguimiento.
No uso (<i>non use</i>)	No expuestos

Como estrategia para minimizar las pérdidas en el seguimiento, a todos los individuos que ingresaron al estudio se les solicitó datos de número de teléfono y/o correo electrónico, así como de un familiar o amigo, para contactarlos en caso de pérdida en el seguimiento y tratar de conocer las causas.

Figura 2. -Construcción de los periodos de tratamiento a lo largo del seguimiento.



Debido a la reconversión hospitalaria por la pandemia por COVID-19, únicamente se obtuvieron datos del periodo de uso actual a TMP/SMX en los usuarios, es decir, mientras estuvieron tomando el medicamento, y no posterior a la suspensión. Y como se mencionó anteriormente, sólo se alcanzó el tamaño de muestra para el análisis de los eventos de neutropenia, por lo que el análisis bivariado y multivariado se centró en dichos casos.

○ Factores de riesgo:

Los factores de riesgo para citopenias identificados en la literatura fueron estado nutricional deficiente, edad ≥ 50 años, exposición a medicamentos, antígeno sérico positivo para hepatitis B, alteraciones de la función renal, dosis de TMP/SMX, Linfocitos T CD4 < 200 células/mm³, leucocitos

<6,000 células/mm³, neutrófilos <1,500 células/mm³, hemoglobina <9.4 g/dL, etapa clínica avanzada de la infección por VIH, historia de infecciones oportunistas, y como factor protector neutrófilos >3,000 células/mm³.

- Potenciales confusores:

Etapa de la infección por VIH, linfocitos T CD4, sepsis, infecciones bacterianas e infecciones por parásitos (*Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Blastocystis spp*).

9 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación y por el Comité de Investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” con código de aprobación E10-19. Se obtuvo consentimiento informado firmado por cada participante del estudio.

10 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis descriptivo se llevó a cabo de acuerdo con el tipo de variable y su distribución. Se utilizó el test de Shapiro-Wilk para evaluar normalidad. Las variables continuas fueron presentadas como media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico), según fue el caso.

La tasa de incidencia de cada citopenia (anemia, neutropenia y trombocitopenia) fue calculada en número de casos por 100 años-persona de seguimiento tanto para el grupo expuesto, como para el grupo no expuesto a TMP/SMX. Con ello, se calculó la razón de tasa de incidencia de cada citopenia.

Para los siguientes análisis nos enfocamos en la neutropenia, ya que fue la citopenia en la que alcanzamos el tamaño de muestra calculado (al menos 17 pacientes por grupo).

Para el análisis bivariado entre los grupos con y sin neutropenia de acuerdo con el tipo de distribución de las variables, se utilizó la prueba t-Student o U de Mann-Whitney para variables continuas, mientras que para las variables categóricas se utilizó la prueba X² o el test exacto de Fisher.

La asociación entre el uso de TMP/SMX y neutropenia temprana fue estimada con el uso de un modelo de regresión robusta de Poisson y expresada como IRR con 95% de intervalo de confianza, ajustada por potenciales confusores como etapa 3 de la infección por VIH al ingreso hospitalario (4, 11) y conteo de neutrófilos <1,500 células/mm³ al ingreso hospitalario, ya que la neutropenia basal se ha identificado como factor de riesgo para el desarrollo de neutropenia de mayor severidad (20).

Finalmente, como medidas de impacto de neutropenia por TMP/SMX, se calculó la diferencia de tasas de incidencia (interpretada como riesgo atribuible en los expuestos), el número necesario para dañar y la proporción atribuible en expuestos.

Para el análisis de los resultados se utilizó el paquete estadístico STATA versión 14 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

11 RECURSOS HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS NECESARIOS

Sin recursos humanos adicionales. Como recursos materiales se utilizaron formatos de recolección de datos. Los recursos financieros utilizados para la impresión de los formatos utilizados fueron del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”.

12 RESULTADOS

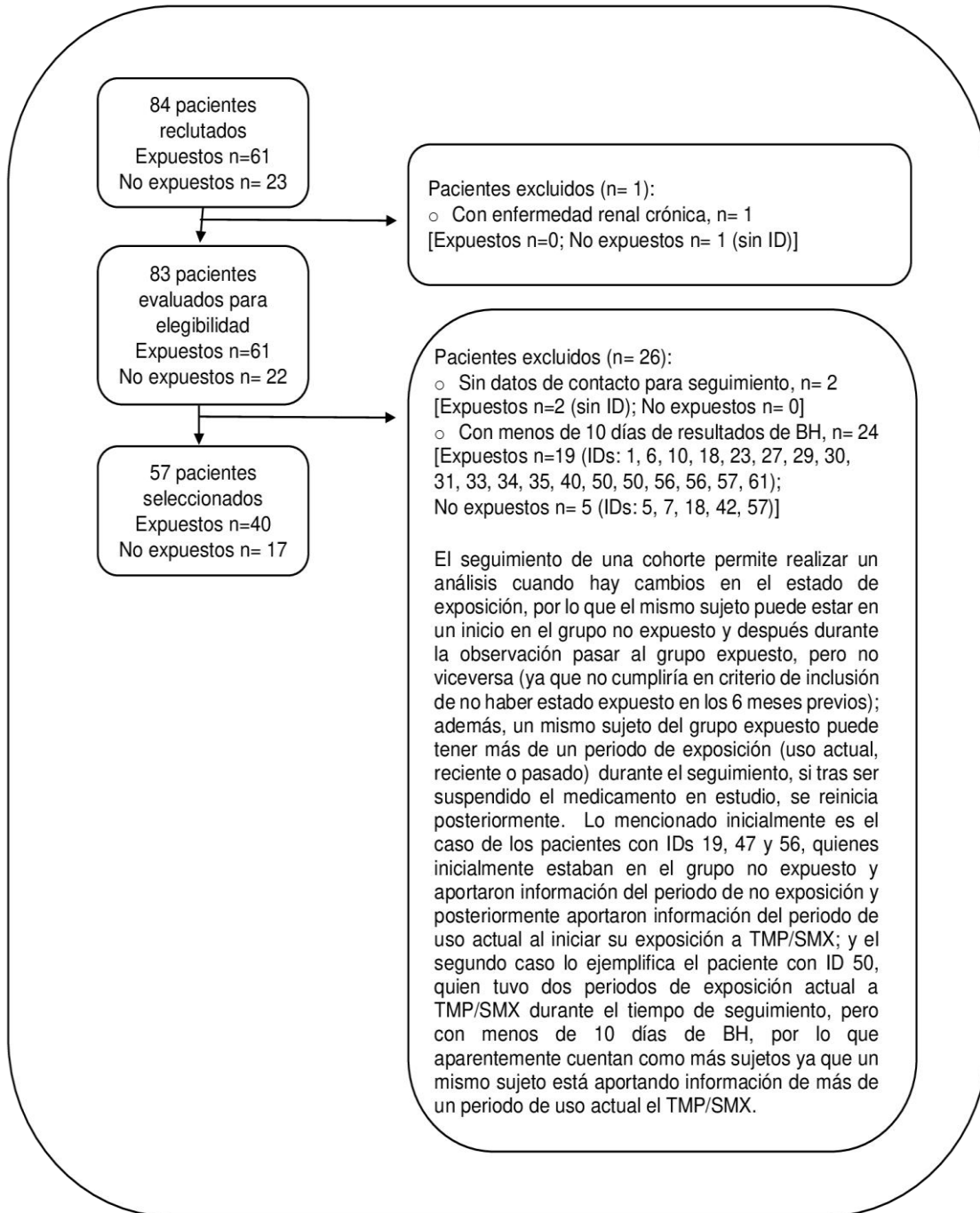
12.1 Características clínicas y sociodemográficas de la cohorte

Se incluyeron 57 pacientes en el estudio, 17 de los cuales estuvieron en el grupo no expuesto a TMP/SMX ya que no lo necesitaron para tratamiento o profilaxis contra PCP, y 40 pacientes en el grupo expuesto a TMP/SMX para tratamiento o profilaxis contra PCP (Figura 3). El 60.7% de los pacientes eran residentes de CDMX (26.5% en el grupo con neutropenia y 73.5% en el grupo sin neutropenia), seguido del Estado de México con 33.9% (31.6% en el grupo con neutropenia y 68.4% en el grupo sin neutropenia).

La media de edad de la cohorte fue de 38.37 ± 10.28 años. La mayoría de los sujetos incluidos en la cohorte fueron hombres (92.08%) y la media del IMC estuvo dentro del intervalo de referencia de la categoría normal (22.62 ± 3.84). La mediana del tiempo de diagnóstico de la infección por VIH en los pacientes incluidos en la cohorte fue de 3.7 meses con rango intercuartílico (RIQ) de 0 a 82 meses. El 70.18% de los pacientes estaban dentro del grupo de riesgo para VIH de hombres que tienen sexo con hombres (HSH), el 75.44% de los pacientes ingresó a hospitalización en etapa 3 de la infección por VIH. El 17.54% de los pacientes tuvo diagnóstico de sepsis durante la hospitalización y solo un paciente tuvo antígeno sérico positivo de hepatitis B al ingreso a hospitalización (Cuadro 7).

Hubo diferencia estadísticamente significativa entre el grupo expuesto y no expuesto a TMP/SMX en variables como: casos de neutropenia temprana, etapa clínica 3 de infección por VIH al ingreso, carga viral y conteo de linfocitos T CD4 al ingreso y al egreso hospitalario, duración del diagnóstico de VIH, candidiasis oral o esofágica durante el seguimiento, albúmina sérica y DHL sérica al ingreso hospitalario, número de días con medición de biometría hemática durante el seguimiento, uso de tratamiento antirretroviral al ingreso hospitalario, así como, exposición a macrólidos y enoxaparina durante la hospitalización (Cuadro 7).

Figura 3. Diagrama de los pacientes incluidos en la cohorte.



