



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica  
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario  
Rosario - Santa Fe - República Argentina

## Seminario Central - Caso n° 207

22 de abril de 2010

## Hombre de 39 años, con infección por HIV, con debilidad generalizada, disnea y palpitaciones

Presenta: **Dra. Micaela Villarruel**  
Discute: **Dr. Maximiliano Sicer**  
Coordina: **Prof. Dr. Alcides Greca**  
Editan: **Dr. Ramón Ferro y Dr. Roberto Parodi**

### Presentación del caso clínico

#### Enfermedad Actual:

Comienza 15 días previos al ingreso con debilidad generalizada que progresa a lo largo del día. Del mismo tiempo de evolución refiere disnea a moderados esfuerzos acompañada de palpitaciones. Por dicho cuadro consulta a la guardia de nuestro hospital.

#### Antecedentes Personales:

- HIV positivo diagnosticado hace 18 años, en tratamiento antirretroviral desde el año 2007 con atazanavir, zidovudina y lamivudina
- Recuento de linfocitos CD4 (enero 2009): 328/mm<sup>3</sup>
- Carga viral (febrero 2009): 170.000 copias
- Serología positiva para virus hepatitis B, para el cual refiere haber realizado tratamiento
- Serología positiva para virus hepatitis C (genotipo 1B)
- Ex adicto a drogas por vía parenteral
- Infarto agudo de miocardio con colocación de un stent en el año 2007
- Internación en el año 2007 por síndrome anémico, durante la cual requirió transfusiones
- Trombosis venosa profunda del miembro inferior izquierdo en el año 2007
- Fumador de 30 cigarrillo/día desde los 14 años
- Etilista de 80gr/día
- Medicación: aspirina 250mg/día, atenolol 100mg/día

#### Examen Físico:

- Paciente vigil, orientado en tiempo, espacio y persona, adelgazado, palidez generalizada
- Signos vitales: PA 90/50 mmHg, FC 62 lpm, FR 16 cpm, T 36°C
- Cabeza y cuello: Normocéfalo. Conjuntivas pálidas, escleras blancas, mucosas húmedas. Pupilas

isocóricas, reactivas. No se palpan adenopatías ni tiroides. Ingurgitación yugular 2/6 con colapso parcial.

- Aparato respiratorio: Respiración costoabdominal, sin tiraje ni reclutamiento. Murmullo vesicular conservado en ambos campos pulmonares, sin ruidos agregados.
- Aparato cardiovascular: Ruidos normofonéticos, se ausculta soplo 2/6 polifocal, sistólico, sin R3 ni R4.
- Abdomen: Plano, ruidos hidroaéreos conservados, blando, depresible, indoloro, sin visceromegalias. Traube libre. Timpanismo conservado.
- Neurológico: Funciones superiores conservadas. Sin foco motor ni sensitivo. Sin signos meníngeos. Reflejos osteotendinosos simétricos. Marcha y equilibrio conservados. Respuesta plantar flexora bilateral.
- Miembros: Tono, trefismo, temperatura y pulsos conservados. No palpo edemas ni adenopatías.
- Genitales: Testículos en bolsa, escroto sin lesiones. Pene sin lesiones ni secreciones.

#### Exámenes complementarios:

##### Laboratorio:

	Ingreso	Día 1	Día 2
Hemoglobina (g/dL)	6,2	5,6	7,8
Hematocrito (%)	18	16,9	23
Glóbulos Blancos/mm <sup>3</sup>	3400	2410	2370
Plaquetas/mm <sup>3</sup>	277.000	164.000	199.000
VES (mm 1° hora)	135		
Glicemia (mg/dL)	82	100	112
Uremia (mg/dL)	20	32	27
Creatininemia (mg/dL)	1,07	0,9	0,75
Natremia (mEq/L)	132	135	137
Kaliemia (mEq/L)	4,3	4,2	3,7
Bilirrubinemia total (mg/dL)	1,6	1,9	1,08
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	1,58	1,5	
ASAT (U/L)	50		
ALAT (U/L)	78		
Fosfatasa alcalina (U/L)	247		
GGT(U/L)	29		
Albuminemia (g/dL)	3,9		
LDH (U/L)	500	267	302
Amilasaemia (U/L)	83		
Colinesterasa (U/L)	5561		
Reticulocitos		0,1	