Cuadro 7. Variables clínicas y demográficas de la población estudiada

Variable	Cohorte completa (N= 57)	Grupo expuesto a TMP/SMX (N= 40)	Grupo no expuesto (N= 17)	p*
Edad [años], media (DE)	38.37 (10.28)	37.25 (9.22)	41 (12.32)	0.270
IMC [kg/m ²], media (DE)	22.62 (3.84)	21.98 (3.69)	24.11 (3.88)	0.054
Estancia hospitalaria [días], mediana (p25-p75)	13 (10-15)	12 (9.50-16.50)	14 (11-15)	0.773
Hombres, n (%)	53 (92.98)	37 (92.50)	16 (94.12)	1.000
TFG al ingreso [ml/min], mediana (p25-p75)	102 (86-121.44)	105 (83.45-122.93)	95.35 (88.45-104.20)	0.222
Lesión renal aguda al ingreso, n (%)	4 (7.02)	3 (7.50)	1 (5.88)	1.000
Albúmina sérica al ingreso [g/dL], media (DE)	3.28 (0.72)	3.06 (0.61)	3.81 (0.69)	<0.001
Neutrófilos al ingreso [10 ³ /mm ³], mediana (p25-p75)	3.40 (2.30-5.10)	3.25 (2.10-5.10)	3.7 (2.60-5.10)	0.299
Neutrófilos <1,500 células/mm ³ al ingreso, n (%)	7 (12.28)	7 (17.50)	0	0.091
Neutrófilos al egreso [10 ³ /mm ³], mediana (p25-p75)	3.20 (2.20-4.70)	3.25 (1.8-4.95)	3.1 (2.70-4.40)	0.601
CPK al ingreso [UI/L], mediana (p25-p75)	58.80 (35-108)	48.5 (32-97.50)	78 (48-115)	0.150
DHL al ingreso [UI/L], mediana (p25-p75)	281 (185-448)	364 (240-471)	200 (163-265)	0.001
Procalcitonina al ingreso [ng/mL], mediana (p25-p75)	0.13 (0.06-0.30)	0.13 (0.06-0.30)	0.095 (0.07-0.66)	0.874
Carga viral al ingreso [copias/ml], mediana (p25-p75)	79055 (3869-403558)	212754.50 (52177-479871)	47 (1-4117)	<0.001
Linfocitos T CD4 al ingreso [células/ml], mediana (p25-p75)	61 (20-188)	37.50 (19-89.50)	301 (188-636)	<0.001
Linfocitos T CD4 <200 células/mL al ingreso, n (%)	44 (77.19)	38 (95.0)	6 (35.29)	<0.001
Linfocitos T CD4 al egreso [células/mL], mediana (p25-p75)	78.50 (29.50-215)	42 (24.50-133)	292.50 (160.50-788)	<0.001
Etapa clínica 3 de VIH al ingreso, n (%)	43 (75.44)	38 (95)	5 (29.41)	<0.001
Grupo de riesgo para VIH HSH, n (%)	40 (70.18)	30 (75)	10 (58.82)	0.222
Duración del diagnóstico de VIH [meses], mediana (p25-p75)	3.73 (0-82.23)	0.1 (0-77.45)	41 (3.83-105.87)	0.007

Duración del seguimiento general con resultados de laboratorio [días], mediana (p25-p75)	28 (13-49)	33 (13-52)	21 (12-36)	0.187
Sepsis, n (%)	10 (17.54)	9 (22.50)	1 (5.88)	0.253
Infecciones oportunistas, n (%)	32 (56.14)	25 (62.50)	7 (41.18)	0.138
Infección bacteriana documentada, n (%)	25 (43.86)	16 (40.0)	9 (52.94)	0.368
Infección del SNC documentada, n (%)	7 (12.28)	4 (10.0)	3 (17.65)	0.415
Infección por <i>M. tuberculosis</i> , n (%)	5 (8.77)	4 (10.0)	1 (5.88)	1.000
Infección por <i>M. avium complex</i> , n (%)	4 (7.02)	3 (7.50)	1 (5.88)	1.000
Candidiasis oral o esofágica, n (%)	19 (33.33)	17 (42.50)	2 (11.76)	0.024
Caso de anemia, n (%)	4 (7.02)	3 (7.50)	1 (5.88)	1.000
Caso de neutropenia, n (%)	17 (29.82)	16 (40)	1 (5.88)	0.010
Caso de trombocitopenia, n (%)	6 (10.53)	5 (12.50)	1 (5.88)	0.657
Exposición a medicamentos durante el seguimiento				
β-lactámicos, n (%)	43 (75.44)	28 (70.0)	15 (88.24)	0.190
Fluoroquinolonas, n (%)	9 (15.79)	8 (20.0)	1 (5.88)	0.254
Macrólidos, n (%)	23 (40.35)	20 (50.0)	3 (17.65)	0.023
Linezolid, n (%)	5 (8.77)	4 (10.0)	1 (5.88)	1.000
Heparina, n (%)	8 (14.04)	7 (17.50)	1 (5.88)	0.413
Enoxaparina, n (%)	18 (31.58)	17 (42.50)	1 (5.88)	0.007
Ganciclovir/valganciclovir, n (%)	6 (10.53)	5 (12.50)	1 (5.88)	0.657
TARV al ingreso, n (%)	14 (24.56)	1 (2.50)	13 (76.47)	<0.001
Número de días con medición de biometría hemática, mediana (p25-p75)	5 (3-8)	5.50 (4-9)	3 (3-5)	0.001

*X² o Test exacto de Fisher para variables categóricas, y t-Sudent o U de Mann-Whitney para variables continuas.

Abreviaturas: CPK: creatina-fosfocinasa. DE: desviación estándar. DHL: deshidrogenasa láctica. HSH: hombre sexo con hombre. IMC: Índice de masa corporal. TARV: tratamiento antirretroviral. TFG: Tasa de filtrado glomerular. TMP/SMX: trimetoprim/ sulfametoxazol.

12.2 Características clínicas y sociodemográficas entre los grupos con y sin neutropenia

Una vez que conocimos las variables que eran diferentes entre los pacientes que estuvieron expuestos a TMP/SMX y los pacientes no expuestos, para considerarlas en el análisis multivariado, procedimos a identificar las diferencias entre los pacientes que presentaron neutropenia por TMP/SMX vs los que no presentaron neutropenia. Encontrando diferencia estadísticamente

significativa en variables como: conteo de neutrófilos al egreso, conteo de linfocitos T CD4 al ingreso, etapa clínica 3 de infección por VIH al ingreso y TARV al ingreso (Cuadro 8).

Cuadro 8. Variables clínicas y demográficas entre los grupos con y sin neutropenia

Variable	Cohorte completa (N= 57)	Con neutropenia N= 17	Sin neutropenia N= 40	p*
Edad [años], media (DE)	38.37 (10.28)	36.35 (10.36)	39.23 (10.25)	0.339
IMC [kg/m ²], media (DE)	22.62 (3.84)	21.16 (3.62)	23.23 (3.81)	0.062
Estancia hospitalaria [días], mediana (p25-p75)	13 (10-15)	12 (9-15)	13 (11-16)	0.693
Hombres, n (%)	53 (92.98)	16 (94.12)	37 (92.50)	1.000
TFG al ingreso [ml/min], mediana (p25-p75)	102 (86-121.44)	116.0 (81-122.26)	97.5 (86.75-116.40)	0.407
Lesión renal aguda al ingreso, n (%)	4 (7.02)	2 (11.76)	2 (5.0)	0.575
Albúmina sérica al ingreso [g/dL], media (DE)	3.28 (0.72)	3.09 (0.69)	3.37 (0.72)	0.179
Neutrófilos al ingreso [10 ³ /mm ³], mediana (p25-p75)	3.40 (2.30-5.10)	3.2 (2.10-4.04)	3.75 (2.40-6.55)	0.191
Neutrófilos <1,500 células/mm ³ al ingreso, n (%)	7 (12.28)	4 (23.53)	3 (7.50)	0.180
Neutrófilos al egreso [10 ³ /mm ³], mediana (p25-p75)	3.20 (2.20-4.70)	1.9 (1.30-2.30)	3.6 (2.85-4.90)	0.003
CPK al ingreso [UI/L], mediana (p25-p75)	58.80 (35-108)	41 (33-126)	62.25 (35.50-106)	0.601
DHL al ingreso [UI/L], mediana (p25-p75)	281 (185-448)	300 (183-446)	267.50 (199-455.50)	0.862
Procalcitonina al ingreso [ng/mL], mediana (p25-p75)	0.13 (0.06-0.30)	0.07 (0.04-0.28)	0.13 (0.07-0.35)	0.173
Carga viral al ingreso [copias/ml], mediana (p25-p75)	79055 (3869-403558)	197,726 (51256-315974)	50613 (46-465986.50)	0.239
Linfocitos T CD4 al ingreso [células/ml], mediana (p25-p75)	61 (20-188)	45 (18-84)	107.5 (23-284.50)	0.029
Linfocitos T CD4 <200 células/mL al ingreso, n (%)	44 (77.19)	17 (100.0)	27 (67.50)	0.006
Linfocitos T CD4 al egreso [células/mL], mediana (p25-p75)	78.50 (29.50-215)	35 (30-111)	132 (29-295)	0.078
Etapa clínica 3 de VIH al ingreso, n (%)	43 (75.44)	16 (94.12)	27 (67.50)	0.044
Grupo de riesgo para VIH HSH, n (%)	40 (70.18)	11 (64.71)	29 (72.50)	0.547

Duración del diagnóstico de VIH [meses], mediana (p25-p75)	3.73 (0-82.23)	0.17 (0-74.30)	4.78 (0-84.07)	0.523
Duración del seguimiento general con resultados de laboratorio [días], mediana (p25-p75)	28 (13-49)	25 (14-37)	29 (11.50-54)	0.773
Sepsis, n (%)	10 (17.54)	5 (29.41)	5 (12.50)	0.145
Infecciones oportunistas, n (%)	32 (56.14)	9 (52.94)	23 (57.50)	0.751
Infección bacteriana documentada, n (%)	25 (43.86)	5 (29.41)	20 (50.0)	0.152
Infección del SNC documentada, n (%)	7 (12.28)	0	7 (17.50)	0.091
Infección por <i>M. tuberculosis</i> , n (%)	5 (8.77)	1 (5.88)	4 (10.0)	1.000
Infección por <i>M. avium complex</i> , n (%)	4 (7.02)	0	4 (10.0)	0.306
Candidiasis oral o esofágica, n (%)	19 (33.33)	7 (41.18)	12 (30.0)	0.413
Caso de anemia, n (%)	4 (7.02)	1 (5.88)	3 (7.50)	1.000
Caso de trombocitopenia, n (%)	6 (10.53)	3 (17.65)	3 (7.50)	0.349
Exposición a medicamentos durante el seguimiento				
β-lactámicos, n (%)	43 (75.44)	12 (70.59)	31 (77.50)	0.738
Fluoroquinolonas, n (%)	9 (15.79)	3 (17.65)	6 (15.0)	1.000
Macrólidos, n (%)	23 (40.35)	8 (47.06)	15 (37.50)	0.501
Linezolid, n (%)	5 (8.77)	1 (5.88)	4 (10.0)	0.528
Heparina, n (%)	8 (14.04)	1 (5.88)	7 (17.50)	0.413
Enoxaparina, n (%)	18 (31.58)	7 (41.18)	11 (27.50)	0.310
Ganciclovir/valganciclovir, n (%)	6 (10.53)	2 (11.76)	4 (10.0)	1.000
TARV al ingreso, n (%)	14 (24.56)	0	14 (35.0)	0.005
Número de días con medición de biometría hemática, mediana (p25-p75)	5 (3-8)	6 (4-9)	5 (3-7.50)	0.098

*X² o Test exacto de Fisher para variables categóricas, y t-Sudent o U de Mann-Whitney para variables continuas.

Abreviaturas: CPK: creatina-fosfocinasa. DE: desviación estándar. DHL: deshidrogenasa láctica. HSH: hombre sexo con hombre. IMC: Índice de masa corporal. TARV: tratamiento antirretroviral. TFG: Tasa de filtrado glomerular. TMP/SMX: trimetoprim/ sulfametoxazol.

12.3 Razón de Tasa de incidencia no ajustada de neutropenia temprana

Se obtuvo la razón de tasa de incidencia (IRR) cruda mediante regresión de Poisson (Cuadro 9), considerando variables que en el análisis bivariado tuvieron diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con y sin neutropenia (exposición a TMP/SMX y etapa clínica 3 de la infección por

VIH al ingreso), y otras variables de relevancia clínica como neutrófilos <1,500 células/mm³ al ingreso, sepsis, infección bacteriana, exposición a ganciclovir/ valganciclovir, TFG <30 ml/min al ingreso, lesión renal aguda al ingreso, DHL ≥ 300 UI/L al ingreso e Infección oportunista durante la hospitalización.

Cuadro 9. Medidas de asociación no ajustadas para neutropenia temprana

Variable	IRR*	p	IC 95%
TMP/SMX	6.80	0.055	0.96-48.09
Neutrófilos <1,500 células/mm ³ al ingreso	2.20	0.054	0.99-4.90
Sepsis	1.96	0.098	0.88-4.34
Infección bacteriana	0.53	0.176	0.21-1.33
Ganciclovir/ valganciclovir	1.13	0.841	0.33-3.84
TFG <30 mL/min al ingreso	1.72	0.467	0.40-7.39
Lesión renal aguda al ingreso	1.77	0.301	0.60-5.20
Etapa clínica 3 de la infección por VIH al ingreso	5.21	0.096	0.74-36.44
DHL ≥ 300 UI/L al ingreso	1.34	0.474	0.60-3.00
Infección oportunista durante la hospitalización	0.88	0.753	0.39-1.96

*Regresión de Poisson. Abreviaturas: DHL: deshidrogenasa láctica. IRR: razón de tasa de incidencia. TFG: Tasa de filtrado glomerular. TFG: Tasa de filtrado glomerular. TMP/SMX: trimetoprim/ sulfametoxazol.

12.4 Razón de tasa de incidencia ajustada de neutropenia temprana

Se utilizó la regresión de Poisson en el análisis multivariado para ajustar la razón de tasa de incidencia (IRR) de neutropenia temprana asociada a TMP/SMX, por etapa clínica 3 de la infección por VIH al ingreso hospitalario, ya que se identificó desde el diseño del estudio como potencial confusor (4, 11), además dicha variable resultó con diferencia estadísticamente significativa en el análisis bivariado entre los grupos con y sin neutropenia temprana (Cuadro 8), también se ajustó por neutrófilos <1,500 células/mm³ al ingreso hospitalario, porque se ha identificado que la neutropenia basal está relacionada con incremento del riesgo de neutropenia de mayor severidad (20). No se incluyeron en el modelo multivariado otras variables clínicamente relevantes como sepsis durante la hospitalización (factor de confusión), exposición al ganciclovir/ valganciclovir (medicamento involucrado en citopenias), debido a que no resultaron con diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con y sin neutropenia temprana (Cuadro 8). Tampoco se incluyó la variable conteo de linfocitos T CD4 <200 células/mm³ al ingreso a hospitalización porque el 100% de los pacientes que presentaron neutropenia temprana (17 casos), tuvieron a su ingreso dicha condición que define la etapa de SIDA, y en su lugar ya habíamos considerado la variable etapa clínica 3 de la infección por VIH al ingreso hospitalario.

Tras ajustar por las variables etapa clínica 3 de la infección por VIH al ingreso hospitalario y neutrófilos <1,500 células/mm³ al ingreso hospitalario, el “uso actual” de TMP/SMX no se asoció con incremento de la razón de tasa de incidencia de neutropenia temprana en la cohorte estudiada (IRR ajustado: 3.46; IC 95%: 0.25-47.55; p= 0.352) (Cuadro 10).

Cuadro 10. Medidas de asociación ajustadas de neutropenia temprana

Variable	IRR*	p	IC 95%
TMP/SMX	3.46	0.352	0.25-47.55
Neutrófilos <1,500 células/mm ³ al ingreso	1.91	0.107	0.87-4.20
Etapla clínica 3 de la infección por VIH al ingreso	2.65	0.409	0.26-26.76

*Regresión de Poisson robusta. Abreviaturas: IRR: razón de tasa de incidencia ajustada. TMP/SMX: trimetoprim/ sulfametoxazol.

Sólo se evaluó el riesgo de neutropenia temprana por exposición a TMP/SMX en el periodo de “uso actual”. No fue posible evaluar el riesgo en los periodos de exposición a TMP/SMX de “uso reciente” ni “uso pasado” debido a que no se dio seguimiento a los pacientes en el INER tras su egreso hospitalario por la reconversión hospitalaria por la pandemia por COVID-19.

12.5 Citopenias identificadas

La neutropenia fue la citopenia más común, identificando 17 casos (29.8%) (Cuadro 11).

Cuadro 11. Frecuencia de las citopenias tempranas identificadas

	Grupo expuesto a TMP/SMX (n= 40)		Grupo no expuesto (N= 17)	Total (N= 57)
	Casos (%)	Dosis	Casos (%)	
Anemia	3 (7.5%)	Dosis terapéutica y posterior dosis profiláctica: 2	1 (5.9%)	4 (7.0 %)
		Dosis profiláctica: 1		
Neutropenia	16 (40%)	Dosis terapéutica y posterior dosis profiláctica: 10	1 (5.9%)	17 (29.8%)
		Dosis profiláctica: 4		
		Dosis terapéutica sin posterior dosis profiláctica: 2		
Trombocitopenia	5 (12.5%)	Dosis terapéutica y posterior dosis profiláctica: 2	1 (5.9%)	6 (10.5%)
		Dosis profiláctica: 2		
		Dosis terapéutica sin posterior dosis profiláctica: 1		

12.6 Gravedad de los casos de citopenias (por CTCAE v5.0)

Cuadro 12. Clasificación de citopenias por gravedad

Citopenia	Gravedad por CTCAE v5.0 (grado)	Definición	Frecuencia (%)	Exposición a TMP/SMX	
				Si	No
Anemia	1	<al límite inferior del intervalo de referencia (13 g/dL en hombres y 12 g/dL en mujeres) a 10 g/dL	3 (75.0)	2	1
	2	<10.0 - 8.0 g/dL	1 (25.0)	1	0
Neutropenia	2	<1,500 - 1,000/mm ³	12 (70.6)	12	0
	3	<1,000 - 500/mm ³	4 (23.5)	3	1
	4	<500/mm ³	1 (5.9)	1	0
Trombocitopenia	2	<75,000 - 50,000/mm ³	4 (66.7)	4	0
	3	<50,000 - 25,000/mm ³	2 (33.3)	1	1

12.7 Tasa de incidencia y razón de tasa de incidencia de citopenias

La tasa de incidencia, como medida de frecuencia, y la razón de tasa de incidencia, como medida asociación, fueron calculadas para cada citopenia identificada (Cuadro 13) (ver detalles del cálculo en Anexo 16.5 y 16.6).

Cuadro 13. Medidas de frecuencia y asociación no ajustadas de las citopenias identificadas

	Exposición a TMP/SMX	Tasa de incidencia (casos por 100 años-persona)	Razón de tasa de incidencia (IRR)	p	IC 95%*
Anemia	Expuestos	1.32	1.27	0.829	0.14-11.63
	No expuestos	1.04			
Neutropenia	Expuestos	7.81	6.79	0.055	0.96-48.09
	No expuestos	1.15			
Trombocitopenia	Expuestos	2.25	2.12	0.479	0.26-17.16
	No expuestos	1.06			

*Regresión de Poisson robusta. Abreviaturas: TMP/SMX: trimetoprim/ sulfametoxazol.

12.8 Análisis post hoc del poder estadístico

12.8.1 Potencia del análisis bivariado

Con 40 pacientes en el grupo expuesto a TMP/SMX, 17 pacientes en el grupo no expuesto a TMP/SMX, 40% de neutropenia temprana en el grupo expuesto a TMP/SMX y 5.9% de neutropenia

temprana en el grupo no expuesto a TMP/SMX, el cálculo del poder para el estudio de cohorte con el software OpenEpi [21] resultó en 74%, y con corrección por continuidad, en 61%.

12.8.2 Potencia del análisis multivariado

Se utilizó la calculadora “Tamaño de muestra a-priori para regresión múltiple” [41] para determinar el tamaño de muestra requerido, considerando un tamaño del efecto anticipado de 0.1, 80% de poder estadístico deseado, uso de 3 predictores y $\alpha= 0.05$, el tamaño de muestra mínimo requerido resultó en 112. Por lo que con los 57 pacientes incluidos en la cohorte sólo alcanzamos el 50% de la muestra necesaria.

12.9 Medidas de impacto de neutropenia asociada a TMP/SMX

Las medidas de impacto de neutropenia asociada a TMP/SMX se muestran en el Cuadro 14 (ver detalles del cálculo en Anexo 16.7).

Cuadro 14. Medidas de impacto de neutropenia asociada a TMP/SMX

Riesgo atribuible	6.66 por 100 años-persona
Número necesario para dañar	15 pacientes por año
Proporción atribuible en expuestos	85%

12.10 Características clínicas y sociodemográficas entre los grupos con y sin anemia

En el Cuadro 15 podemos observar la distribución de variables clínicas y demográficas entre los pacientes que presentaron anemia por TMP/SMX vs los que no presentaron anemia en la cohorte estudiada.