**Orina completa:** límpida, densidad 1015, pH 6, leucocitos abundantes, piocitos escasos.

**Frotis de sangre periférica (día 1)**

- **Hematocrito:** 16% con macrocitosis++, microcitosis+
- **Glóbulos Blancos:** 2000/mm<sup>3</sup> con 64% de neutrófilos, 20% de linfocitos y 10% de monolitos
- **Plaquetas:** 180.000/mm<sup>3</sup>

**Frotis de sangre periférica (día 2)**

- **Hematocrito:** 25% con macrocitosis++, microcitosis+
- **Glóbulos Blancos:** 2000/mm<sup>3</sup> con 30% de neutrófilos, 48% de linfocitos, 10% de eosinófilos y 12% de monocitos.
- **Plaquetas:** 480.000/mm<sup>3</sup>

**Test de Coombs directo (al ingreso):** Positivo

**Test de Coombs directo (día 1):** Positivo débil

**Radiografía de tórax de frente al ingreso (Ver imagen 1):** Índice cardiotorácico conservado. Sin lesiones pleuroparenquimatosas.

**Electrocardiograma:** Ritmo sinusal; FC: 60 lpm; AQRS:45°; onda P 0,08"; intervalo PR: 0,16 segundos; QRS 0,08..

**Ecografía abdominal:** Hígado, bazo, vía biliar y páncreas sin alteraciones.

**Evolución:**

Ingresa a sala general para estudio de síndrome anémico.

Se transfunden en total 2 unidades de glóbulos rojos.

Es evaluado pro servicio de hematología. Inicia tratamiento con ácido fólico 10mg/día.

Es evaluado por servicio de infectología, quienes deciden suspender zidovudina y comenzar con tenofovir.

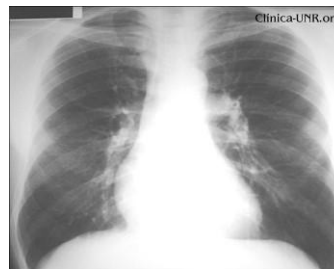
Permanece normotenso y afebril, asintomático.

**Pendiente:**

- Dosaje de vitamina B12 y de haptoglobina
- Punción biopsia médula ósea
- Videoendoscopia digestiva alta

**Imágenes**

Índice cardiotorácico conservado. Sin lesiones pleuroparenquimatosas.



**Discusión del caso clínico**

Se discute el caso de un hombre de 39 años con diagnóstico de HIV en tratamiento con zidovudina, atazanavir y lamivudina, hepatitis B, ex adicto a drogas endovenosas, tabaquista y etilista, con antecedente de IAM e internación hace 2 años por síndrome anémico, que es internado por cuadro de disnea, palpitaciones y astenia, constatándose en el laboratorio anemia y leucopenia. Por lo que tomaré como dato guía a la bicitopenia.

La bicitopenia puede estar asociada a múltiples entidades que produzcan disminución de las series celulares hematológicas, ya sea por afección medular central o periférica. Teniendo en cuenta el cuadro del paciente, el eje de mi discusión se basará principalmente en descartar causas infecciosas, efectos adversos hematológicos asociados al tratamiento antirretroviral, causas carenciales, y neoplasias principalmente hematológicas.

Analizando el laboratorio del ingreso, se constata anemia severa con macrocitosis, leve aumento de la bilirrubina indirecta y LDH, con Test de Coombs directo positivo, por lo que se presentan 2 interrogantes. El primer interrogante es acerca de la indicación de transfusión, la cual debe ser evaluada ante todo paciente anémico. Si bien existen guías que se basan principalmente en valores de hemoglobina y en el grado de hemorragia, la indicación debe estar determinada fundamentalmente por la condición clínica del paciente, y no debe basarse en valores absolutos de laboratorio. En este caso nos encontramos frente a una anemia severa, sintomática, en un paciente con antecedentes cardiovasculares, por lo que la indicación de transfusión de glóbulos rojos es indiscutible.

El segundo interrogante es si nos encontramos frente a una anemia hemolítica autoinmune, lo que determinaría la administración concomitante de corticoides. El paciente presenta un Test de Coombs directo positivo. Este es un método que detecta anticuerpos en la superficie de glóbulos rojos, cuya utilidad clínica radica en el diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune. Sin embargo, en un porcentaje variable de casos, puede presentarse positivo sin evidencias de hemólisis. Esto sucede hasta en un 40% de los pacientes HIV. La incidencia es aún mayor ante