Cuadro 15. Variables clínicas y demográficas entre los grupos con y sin anemia

Variable	Cohorte completa (N= 57)	Con anemia N= 4	Sin anemia N= 53	p*
Edad [años], mediana (p25-p75)	36 (31-45)	46.50 (35-57)	36 (30-45)	0.184
IMC [kg/m ²], media (DE)	22.62 (3.84)	23.70 (2.21)	22.54 (3.94)	0.565
Estancia hospitalaria [días], mediana (p25-p75)	13 (10-15)	24.50 (16.50-27.50)	13 (9-15)	0.076
Hombres, n (%)	53 (92.98)	3 (75)	50 (94.34)	0.259
TFG al ingreso [ml/min], mediana (p25-p75)	102 (86-121.44)	89.50 (76.20-101)	103 (87.50-121.77)	0.200
Lesión renal aguda al ingreso, n (%)	4 (7.02)	0	4 (7.55)	1.000
Albúmina sérica al ingreso [g/dL], media (DE)	3.28 (0.72)	3.40 (0.58)	3.28 (0.73)	0.746
Neutrófilos al ingreso [10 ³ /mm ³], mediana (p25-p75)	3.40 (2.30-5.10)	4 (2.75- 6.15)	3.30 (2.30-5.10)	0.779

Neutrófilos <1,500 células/mm ³ al ingreso, n (%)	7 (12.28)	0	7 (13.21)	1.000
Neutrófilos al egreso [10 ³ /mm ³], mediana (p25-p75)	3.20 (2.20-4.70)	3.45 (2.15-5.70)	3.20 (2.20-4.70)	0.815
CPK al ingreso [UI/L], mediana (p25-p75)	58.80 (35-108)	73.50 (51-379.50)	54 (33-108)	0.310
DHL al ingreso [UI/L], mediana (p25-p75)	281 (185-448)	403.50 (243.50-612.50)	268 (183-446)	0.248
Procalcitonina al ingreso [ng/mL], mediana (p25-p75)	0.13 (0.06-0.30)	0.57 (0.11-1.02)	0.13 (0.06-0.30)	0.420
Carga viral al ingreso [copias/ml], mediana (p25-p75)	79055 (3869-403558)	235110.50 (42-589898.50)	79055 (4117-361236)	0.950
Linfocitos T CD4 al ingreso [células/ml], mediana (p25-p75)	61 (20-188)	56 (33-340)	61 (20-188)	0.975
Linfocitos T CD4 <200 células/mL al ingreso, n (%)	44 (77.19)	5 (75)	41 (77.36)	1.000
Linfocitos T CD4 al egreso [células/mL], mediana (p25-p75)	78.50 (29.50-215)	172.50 (39-456.50)	78.50 (29.50-197.50)	0.484
Etapa clínica 3 de VIH al ingreso, n (%)	43 (75.44)	4 (100)	39 (73.58)	0.563
Grupo de riesgo para VIH HSH, n (%)	40 (70.18)	2 (50)	38 (71.70)	0.575
Duración del diagnóstico de VIH [meses], mediana (p25-p75)	3.73 (0-82.23)	1.47 (0-3.38)	5.73 (0-85.9)	0.216
Duración del seguimiento general con resultados de laboratorio [días], mediana (p25-p75)	28 (13-49)	28 (18.50-61)	28 (13-49)	0.963
Sepsis, n (%)	10 (17.54)	2 (50)	8 (15.09)	0.138
Infecciones oportunistas, n (%)	32 (56.14)	2 (50)	30 (56.60)	1.000
Infección bacteriana documentada, n (%)	25 (43.86)	0	25 (47.17)	0.123
Infección del SNC documentada, n (%)	7 (12.28)	1 (25)	6 (11.32)	0.417
Infección por <i>M. tuberculosis</i> , n (%)	5 (8.77)	0	5 (9.43)	1.000
Infección por <i>M. avium complex</i> , n (%)	4 (7.02)	0	4 (7.55)	1.000
Candidiasis oral o esofágica, n (%)	19 (33.33)	0	19 (35.85)	0.290
Caso de neutropenia, n (%)	4 (7.02)	1 (25)	16 (30.19)	1.000

Caso de trombocitopenia, n (%)	6 (10.53)	2 (50)	4 (7.55)	0.051
Exposición a medicamentos durante el seguimiento				
β-lactámicos, n (%)	43 (75.44)	3 (75)	40 (75.47)	1.000
Fluoroquinolonas, n (%)	9 (15.79)	0	9 (16.98)	1.000
Macrólidos, n (%)	23 (40.35)	1 (25)	22 (41.51)	0.641
Linezolid, n (%)	5 (8.77)	1 (25)	4 (7.55)	0.315
Heparina, n (%)	8 (14.04)	1 (25)	7 (13.21)	0.464
Enoxaparina, n (%)	18 (31.58)	1 (25)	17 (32.08)	1.000
Ganciclovir/valganciclovir, n (%)	6 (10.53)	2 (50)	4 (7.55)	0.051
TARV al ingreso, n (%)	14 (24.56)	2 (50)	12 (22.64)	0.250
Número de días con medición de biometría hemática, mediana (p25-p75)	5 (3-8)	7 (4.50-13)	5 (3-7)	0.237

*X² o Test exacto de Fisher para variables categóricas, y t-Sudent o U de Mann-Whitney para variables continuas.

Abreviaturas: CPK: creatina-fosfocinasa. DE: desviación estándar. DHL: deshidrogenasa láctica. HSH: hombre sexo con hombre. IMC: Índice de masa corporal. TARV: tratamiento antirretroviral. TFG: Tasa de filtrado glomerular. TMP/SMX: trimetoprim/ sulfametoxazol.

12.11 Características clínicas y sociodemográficas entre los grupos con y sin trombocitopenia

En el Cuadro 16 podemos observar, en la cohorte estudiada, la distribución de variables clínicas y demográficas entre los pacientes que presentaron trombocitopenia por TMP/SMX vs los que no presentaron trombocitopenia.

Cuadro 16. Variables clínicas y demográficas entre los grupos con y sin trombocitopenia

Variable	Cohorte completa (N= 57)	Con trombocitopenia N= 6	Sin trombocitopenia N= 51	p*
Edad [años], mediana (p25-p75)	36 (31-45)	44.50 (36-54)	35 (30-45)	0.066
IMC [kg/m2], media (DE)	22.62 (3.84)	23.32 (3.95)	22.54 (3.86)	0.644
Estancia hospitalaria [días], mediana (p25-p75)	13 (10-15)	11.50 (11-27)	13 (9-15)	0.938
Hombres, n (%)	53 (92.98)	5 (83.33)	48 (94.12)	0.367
TFG al ingreso [ml/min], mediana (p25-p75)	102 (86-121.44)	83.45 (41.20-98)	104 (88.45-122.20)	0.043
Lesión renal aguda al ingreso, n (%)	4 (7.02)	2 (33.33)	2 (3.92)	0.051
Albúmina sérica al ingreso [g/dL], media (DE)	3.28 (0.72)	2.64 (0.86)	3.36 (0.67)	0.018
Neutrófilos al ingreso [10 ³ /mm ³], mediana (p25-p75)	3.40 (2.30-5.10)	6 (3.50-7.80)	3.20 (2.10-4.90)	0.091

Neutrófilos <1,500 células/mm ³ al ingreso, n (%)	7 (12.28)	0	7 (13.73)	1.000
Neutrófilos al egreso [10 ³ /mm ³], mediana (p25-p75)	3.20 (2.20-4.70)	2.30 (1.70-3.60)	3.20 (2.20-5.10)	0.304
CPK al ingreso [UI/L], mediana (p25-p75)	58.80 (35-108)	59.50 (36-87)	58.80 (33-108)	0.907
DHL al ingreso [UI/L], mediana (p25-p75)	281 (185-448)	306.50 (281-699)	267 (183-448)	0.304
Procalcitonina al ingreso [ng/mL], mediana (p25-p75)	0.13 (0.06-0.30)	0.64 (0.25-1.02)	0.12 (0.06-0.30)	0.200
Carga viral al ingreso [copias/ml], mediana (p25-p75)	79055 (3869-403558)	436867 (51256-489566)	60249 (208-315974)	0.198
Linfocitos T CD4 al ingreso [células/ml], mediana (p25-p75)	61 (20-188)	20 (16-30)	84 (24-188)	0.116
Linfocitos T CD4 <200 células/mL al ingreso, n (%)	44 (77.19)	5 (83.33)	39 (76.47)	1.000
Linfocitos T CD4 al egreso [células/mL], mediana (p25-p75)	78.50 (29.50-215)	29 (14-42)	97.50 (31-221)	0.131
Etapa clínica 3 de VIH al ingreso, n (%)	43 (75.44)	6 (100)	37 (72.55)	0.319
Grupo de riesgo para VIH HSH, n (%)	40 (70.18)	4 (66.67)	36 (70.59)	1.000
Duración del diagnóstico de VIH [meses], mediana (p25-p75)	3.73 (0-82.23)	3.02 (0-37.37)	3.73 (0-85.90)	0.761
Duración del seguimiento general con resultados de laboratorio [días], mediana (p25-p75)	28 (13-49)	26.50 (14-69)	28 (12-49)	0.668
Sepsis, n (%)	10 (17.54)	3 (50)	7 (13.73)	0.060
Infecciones oportunistas, n (%)	32 (56.14)	4 (66.67)	28 (54.90)	0.686
Infección bacteriana documentada, n (%)	25 (43.86)	3 (50)	22 (43.14)	1.000
Infección del SNC documentada, n (%)	7 (12.28)	1 (16.67)	6 (11.76)	0.562
Infección por <i>M. tuberculosis</i> , n (%)	5 (8.77)	1 (16.67)	4 (7.84)	0.439
Infección por <i>M. avium complex</i> , n (%)	4 (7.02)	0	4 (7.84)	1.000
Candidiasis oral o esofágica, n (%)	19 (33.33)	3 (50)	16 (31.37)	0.389
Caso de anemia, n (%)	4 (7.02)	2 (33.33)	2 (3.92)	0.051

Caso de neutropenia, n (%)	6 (10.53)	3 (50)	14 (27.45)	0.349
Exposición a medicamentos durante el seguimiento				
β-lactámicos, n (%)	43 (75.44)	4 (66.67)	39 (76.47)	0.629
Fluoroquinolonas, n (%)	9 (15.79)	2 (33.33)	7 (13.73)	0.237
Macrólidos, n (%)	23 (40.35)	3 (50)	20 (39.22)	0.677
Linezolid, n (%)	5 (8.77)	1 (16.67)	4 (7.84)	0.439
Heparina, n (%)	8 (14.04)	2 (33.33)	6 (11.76)	0.194
Enoxaparina, n (%)	18 (31.58)	4 (66.67)	14 (27.45)	0.072
Ganciclovir/valganciclovir, n (%)	6 (10.53)	1 (16.67)	5 (9.80)	0.504
TARV al ingreso, n (%)	14 (24.56)	1 (16.67)	13 (25.49)	1.000
Número de días con medición de biometría hemática, mediana (p25-p75)	5 (3-8)	12.50 (5-14)	5 (3-7)	0.015

*X² o Test exacto de Fisher para variables categóricas, y t-Sudent o U de Mann-Whitney para variables continuas.

Abreviaturas: CPK: creatina-fosfocinasa. DE: desviación estándar. DHL: deshidrogenasa láctica. HSH: hombre sexo con hombre. IMC: Índice de masa corporal. TARV: tratamiento antirretroviral. TFG: Tasa de filtrado glomerular. TMP/SMX: trimetoprim/ sulfametoxazol.

13 DISCUSIÓN

Este es el primer estudio que reporta un estimado de tasa de incidencia y razón de tasa de incidencia de neutropenia temprana asociada a TMP/SMX en adultos mexicanos que viven con VIH.

Entre los resultados destaca una frecuencia de neutropenia temprana de 29.82%, similar a la identificada por Tamir y cols en 2019, quienes reportaron una frecuencia de leucopenia de 24.4%, la diferencia puede ser debido a variaciones en la metodología y definiciones de citopenias empleadas, así como diferentes características clínicas y sociodemográficas de la población estudiada (11). Además, dichos autores indican que los pacientes con bajo conteo de linfocitos T CD4, altas cargas virales y en etapas avanzadas de la infección por VIH, presentan incremento en la prevalencia de leucopenia, lo que concuerda con nuestros hallazgos, ya que el 100% de los pacientes que desarrollaron neutropenia temprana, tuvieron linfocitos T CD4 < 200 célula/ml al ingreso hospitalario, la mediana de la carga viral al ingreso fue casi 4 veces mayor en el grupo que desarrolló neutropenia temprana vs el que no desarrolló neutropenia, y el 94% de los pacientes en el grupo con neutropenia temprana ingresaron en etapa 3 de la infección por VIH a diferencia del grupo sin neutropenia donde sólo el 67.5% ingresó en dicha etapa (11).

La hipótesis planteada en este estudio fue que se encontraría asociación entre los diferentes periodos de exposición a TMP/SMX y las citopenias (anemia, neutropenia y trombocitopenia); sin embargo, dado que el reclutamiento se detuvo por la reconversión hospitalaria por la pandemia por COVID-19, el análisis de este estudio se enfocó sólo para los casos de neutropenia temprana identificados (17 casos), y únicamente para el periodo de exposición de “uso actual”, ya que no fue posible obtener datos de resultados de laboratorio (biometría hemática) tras la suspensión del

TMP/SMX, con lo que no se identificaron casos en los periodos de exposición de “uso reciente” ni “uso pasado”.

Se ha reportado que el TMP/SMX puede causar neutropenia debido a la deficiencia de folatos (18); sin embargo, el mecanismo aún no ha sido del todo esclarecido (19). A pesar de que el “uso actual” de TMP/SMX no se asoció con incremento de la razón de tasa de incidencia de neutropenia temprana en la cohorte estudiada (IRR ajustado: 3.46; IC 95%: 0.25-47.55; $p=0.352$), la medida de asociación obtenida concuerda en la dirección de la asociación con los resultados de un estudio cuantitativo transversal, donde se reportó que el uso profiláctico de TMP/SMX en adultos que viven con VIH estaba asociado con mayor riesgo de leucopenia (a expensas de neutropenia) (OR 2.34, IC 95% 1.05-5.19, $p=0.036$) (10). También estos resultados concuerdan con los de Munyazesa *et al.*, quienes tampoco encontraron asociación de TMP/SMX y/o dapsona con neutropenia moderada (OR 5.69, 95% CI 0.63-51.45; $p=0.122$) (16), sin embargo, la dirección de la asociación apunta hacia la misma dirección. Adicionalmente, se ha comentado que debe ser tomada en cuenta la posible presencia de confusión por indicación al encontrar este tipo de asociaciones entre el uso de antibacterianos y discrasias sanguíneas, debido a que el antibacteriano puede ser prescrito para el tratamiento de una infección dentro de cuyas manifestaciones pueden estar las discrasias sanguíneas (10). Sin embargo, en el presente estudio se puede descartar la presencia de confusión por indicación, ya que la neumonía por PCP, indicación por la que se administró el TMP/SMX, no tiene como manifestaciones clínicas la neutropenia.

Con 40 pacientes en el grupo expuesto a TMP/SMX y 17 pacientes en el grupo no expuesto a TMP/SMX, 40% de neutropenia temprana en el grupo expuesto a TMP/SMX y 5.9% de neutropenia temprana en el grupo no expuesto a TMP/SMX (Cuadro 11), el cálculo del poder para estudios de cohorte resultó en 74%, y con corrección por continuidad, en 61% (21). Lo que indica que el tamaño de muestra no fue suficiente para alcanzar un poder del 80% por lo que deberá incrementarse el tamaño de la muestra para obtener resultados confiables.

El grupo expuesto a TMP/SMX estuvo bajo una vigilancia más estricta de los parámetros de laboratorio para seguimiento hematológico que el grupo no expuesto a TMP/SMX, ya que al comparar la mediana (p_{25} - p_{75}) de días con medición de BH en los pacientes con y sin TMP/SMX, resultó en 5.5 días (4-9 días) vs 3 días (3-5 días), $p=0.0009$, respectivamente. Sin embargo, al hacer la comparación entre los grupos con neutropenia temprana y sin neutropenia, se descarta el sesgo de información (detección), ya que no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la mediana (p_{25} - p_{75}) de días de medición de BH entre los grupos con neutropenia temprana y sin neutropenia (6 días (4-9 días) vs 5 días (3-7.5 días), $p=0.0981$).

Debido al pequeño tamaño de muestra, solo seleccionamos dos variables para ajustar la IRR de neutropenia temprana asociada a TMP/SMX en el modelo multivariado. Se consideró la variable neutropenia al ingreso hospitalario (neutrófilos $<1,500$ células/ mm^3), ya que, en el análisis bivariado entre los grupos con y sin neutropenia temprana, resultó una $p=0.180$, además, modificó en $>10\%$ el IRR de neutropenia por TMP/SMX (3.02 vs 4.75), y se ha reportado que la neutropenia basal, incrementa el riesgo de aparición de neutropenia de mayor gravedad (HR 2.31, IC 95% 1.55–3.44, $P<0.001$) (20). Adicionalmente, se incluyó la variable etapa clínica 3 de la infección por VIH al ingreso, ya que las etapas avanzadas de la infección por VIH se han encontrado asociadas significativamente con incremento en la prevalencia de anemia, leucopenia y trombocitopenia (11), y en el análisis

bivariado entre los grupos con neutropenia temprana y sin neutropenia, hubo diferencia estadísticamente significativa en la variable etapa clínica 3 de la infección por VIH al ingreso ($p=0.044$).

En cambio, no se consideró la variable linfocitos T CD4 <200 células/ mm^3 en el modelo ajustado de riesgo de neutropenia, aunque es considerado un factor de confusión, debido a que el 100% de los casos de neutropenia temprana que fueron identificados, tuvieron linfocitos T CD4 <200 células/ mm^3 a su ingreso. Lo cual concuerda con un estudio longitudinal de seguimiento por 6 años de una cohorte de pacientes que viven con VIH expuestos a TMP/SMX profiláctico, donde al analizar la asociación entre los casos incidentes de neutropenia y las características basales, la única variable asociada con neutropenia que encontraron fue un conteo bajo de linfocitos T CD4 basal (15). Además, ya había sido considerada la variable etapa clínica 3 de la infección por VIH al ingreso y ambas, están relacionadas, por lo que no podrían haberse incluido ambas en el modelo.

Otras variables de interés que no fueron incluidas en el modelo multivariado debido al pequeño tamaño de muestra, fue el diagnóstico de sepsis, considerada factor de confusión ya que está relacionada con la exposición al TMP/SMX y los eventos de neutropenia. Así como la variable infecciones oportunistas, ya que aunque está documentado que su presencia incrementa el riesgo de anemia en pacientes que viven con VIH (OR 5.72, IC 95% 2.05-15.92, $p=0.001$) (11), en el análisis bivariado entre los grupos con neutropenia temprana y sin neutropenia no hubo diferencia estadísticamente significativa respecto a los casos de infecciones oportunistas entre ambos grupos (25 casos (62.5%) vs 7 casos (41.18%), respectivamente ($p=0.138$), y no modificó en $>10\%$ la medida de asociación (IRR) de neutropenia temprana por TMP/SMX (3.02 vs 3.16). También se excluyó la variable infección bacteriana, ya que tampoco modificó en $>10\%$ la IRR de neutropenia temprana por TMP/SMX (3.02 vs 3.10), esto posiblemente debido a que no todas las infecciones bacterianas actúan como factor de confusión, por ejemplo, la infección por micobacterias, aunque puede causar neutropenia, para su tratamiento no está indicado el TMP/SMX.

El cálculo de las medidas de impacto se realizó como ejercicio debido al escaso valor clínico por el pequeño tamaño de muestra. La interpretación del Número Necesario para Dañar (NNH) de 15 pacientes por año, se refiere a que es necesario exponer a 15 pacientes a TMP/SMX para tener un caso de neutropenia temprana atribuible a la exposición a TMP/SMX en un año. Mientras que la proporción atribuible en expuestos del 85% se refiere a que el 85% de los eventos de neutropenia temprana entre los pacientes expuestos a TMP/SMX, es atribuible a la exposición.

Dentro de las limitantes del estudio, la principal, es el pequeño tamaño de muestra de la cohorte estudiada, lo que está relacionado con el bajo poder obtenido para el análisis bivariado (74% de poder, y 61% con corrección por continuidad), sugiriendo que el poder es aún menor para el análisis multivariado, lo cual comprobamos al determinar que el tamaño de muestra necesario para haber tenido 80% de poder en el análisis multivariado, era de 112 pacientes. Sin embargo, basado en el valor del coeficiente R^2 del modelo multivariado (0.0997), calculamos un tamaño del efecto de 0.11 (42), aunque es un valor pequeño, podemos inferir que el riesgo de no identificar un posible efecto es muy pequeño, y concuerda con lo identificado por Munyazesa *et al.*, quienes tampoco encontraron asociación entre la exposición a TMP/SMX y neutropenia (16). Otra limitante, radica en que los datos de exposición a medicamentos previo al inicio del estudio, pueden estar truncados a la izquierda debido a que no hay bases de datos sanitarias en los diferentes niveles del sistema de

salud en México, lo que ocasiona la captura incompleta de información tanto de historia médica, como de exposición a medicamentos; este truncamiento es mitigado parcialmente en los pacientes con diagnóstico conocido de VIH que están en seguimiento, ya que hay un sistema que captura cierta información como el tratamiento antirretroviral y el centro donde llevan su seguimiento, así mismo, se entrevistó a los pacientes a su ingreso para corroborar la información de exposición a medicamentos previo a la hospitalización. También, debido a que el seguimiento de la cohorte se llevó a cabo hasta el primer evento de neutropenia o hasta el último resultado de biometría hemática (BH) disponible, puede haber truncamiento a la derecha al no contar con resultados de BH después del egreso de los pacientes por la reconversión hospitalaria por la pandemia por COVID-19. Sin embargo, el tiempo de seguimiento nos permitió identificar eventos de neutropenia temprana. Otra limitación del estudio, es que la mayoría de los pacientes (77.19%) tenía conteo de linfocitos T CD4 <200 células/mm³ a su ingreso, es decir, con un alto grado de inmunosupresión y poco control de la infección por VIH, por lo que no es generalizable a otros pacientes que no cumplan dichas características. Estos hallazgos, enfatizan la necesidad de más estudios para identificar la relevancia clínica de los casos de neutropenia por TMP/SMX. Además, el seguimiento no pudo realizarse por un periodo más largo de tiempo para identificar también el riesgo de neutropenia en los periodos de exposición de “uso reciente” y “uso pasado”, además del “uso actual”. Finalmente, el estudio se desarrolló en un solo centro de referencia (unicéntrico). Por tanto, la magnitud de la medida de asociación de neutropenia temprana por el uso actual de TMP/SMX encontrada en este estudio, puede estar sobreestimada debido a las limitaciones antes mencionadas.