transfusiones previas como en este caso, u otros cuadros como enfermedades autoinmunes, mononucleosis infecciosa, tratamiento con inmunoglobulinas, tumores hematológicos y antecedente de trasplante. Por lo tanto, para darle jerarquía a este test, debe constatarse evidencia de hemólisis. La misma suele manifestarse en el laboratorio con aumento de LDH, bilirrubina indirecta y reticulocitos, disminución de haptoglobina, y hallazgo de esferocitos en el frotis de sangre periférica. Según distintos reportes, la combinación de LDH aumentada y haptoglobina disminuida ofrece una especificidad del 90% para diagnóstico de hemolisis. Sin embargo, la anemia hemolítica autoinmune no siempre presenta los típicos hallazgos, cursando en un 35% de casos con reticulocitos bajos, la haptoglobina puede estar dentro de los valores normales debido a que se trata de un reactante de fase aguda, y en los casos severos pueden estar ausentes los esferocitos en el frotis, haciendo difícil el diagnóstico.

En el caso de nuestro paciente, teniendo en cuenta que la macrocitosis puede ser explicada como secundaria al tratamiento con zidovudina, el leve aumento de la LDH y bilirrubina en relación a la magnitud de la anemia, la ausencia de esplenomegalia frente a una posible anemia de larga data, y la posibilidad de Test de Coombs directo positivo sin cuadro hemolítico, considero alejado el diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune. Por lo tanto, considero correcta la decisión de haber transfundido al paciente sin iniciar corticoterapia. Además, desconocemos el perfil serológico actual de la infección por VHB, siendo otro factor para evitar el uso de corticoides.

Los bajos reticulocitos obtenidos en el transcurso de la internación, en el contexto de la bicitopenia, nos indican un trastorno hipoproliferativo a nivel medular. En cuanto a la macrocitosis, esta puede deberse a múltiples causas, como alteración en la síntesis de ADN por déficit vitamínicos (anemia megaloblástica) o secundario a drogas, aumento de formas inmaduras (reticulocitosis), alteraciones primarias de la médula ósea como los síndromes mielodisplásicos, alteraciones lipídicas secundarias al hipotiroidismo, hepatopatía crónica o displipemias, o por mecanismos desconocidos, por el etilismo o en el mieloma múltiple. La zidovudina es un nucleósido análogo que interfiere en la síntesis de ADN a nivel mitocondrial. Con respecto a los efectos hematológicos, en más del 80% de los casos se observa macrocitosis a las 2 semanas de comenzado el tratamiento. Esta incidencia ha motivado que muchos autores propongan a la macrocitosis como un indicador de adherencia al tratamiento antirretroviral. Sin embargo, según distintos reportes, el 1 a 10 % de los pacientes presentará anemia y leucopenia. El primer marcador de toxicidad a nivel medular lo constituye el descenso de reticulocitos. Se observó que el uso concomitante de vitamina B12 y ácido fólico no ofrece una protección hematológica. Frente a este cuadro, se recomienda la suspensión de este fármaco, pudiendo ser sustituido

por tenofovir. El uso de factor estimulante de colonias granulocíticas en caso de neutropenia persistente es discutido, ya que no contamos con estudios randomizados bien diseñados que lo avalen.

También debemos evaluar la posibilidad de causas carenciales, principalmente de anemia megaloblástica. Esta presenta mayor incidencia en pacientes HIV. Se ha descrito que un 20 % de pacientes en fase SIDA presentan déficit de vitamina B12, siendo vinculado el propio virus como responsable de malabsorción a nivel del íleon distal. Además, presentan mayor déficit de ácido fólico. Esta entidad debe sospecharse ante la presencia de neutrófilos hipersegmentados en el frotis de sangre periférica, pancitopenia y signos neurológicos sin causa evidente. El diagnóstico se realiza a partir del dosaje de estas vitaminas en sangre. Se recomienda tomar la muestra al ingreso hospitalario, ya que los valores pueden ser modificados por transfusiones o ingesta de alimento. En caso de duda, pueden dosarse metabolitos intermedios, como la homocisteína y el metilmalonato. El tratamiento consiste en la reposición vitamínica. La vitamina B12 puede administrarse por la clásica vía intramuscular, y también por vía oral a altas dosis, que ha mostrado eficacia similar, incluso en la anemia perniciosa. El ácido fólico se administra 1-5 mg/día vía oral. Cabe destacar, que no debe indicarse ácido fólico como monoterapia, sin antes haber descartado el déficit de vitamina B12, ya que de existir este déficit, empeoraríamos o provocaríamos los síntomas neurológicos.

Respecto a las causas infecciosas, debemos considerar a las micobacterias, hongos y virus. Recordemos que nos encontramos en área endémica de tuberculosis e histoplasmosis. Estas infecciones presentan mayor incidencia de manifestaciones extrapulmonares en pacientes inmunodeprimidos. Si bien nuestro paciente no refiere registros febriles ni síntomas constitucionales, deberíamos descartar estas entidades estudiando la médula ósea. En cuanto a las causas virales, el propio HIV puede causar afección medular, principalmente cuando el paciente presenta menos de 200 CD4 y carga viral mayor de 50000 copias. El citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein Barr (VEB) y virus de hepatitis B (VHB) y C (VHC) también pueden producir este cuadro. Si bien no conocemos el perfil serológico de la infección por VHB, el paciente no presenta signos al laboratorio de actividad viral. Otro agente a descartar es el parvovirus B19. Este es un virus ADN simple de transmisión respiratoria, hematogena y vertical. Se encuentra ampliamente distribuido, el 70% de los adultos presenta serología frente al mismo. El cuadro clínico está determinado por la edad, el estado hematológico y el estado inmunológico del paciente, pudiendo presentar 4 síndromes: hidropsia fetal, eritema infeccioso, artropatía y trastornos hematológicos. Los trastornos hematológicos incluyen 2 entidades: crisis aplásica transitoria y anemia crónica arregenerativa. La primera se manifiesta en pacientes inmunocompetentes

con anemia de base, que requiere alta tasa de eritropoyesis, generalmente anemia hemolítica. Al producirse la infección viral, cae la producción de reticulocitos con la consecuente caída del hematocrito. El diagnóstico se realiza con la determinación de Ig. M antiviral, que es la que producirá el mejoramiento del cuadro dándole el carácter de transitorio. La anemia crónica arregenerativa se produce en pacientes inmunodeprimidos, acompañada de neutropenia en un 40% de casos. Estos pacientes no tienen la posibilidad de sintetizar los anticuerpos necesarios, favoreciendo la cronicidad de la infección. El diagnóstico se realiza por métodos directos como la PCR viral. No se han desarrollado antivirales efectivos, por lo que el tratamiento consiste en la administración de inmunoglobulina endovenosa.

Por último, debemos considerar la posibilidad de procesos neoplásicos a nivel medular. No sólo debemos pensar en procesos que cursen con macrocitosis como los síndromes mielodisplásicos y el mieloma múltiple, ya que la alteración morfológica de los glóbulos rojos puede ser explicada por el uso de zidovudina. Por lo que, teniendo en cuenta la incidencia, debemos descartar en primer lugar procesos linfoproliferativos, que también requerirían de una biopsia de médula ósea.

Como conclusión, considero que nos encontramos frente a un paciente HIV con bicitopenia, causada por afección a nivel medular. Luego de haber evaluado las posibles etiologías, destacando los antecedentes cardiovasculares del paciente y la posibilidad de tratarse de un cuadro multifactorial, considero necesario el tratamiento de todas las causas reversibles y el control estricto hematológico. Sugiero como conducta la suspensión de la zidovudina, la búsqueda de causas infecciosas mediante PCR para parvovirus B19, serología VHB, VHC, CMV y VEB, determinación de carga viral de HIV y niveles de CD4, y descartar afección medular por histoplasmosis o TBC. Sugiero además el dosaje de vitamina B12 y ácido fólico, y de no poder realizarse, comenzar tratamiento empírico con ambas vitaminas. Evaluar además, causas neoplásicas mediante un proteinograma por electroforesis y biopsia de médula ósea.

#### Bibliografía

1. Murphy, MF, Wallington, TB, Kelsey, P, et al. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. *Br J Haematol* 2001; 113:24.
2. Zarandona, J; Yazer, M. "The role of the Coombs test in evaluating hemolysis in adults". *CMAJ*.2006; 174(3): 305-307.
3. Snower, DP, Weil, SC. Changing etiology of macrocytosis. zidovudine as a frequent causative factor. *Am J Clin Pathol* 1993; 99:57
4. Burkes, RL, Cohen, H, Kramer, M, et al. Low serum cobalamin levels occur frequently in the acquired immune deficiency syndrome and related disorders. *Eur J Haematol* 1987; 38:141.
5. Young, NS, Brown, KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med* 2004; 350:586.

6. Cassinotti, P, Burtonboy, G, Fopp, M, Siegl, G. Evidence for persistence of human parvovirus B19 DNA in bone marrow. *J Med Virol* 1997; 53:229