Para evitar sesgos, como el sesgo de información, relacionado con la posibilidad de identificar una mayor cantidad de eventos de citopenias en los pacientes expuestos a TMP/SMX respecto a los pacientes no expuestas, por el hecho de tener un estado de inmunosupresión más avanzado y requerir el tratamiento con TMP/SMX, se puede optar por utilizar un diseño con comparador activo, es decir, en vez de utilizar como comparador un grupo no expuesto a TMP/SMX, se utilizaría un grupo expuesto a otro medicamento, como por ejemplo a caspofungina, ya que en México, es el medicamento usado como segunda línea para el tratamiento o profilaxis de PCP en pacientes que son alérgicos a TMP/SMX.

Respecto a la aplicabilidad de nuestras estimaciones a otros pacientes adultos que viven con VIH, a pesar de que se trata de una población diferente a la que puede encontrarse en otras instituciones de salud debido a que el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias es un hospital de referencia nacional y la mayoría de los pacientes ingresan con un deterioro importante de su estado de salud, se incluyeron también otras etapas menos avanzadas de la infección por VIH, además de la etapa 3, así como cargas virales basales muy variadas, incluyendo pacientes indetectables, tanto hombres como mujeres, con un amplio rango de edad, desde adultos jóvenes hasta personas de edad avanzada, así como provenientes de diferentes estados de la República Mexicana, lo cual hace que el modelo pueda ser aplicado a pacientes con variedad en las características antes mencionadas.

Los resultados de este estudio destacan la necesidad de incrementar el tamaño de muestra, ya que clínicamente sería relevante identificar pacientes que viven con VIH que tengan alto riesgo de desarrollar neutropenia temprana al estar expuestos a TMP/SMX. Lo cual podría permitir realizar ajustes farmacológicos tempranos y/o iniciar oportunamente factores estimulantes de colonias de

granulocitos para prevenir la aparición de casos de neutropenia, o disminuir su severidad, ya que la neutropenia puede tener consecuencias negativas para los pacientes. Además, el estudio contribuye con evidencia que es escasa en la literatura respecto a medidas de frecuencia y asociación de neutropenia temprana por TMP/SMX, a pesar de que se reporta a la neutropenia como el evento adverso a corto plazo más frecuente en un estudio con TMP/SMX profiláctico en adultos que viven con VIH en África (39).

Finalmente, este estudio contribuye al desarrollo de la farmacoepidemiología en México, una área con oportunidad de crecimiento, pero que requiere un sustento a nivel gubernamental para que se generen bases de datos informatizadas a partir de información de la práctica clínica en el mundo real ("*Real World Data*") en los diferentes niveles del sistema de salud, para poder generar evidencia ("*Real World Evidence*") y así, contribuir con la seguridad del paciente y la sustentabilidad de los sistemas sanitarios en México.

14 CONCLUSIONES

Con la información obtenida, el uso actual de TMP/SMX en adultos mexicanos que viven con VIH no se asoció con incremento de la razón de tasa de incidencia de neutropenia temprana, sin embargo, se requiere aumentar el tamaño de muestra para generar más evidencia al respecto. Así mismo, es importante el desarrollo de estudios que identifiquen la relevancia clínica de los casos de neutropenia por TMP/SMX. Estos hallazgos, además, enfatizan la necesidad de seguir desarrollado la investigación farmacoepidemiológica en México para contribuir a mejorar la seguridad del uso de medicamentos.

15 REFERENCIAS

1. Steven G. Deeks, Julie Overbaugh, Andrew Phillips and Susan Buchbinder. HIV infection. Nat Rev Dis Primers. 2015 Oct 1;1:15035.
2. Gary Maartens, Connie Celum, Sharanglaon R Lewin. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. Lancet 2014; 384: 258–71.
3. Hoja informativa 2021 ONU SIDA – Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida. [Internet]. [Citado el 06/06/2023]. Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf
4. Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. (2019, 2022) Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, HIV Medicine Association, and Infectious Diseases Society of America. [Internet]. [Citado el 11/06/2023]. Disponible en <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-andadolescent-opportunistic-infection>.
5. Siegel M, Masur H, Kovacs J. Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus Infection. Semin Respir Crit Care Med. 2016 Apr;37(2):243-56.
6. Myers MW, Jick H. Hospitalization for serious blood and skin disorders following co-trimoxazole. Br J Clin Pharmacol. 1997; 43(6): 649-651. doi: 10.1046/j.1365-2125.1997.00590.x.

7. Church JA, Fitzgerald F, Walker AS, Gibb DM, Prendergast AJ. The expanding role of co-trimoxazole in developing countries. *Lancet Infect Dis.* 2015 Mar;15(3):327-39.
8. Ficha técnica Soltrim (trimetoprim-sulfametoxazol) 160/800 mg solución inyectable. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
9. Peter J. Carey. Drug-Induced Myelosuppression. Diagnosis and Management. 2003. *Drug Safety* 2003; 26 (10): 691-706.
10. Fekene TE, Juhar LH, Mengesha CH, *et al.* Prevalence of cytopenias in both HAART and HAART naïve HIV infected adult patients in Ethiopia: a cross sectional study. *BMC Hematol.* 2018 Apr 5;18:8.
11. Tamir Z, Seid A, Hailelassie H. Magnitude and associated factors of cytopenias among antiretroviral therapy nave Human Immunodeficiency Virus infected adults in Dessie, Northeast Ethiopia. *PLoS ONE.* 2019. 14(2): e0211708.
12. Dai G, Xiao J, Gao G, *et al.* Anemia in combined antiretroviral treatment-naive HIV-infected patients in China: A retrospective study of prevalence, risk factors, and mortality. *Biosci Trends.* 2017 Jan 16; 10(6):445-453.
13. Whiskey E, O'Flynn D, Taylor D. Clozapine, HIV and neutropenia: a case report. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2018. Nov 19; 8(12):365-369.
14. Scaradavou A. HIV-related thrombocytopenia. *Blood Rev.* 2002. Mar;16(1):73-6. Review.
15. Toure s, *et al.* Incidence of neutropenia in HIV-infected African adults receiving co-trimoxazole prophylaxis: a 6-year cohort study in Abidjan, C^ote d'Ivoire. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 2006. 100: 785—790.
16. Munyazesa E, Emile I, Mutimura E, *et al.* Assessment of haematological parameters in HIV-infected and uninfected Rwandan women: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2012; 2:e001600.
17. ten Berg MJ, Huisman A, Souverein PC, *et al.* Drug-induced thrombocytopenia: a population study. *Drug Saf.* 2006. 29(8): 713-21.
18. Ho JM, Juurlink DN. Considerations when prescribing trimethoprim-sulfamethoxazole. *CMAJ.* 2011 Nov 8;183(16):1851-8.
19. Andrès E, Mourot-Cottet R. Non-chemotherapy drug-induced neutropenia - an update. *Expert Opin Drug Saf.* 2017 Nov;16(11):1235-1242.
20. Moh R, Danel C, Sorho S, *et al.* Haematological changes in adults receiving a zidovudine-containing HAART regimen in combination with cotrimoxazole in Côte d'Ivoire. *Antivir Ther.* 2005;10(5):615-24.
21. Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health. [Software]. [Citado el 4 Jun 2019 y 4 Marzo 2023]. Disponible en: www.OpenEpi.com
22. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTAE) v5.0 [Internet]. [Citado el 04 de junio de 2019]. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm
23. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med.* 1965; 58: 295–300.
24. Marchionatti A, Parisi MM. Anemia and thrombocytopenia in people living with HIV/AIDS: a narrative literature review. *Int Health.* 2021 Feb 24;13(2):98-109. doi: 10.1093/inthealth/ihaa036.
25. Hesdorffer CS, Longo DL. Drug-Induced Megaloblastic Anemia. *N Engl J Med.* 2015 Oct 22;373(17):1649-58. doi: 10.1056/NEJMra1508861.
26. Renard D, Rosselet A. Drug-induced hemolytic anemia: Pharmacological aspects. *Transfus Clin Biol.* 2017 Sep;24(3):110-114. doi: 10.1016/j.tracli.2017.05.013.

27. Kobrinsky NL, Ramsay NK. Acute megaloblastic anemia induced by high-dose trimethoprim-sulfamethoxazole. *Ann Intern Med.* 1981; 94: 780-781.
28. Magee F, O'Sullivan H, McCann SR. Megaloblastosis and low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole. *Ann Intern Med.* 1981; 95: 657.
29. Al Qahtani SA. Drug-induced megaloblastic, aplastic, and hemolytic anemias: current concepts of pathophysiology and treatment. *Int J Clin Exp Med* 2018;11(6):5501-5512.
30. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [monografía en Internet] version 5.0. US Department of health and human services. National Institutes of Health; 2010 [consultado 26/07/2021]. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf
31. García AR, Recarte GAC, Pardo GV, *et al.* Agranulocitosis inducida por medicamentos. *JANO.* 2004; 66(1518):55-62.
32. Bhatt V, Saleem A. Review: Drug-Induced Neutropenia – Pathophysiology, Clinical Features, and Management. *Ann Clin Lab Sci.* 2004 Spring;34(2):131-7. PMID: 15228223.
33. Cooper N, Radia D. Bleeding Disorders. Thrombocytopenia. *Medicine.* 2017; 45(4):221-224.
34. Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2007; 357(6):580-7. doi: 10.1056/NEJMra066469. PMID: 17687133.
35. Singh H, Dhibar DP, Chaudhary D. Drug-induced immune-mediated thrombocytopenia. *Indian J Pharmacol.* 2020; 52(5): 439–440. doi: 10.4103/ijp.IJP_365_20
36. Merino AH. Anemias en la infancia y adolescencia. Clasificación y diagnóstico. *Pediatr Integral.* 2012; XVI(5): 357-365.
37. Morbidity and toxic effects associated with ganciclovir or foscarnet therapy in a randomized cytomegalovirus retinitis trial. Studies of ocular complications of AIDS Research Group, in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. *Arch Intern Med.* 1995 Jan 9; 155(1): 65-74. PMID: 7802522.
38. Selby PR, Shakib S, Peake SL, Warner MS, Yeung D, Hahn U, Roberts JA. A Systematic Review of the Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Toxicodynamics of Ganciclovir/Valganciclovir in Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *Clin Pharmacokinet.* 2021 Jun;60(6):727-739. doi: 10.1007/s40262-020-00982-z. Epub 2021 Jan 30. PMID: 33515202.
39. Anglaret, X., Chene, G., Attia, A., Toure, S., Lafont, S., Combe, P., Manlan, K., N'Dri-Yoman, T., Salamon, R. Early chemoprophylaxis with trimethoprim—sulphamethoxazole for HIV-1-infected adults in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised trial. Cotrimo-CI Study Group. *Lancet.* 1999. 353, 1463—1468.
40. Martínez MMC, Hernández MMR, Mancilla-Hernández E. Frecuencia de reacciones adversas a sulfametoxazol con trimetoprima y factores de riesgo en pacientes con VIH. *Rev Alerg Mex.* 2020;67(2):96-101.
41. Soper, D.S. (2022). Free Statistics Calculators version 4.0. A-priori Sample Size Calculator for Multiple Regression [Software]. [Cited 23 November 2022]. Available from: <https://www.danielsoper.com/statcalc/calculator.aspx?id=1>
42. Soper, D.S. (2023). Free Statistics Calculators version 4.0. Effect Size Calculator for Multiple Regression [Software]. [Cited 20 March 2023]. Available from: <https://www.danielsoper.com/statcalc/calculator.aspx?id=5>

16 ANEXOS

16.1 Evaluación de normalidad de variables cuantitativas

Las únicas variables cuantitativas con distribución normal de acuerdo con la prueba Shapiro-Wilk fueron edad, IMC y albúmina sérica al inicio de la hospitalización, por lo que para el análisis bivariado se empleó la prueba t-Student para muestras independientes. Para el resto de las variables sin distribución normal, se usó la prueba U de Mann-Whitney para dos muestras independientes.

Pacientes con TMP/SMX:

Shapiro-Wilk W test for normal data

Variable	Obs	W	V	z	Prob>z
edad	40	0.96958	1.203	0.388	0.34898
imc	40	0.96936	1.211	0.403	0.34340
tfg	40	0.91171	3.490	2.630	0.00426
tfg_inicial	40	0.87824	4.813	3.307	0.00047
vihcv1	40	0.74968	9.895	4.823	0.00000
linfocitos1	40	0.63327	14.496	5.627	0.00000
linfocinosp	40	0.76044	9.469	4.731	0.00000
duracion_v~s	40	0.73404	10.513	4.951	0.00000
neutroi	40	0.72646	10.812	5.010	0.00000
neutrofinh~p	40	0.90013	3.948	2.890	0.00193
albuminai	40	0.96617	1.337	0.611	0.27049
cpki	40	0.60432	15.640	5.787	0.00000
dhli	40	0.83177	6.650	3.987	0.00003
procai	28	0.29639	21.247	6.292	0.00000
diasestan	40	0.80577	7.677	4.289	0.00001
duracion_l~s	40	0.86098	5.495	3.586	0.00017
tiempoanem~m	40	0.86325	5.406	3.551	0.00019
tiemponeut~m	40	0.84924	5.959	3.756	0.00009
tiempotrom~m	40	0.88065	4.718	3.265	0.00055
días_conbh	40	0.90657	3.693	2.749	0.00299

Pacientes sin TMP/SMX:

Shapiro-Wilk W test for normal data

Variable	Obs	W	V	z	Prob>z
edad	17	0.89260	2.269	1.634	0.05114
imc	17	0.96980	0.638	-0.896	0.81493
tfg	17	0.93721	1.326	0.563	0.28659
tfg_inicial	17	0.91277	1.843	1.219	0.1114
vihcv1	17	0.28847	15.032	5.404	0.00000
linfocitos1	17	0.87016	2.743	2.012	0.02210
linfocinosp	16	0.89286	2.171	1.540	0.06183
duracion_v~s	17	0.81049	4.004	2.766	0.00284
neutroi	17	0.66679	7.039	3.892	0.00005
neutrofinh~p	17	0.85294	3.107	2.260	0.01190
albuminai	17	0.95613	0.927	-0.152	0.56026

cpki	17	0.58867	8.690	4.312	0.00001
dhli	17	0.70132	6.310	3.673	0.00012
procai	6	0.66185	4.188	2.822	0.00239
diasestan	17	0.75456	5.185	3.282	0.00052
duracion_l~s	17	0.80279	4.166	2.846	0.00222
tiempoanem~m	17	0.80451	4.130	2.828	0.00234
tiemponeut~m	17	0.80231	4.176	2.850	0.00218
tiempotrom~m	17	0.80451	4.130	2.828	0.00234
días_conbh	17	0.92284	1.630	0.974	0.16494

16.2 Evaluación de homocedasticidad de variables cuantitativas con distribución normal

Las variables IMC y albúmina sérica al inicio de la hospitalización, tienen homocedasticidad, mientras que la variable edad tiene heterocedasticidad, por lo que para el análisis bivariado con la t-Student fue necesario aplicar el Test de Welch.

-> Comando STATA para variable edad: `levene edad, by (periodoexp)`

Analysis of Variance			
Source	SS	df	MS
Between groups	124.13422	1	124.13422
Within groups	1671.3614	55	30.388389
Total	1795.4956	56	

Levene's T-test for equal variances: T= 4.08 Prob > T = 0.0481

-> Comando STATA para variable IMC: `levene imc, by (periodoexp)`

Analysis of Variance			
Source	SS	df	MS
Between groups	1.3793356	1	1.3793356
Within groups	264.33756	55	4.8061375
Total	265.7169	56	

Levene's T-test for equal variances: T= 0.29 Prob > T = 0.5943

-> Comando STATA para variable albúmina sérica al inicio de hospitalización: `levene albuminai, by (periodoexp)`

Analysis of Variance			
Source	SS	df	MS
Between groups	.02432265	1	.02432265
Within groups	7.5342131	55	.13698569
Total	7.5585358	56	

Levene's T-test for equal variances: T= 0.18 Prob > T = 0.6751

16.3 Valores esperados para variables cualitativas

El cálculo de los valores esperados para las variables cualitativas resultó ser mayor a 5 solo para los casos de exposición a macrólidos, enoxaparina y prednisona, presencia de infección bacteriana documentada microbiológicamente, candidiasis oral o esofágica, leucocitos $<6,000$ células/mm³ y neutrófilos $>3,000$ células/mm³ durante la hospitalización, por lo que para el análisis bivariado se empleó la prueba Xi cuadrada; mientras que para el resto de las variables estudiadas, al menos uno de los valores esperados fue menor a 5 por lo que para en análisis bivariado se empleó el Test exacto de Fisher (Cuadro 17).

Cuadro 17. Cálculo de valores esperados para las variables cualitativas entre los grupos con y sin TMP/SMX.

Variables	Observaciones			Cálculo de valores esperados	
	Con TMP/SMX	Sin TMP/SMX	Total	Con TMP/SMX	Sin TMP/SMX
Edad < 50 años	36	12	48	$(48 \cdot 40) / 57 = 33.7$	$(48 \cdot 17) / 57 = 14.3$
Edad > 50 años	4	5	9	6.3	2.7
Total	40	17	57		
Hombre	37	16	53	37.2	15.8
Mujer	3	1	4	2.8	1.2
Total	40	17	57		
HSH	30	10	40	28.1	11.9
Heterosexual	10	7	17	11.9	5.1
Total	40	17	57		
Etapa 3 de la infección	38	5	43	30.2	12.8
Otra etapa diferente a 3	2	12	14	9.8	4.2
Total	40	17	57		
Sin anemia	37	16	53	37.2	15.8
Caso anemia	3	1	4	2.8	1.2
Total	40	17	57		
Sin trombocitopenia	35	16	51	35.8	15.2
Caso trombocitopenia	5	1	6	4.2	1.8
Total	40	17	57		
Linfocitos T CD4 ≥ 200 al ingreso	2	11	13	9.1	3.9

Linfocitos T CD4 <200 al ingreso	38	6	44	30.9	13.1
Total	40	17	57		

Neutrófilos ≥1500 al ingreso	33	17	50	35.1	14.9
Neutrófilos <1500 al ingreso	7	0	7	4.9	2.1
Total	40	17	57		

Con leucocitos < 6000	10	9	19	13.3	5.7
Con leucocitos > 6000	30	8	38	26.7	11.3
Total	40	17	57		

Con neutrófilos <3000	18	6	24	16.8	7.2
Con neutrófilos >3000	22	11	33	23.2	9.8
Total	40	17	57		

Sin infección oportunista	15	10	25	17.5	7.5
Con infección oportunista	25	7	32	22.5	9.5
Total	40	17	57		

Sin candidiasis oral o esofágica	23	15	38	26.7	11.3
Con candidiasis oral o esofágica	17	2	19	13.3	5.7
Total	40	17	57		

Sin infección bacteriana (bacter_dicotom)	24	8	32	22.5	9.5
Con infección bacteriana	16	9	25	17.5	7.5
Total	40	17	57		

Sin infección parasitaria (bacter_dicotom)	36	17	53	37.2	15.8
Con infección parasitaria	4	0	4	2.8	1.2
Total	40	17	57		

Sin infección del SNC	36	14	50	35.1	14.9
Con infección del SNC	4	3	7	4.9	2.1
Total	40	17	57		

Sin MAC	37	16	53	37.2	15.8
Con MAC	3	1	4	2.8	1.2
Total	40	17	57		

Sin M. tuberculosis	36	16	52	36.5	15.5
Con M. tuberculosis	4	1	5	3.5	1.5
Total	40	17	57		

Sin lesión renal aguda	36	16	52	36.5	15.5
Con lesión renal aguda	4	1	5	3.5	1.5
Total	40	17	57		

Sin sepsis	31	16	47	33.0	14.0
Con sepsis	9	1	10	7.0	3.0
Total	40	17	57		

Sin betalactámico	12	2	14	9.8	4.2
Con betalactámico	28	15	43	30.2	12.8
Total	40	17	57		

Sin neutropenia	24	16	40	28.1	11.9
Con neutropenia	16	1	17	11.9	5.1
Total	40	17	57		

Sin bictegravir	7	5	12	8.4	3.6
Con bictegravir	33	12	45	31.6	13.4
Total	40	17	57		

Sin dolutegravir	31	13	44	30.9	13.1
Con dolutegravir	9	4	13	9.1	3.9
Total	40	17	57		

Sin emtricitabina	2	1	3	2.1	0.9
Con emtricitabina	38	16	54	37.9	16.1
Total	40	17	57		

Sin enoxaparina	23	16	39	27.4	11.6
Con enoxaparina	17	1	18	12.6	5.4
Total	40	17	57		

Sin etambutol	34	15	49	34.4	14.6
Con etambutol	6	2	8	5.6	2.4
Total	40	17	57		

Sin fluoroquinolona	32	16	48	33.7	14.3
Con fluoroquinolona	8	1	9	6.3	2.7
Total	40	17	57		

Sin ganciclovir/ valganciclovir	35	16	51	35.8	15.2
Con ganciclovir/ valganciclovir	5	1	6	4.2	1.8
Total	40	17	57		

Sin heparina	33	16	49	34.4	14.6
Con heparina	7	1	8	5.6	2.4
Total	40	17	57		

Sin isoniazida	35	15	50	35.1	14.9
Con isoniazida	5	2	7	4.9	2.1
Total	40	17	57		

Sin linezolid	36	16	52	36.5	15.5
Con linezolid	4	1	5	3.5	1.5
Total	40	17	57		

Sin macrólidos	20	14	34	23.9	10.1
Con macrólidos	20	3	23	16.1	6.9
Total	40	17	57		

Sin prednisona	14	13	27	18.9	8.1
Con prednisona	26	4	30	21.1	8.9
Total	40	17	57		

Sin rifampicina	35	16	51	35.8	15.2
Con rifampicina	5	1	6	4.2	1.8
Total	40	17	57		

Sin tenofovir alafenamida	7	5	12	8.4	3.6
Con tenofovir alafenamida	33	12	45	31.6	13.4
Total	40	17	57		

Sin tenofovir disproxil	31	11	42	29.5	12.5
Con tenofovir disproxil	9	6	15	10.5	4.5
Total	40	17	57		

Sin vancomicina	37	16	53	37.2	15.8
-----------------	----	----	----	------	------

Con vancomicina	3	1	4	2.8	1.2
Total	40	17	57		

Sin tratamiento antirretroviral	39	4	43	30.2	12.8
Con tratamiento antirretroviral	1	13	14	9.8	4.2
Total	40	17	57		

IMC ≥ 18.5	32	16	48	33.7	14.3
IMC < 18.5	8	1	9	6.3	2.7
Total	40	17	57		

DHL < 300 UI/L	15	16	31	21.8	9.2
DHL ≥ 300 UI/L	25	1	26	18.2	7.8
Total	40	17	57		

16.4 Modelo de predicción de riesgo absoluto de neutropenia

Se muestra el modelo de predicción de riesgo absoluto de neutropenia, utilizando “robust” para que sea robusto a heterocedasticidad, ya que Poisson asume homocedasticidad:

-> Comando STATA: poisson casoneutropenia periodoexp neutrofling1500 ib2.etapclinvi_h_dicotom, exposure (pers_year_neutro) irr robust

```
Iteration 0: log pseudolikelihood = -33.852696
Iteration 1: log pseudolikelihood = -33.82295
Iteration 2: log pseudolikelihood = -33.822939
Iteration 3: log pseudolikelihood = -33.822939
```

```
Poisson regression              Number of obs   =          57
                               Wald chi2(3)      =          13.09
                               Prob > chi2          =          0.0044
                               Pseudo R2           =          0.0997
Log pseudolikelihood = -33.822939
```

casoneutropenia	IRR	Robust Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
periodoexp	3.465216	4.630298	0.93	0.352	.2525434	47.54716
neutrofling1500	1.911418	.7674002	1.61	0.107	.8701885	4.198536
1.etapclinvi_h_dicotom	2.64939	3.125885	0.83	0.409	.2623343	26.75696
_cons	.0001357	.000111	-10.89	0.000	.0000273	.0006745
ln(pers_year_neutro)	1	(exposure)				

16.5 Cálculo de Tasas de incidencia de citopenias

El denominador para el cálculo de la tasa de incidencia es el “tiempo-persona de observación” (años-persona). Para obtenerlo, se multiplicó el tiempo de seguimiento (años) por el número de personas seguidas. El tiempo de seguimiento se determinó de la siguiente manera: para los casos (de cada citopenia) es la fecha de detección de la citopenia menos la fecha de inicio del periodo, y para los no casos es la fecha de los últimos estudios de biometría hemática en el INER menos la fecha de inicio del periodo, se suman ambos periodos de tiempo (para casos y no casos de cada citopenia) y se obtienen los días de seguimiento para cada citopenia, finalmente para convertirlos en años, se dividieron entre 365 (Cuadro 18).

Cuadro 18. Datos para el cálculo de la Tasa de incidencia

	Tiempo de seguimiento				Tiempo-persona en grupo <u>expuesto</u> (años-persona)	Tiempo-persona en grupo <u>no expuesto</u> (años-persona)	Tiempo-persona en la cohorte (años-persona)
		Cohorte completa (N= 57)	Grupo expuesto (N= 40)	Grupo no expuesto (N= 17)			
Anemia	2069 días= 5.67 años				40*5.67= 226.8	17*5.67= 96.39	57*5.67= 323.19
	Mediana (días)	28	33	21			
	Máx (días)	111	111	88			
Neutropenia	1868 días= 5.12 años				204.8	87.04	291.84
	Mediana (días)	22	26.5	21			
	Máx (días)	111	111	94			
Trombocitopenia	2031 días= 5.56 años				222.4	94.52	316.92
	Mediana (días)	28	33	21			
	Máx (días)	111	111	88			

$$\text{Fórmula Tasa de incidencia (TI)} = \frac{\text{casos nuevos}}{\text{tiempo} - \text{persona observación}}$$

16.5.1 Anemia

- Tasa de incidencia **no expuestos** a TMP – SMX = $\frac{1}{96.39}(100) = 1.04$ casos por 100 personas – año
- Tasa de incidencia **expuestos** a TMP – SMX = $\frac{3}{226.8}(100) = 1.32$ casos por 100 personas – año

De acuerdo con la dosis de TMP-SMX en expuestos:

- *TI expuestos a TMP – SMX dosis terapéutica y posterior dosis profiláctica* = $\frac{2}{226.8}(100) = 0.88$ casos por 100 personas – año
- *TI expuestos a TMP – SMX dosis profiláctica* = $\frac{1}{226.8}(100) = 0.44$ casos por 100 personas – año

16.5.2 Neutropenia

- *Tasa de incidencia no expuestos a TMP – SMX* = $\frac{1}{87.04}(100) = 1.15$ casos por 100 personas – año
- *Tasa de incidencia expuestos a TMP – SMX* = $\frac{16}{204.8}(100) = 7.81$ casos por 100 personas – año

De acuerdo con la dosis de TMP-SMX en expuestos:

- *TI expuestos a TMP – SMX dosis terapéutica y posterior dosis profiláctica* = $\frac{10}{204.8}(100) = 4.88$ casos por 100 personas – año
- *TI expuestos a TMP – SMX dosis profiláctica* = $\frac{4}{204.8}(100) = 1.95$ casos por 100 personas – año
- *TI expuestos a TMP – SMX dosis terapéutica sin posterior dosis profiláctica* = $\frac{2}{204.8}(100) = 0.98$ casos por 100 personas – año

16.5.3 Trombocitopenia

- *Tasa de incidencia no expuestos a TMP – SMX* = $\frac{1}{94.52}(100) = 1.06$ casos por 100 personas – año
- *Tasa de incidencia expuestos a TMP – SMX* = $\frac{5}{222.4}(100) = 2.25$ casos por 100 personas – año

De acuerdo con la dosis de TMP-SMX en expuestos:

- *TI expuestos a TMP – SMX dosis terapéutica y posterior dosis profiláctica* = $\frac{2}{222.4}(100) = 0.90$ casos por 100 personas – año
- *TI expuestos a TMP – SMX dosis profiláctica* = $\frac{2}{222.4}(100) = 0.90$ casos por 100 personas – año

- *TI expuestos a TMP – SMX dosis terapéutica sin posterior dosis profiláctica* = $\frac{1}{222.4} (100) = 0.45$ casos por 100 personas – año

16.6 Cálculo de la Razón de Tasa de incidencia de citopenias

$$\text{Fórmula Razón de Tasa de incidencia (IRR)} = \frac{\text{Tasa de incidencia expuestos}}{\text{Tasa de incidencia no expuestos}}$$

16.6.1 Anemia

- *Razón de Tasa de incidencia (IRR) expuestos vs no expuestos* = $\frac{1.32}{1.04} = 1.27$

En STATA:

```
poisson casoanemia periodoexp, exposure (pers_year_anemia)irr robust
```

	IRR	Robust Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
periodoexp	1.275	1.437883	0.22	0.829	.1398192	11.62662
_cons	.000182	.0001781	-8.80	0.000	.0000267	.0012394
ln(pers_y~a)	1	(exposure)				

De acuerdo con la dosis de TMP-SMX en expuestos:

- *Razón de Tasa de incidencia (IRR) dosis terapéutica y posterior dosis profiláctica vs no expuesto* = $\frac{0.88}{1.04} = 0.85$
- *Razón de Tasa de incidencia (IRR) dosis profiláctica vs no expuesto* = $\frac{0.44}{1.04} = 0.42$

16.6.2 Neutropenia

- *Razón de Tasa de incidencia (IRR) expuestos vs no expuestos* = $\frac{7.81}{1.15} = 6.79$

En STATA:

```
. poisson casoneutropenia periodoexp, exposure (pers_year_neutro)irr robust
```

	IRR	Robust Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
periodoexp	6.8	6.786907	1.92	0.055	.9614934	48.09185
_cons	.0002016	.0001973	-8.69	0.000	.0000296	.0013726
ln(pers_yea~ro)	1	(exposure)				

- *Razón de Tasa de incidencia (IRR) dosis terapéutica y posterior dosis profiláctica vs no expuestos* = $\frac{4.88}{1.15} = 4.24$
- *Razón de Tasa de incidencia (IRR) dosis profiláctica vs no expuestos* = $\frac{1.95}{1.15} = 1.70$

- Razón de Tasa de incidencia (IRR) dosis terapéutica sin posterior dosis profiláctica vs no expuestos = $\frac{0.98}{1.15} = \mathbf{0.85}$

16.6.3 Trombocitopenia

- Razón de Tasa de incidencia (IRR) expuestos vs no expuestos = $\frac{2.25}{1.06} = \mathbf{2.12}$

En STATA:

```
. poisson casotrombocitopenia periodoexp, exposure (pers_year_trombo) irr robust
-----+-----
casotrombocitopenia |           Robust
                    |           IRR   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf. Interval]
-----+-----
      periodoexp |           2.125   2.265003     0.71   0.479     .2630735     17.16488
      _cons |           .0001856   .0001817    -8.78   0.000     .0000273     .0012639
ln(pers_year_tro~o) |           1 (exposure)
```

- Razón de Tasa de incidencia (IRR) dosis terapéutica y posterior dosis profiláctica vs no expuestos = $\frac{0.90}{1.06} = \mathbf{0.85}$
- Razón de Tasa de incidencia (IRR) dosis profiláctica vs no expuestos = $\frac{0.90}{1.06} = \mathbf{0.85}$
- Razón de Tasa de incidencia (IRR) dosis terapéutica sin posterior dosis profiláctica vs no expuestos = $\frac{0.45}{1.06} = \mathbf{0.42}$

16.7 Cálculo de medidas de impacto de neutropenia asociada a TMP/SMX

- Riesgo Atribuible (RA) = Diferencia de tasas = $TI_{expuestos} - TI_{no\ expuestos} = 7.81 - 1.15 = 6.66$ por 100 personas – año.
- Número necesario para dañar (NNH) = $\frac{1}{RA} = \frac{1}{0.0666} = 15$ pacientes por año.
- Proporción atribuible en expuestos = $\frac{TI_{expuestos} - TI_{no\ expuestos}}{TI_{expuestos}} * 100 = \frac{7.81 - 1.15}{7.81} * 100 = 85\%$