



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° 234**

9 de diciembre de 2010

**Mujer de 47 años con infección por HIV y síndrome febril prolongado**

Presenta: Dr. Martín Chiaraviglio

Discute: Dr. Rodolfo Navarrete

Coordina: Prof. Dr. Alcides Greca

Editan: Dr. Diego Bértola, Dr. Ramón Ferro y Dr. Roberto Parodi

**Presentación del caso clínico****Enfermedad actual:**

Comienza aproximadamente **5 meses** (3 meses antes de su primera internación) con hiporexia, pérdida de peso y fiebre intermitente por la que se automedicaba con antitérmicos. El cuadro evoluciona con intensificación de la sintomatología por lo que consulta a un médico. Refiere realización de estudios complementarios: un laboratorio de rutina sin hallazgos relevantes y una ecografía abdominal que sólo informaba litiasis vesicular. Fue medicada con ciprofloxacina por sospecha de infección urinaria, sin resolución de la sintomatología.

La fiebre persistió, con registros diarios y una pérdida de peso no cuantificada pero significativa, agregando además dolor abdominal a predominio de hipocondrio derecho, continuo, sordo y persistente. Fue reevaluada por su médico, quien solicitó una TAC de abdomen que informó: vesícula biliar de paredes engrosadas con imágenes de litiasis vesicular e imagen de densidad líquida y heterogénea en topografía de anexo izquierdo.

Hace **2 meses**, por agravamiento de su cuadro (al que agregó astenia severa e incapacitante), consultó en otra institución donde se decidió su internación. Se constató palidez, mal estado general y hepatomegalia dolorosa. Una ecografía abdomino-pelviana reveló una vesícula biliar de paredes engrosadas, hepatomegalia y masa ocupante de espacio (MOE) anexial izquierda, con mamelón sólido irregular (de 5,2 x 5,9 cm). Se realizó TAC abdomino-pelviana que informó la presencia de hepatomegalia con múltiples imágenes redondeadas, hipodensas con refuerzo periférico, y MOE anexial de contenido heterogéneo.

Con el diagnóstico presuntivo de MOE anexial y compromiso secundario hepático se efectuó laparotomía exploradora y resección de la masa anexial, con toma de biopsia hepática. En el primer día de posoperatorio presentó síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, con infiltrados pulmonares e hipoxemia. Persistió con dolor abdominal, se constató

aumento de la hepatomegalia y pancitopenia. Una nueva ecografía abdominal permitió visualizar múltiples imágenes hipocogénicas hepáticas de 15 a 30 mm.

Se recibió informe de laboratorio con serología positiva para HIV.

Se realizó punción biopsia de médula ósea que informó: médula ósea panhipercelular con discretos cambios megaloblásticos, destacándose megacariocitos en número significativo y de variado tamaño, con tendencia a agruparse, y ocasionales focos linfocíticos maduros.

Se recibió el informe anatomopatológico de la masa anexial que informó estructuras foliculares sin signos de malignidad.

El informe anatomopatológico de biopsia hepática informó: arquitectura parcialmente alterada, destacándose la presencia de esparcidos focos nodulares de proliferación fibrovascular angiomatoide con estroma hipocelular, laxo y hemorragia reciente con zonas de cavitación; se observó además marcada esteatosis. Se efectuó coloración de Warthin-Starry, con la que se evidencia la presencia de microorganismos correspondientes a *Bartonella*.

Debido a esos hallazgos comenzó tratamiento para *Bartonella* con doxiciclina 100 mg cada 12 horas VO, y tratamiento empírico para neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (por hipoxemia e infiltrados pulmonares). La paciente evolucionó en forma favorable con disminución de la fiebre, el dolor abdominal y la hepatomegalia. Se otorgó alta hospitalaria, para continuar tratamiento ambulatorio.

Comenzó el tratamiento antirretroviral hace **un mes**. Refiere de ese tiempo de evolución un registro febril diario.

Hace **15 días**, debido a la persistencia y empeoramiento de la fiebre (registros más frecuentes) y a síndrome anémico severo se decidió la reinternación. Se realizó TAC tóraco-abdominal, que evidenció persistencia de la hepatomegalia con resolución de las imágenes hipodensas. En el

Tabla 1: Laboratorio

	60 días previos (1ra intern.)	55 días previos (1ra intern.)	50 días previos (1ra intern.)	45 días previos (alta)	15 días previos (2da intern)	Ingreso nuestro hospital	Día 1 nuestro hospital
Hematocrito (%)	24	17	27	23	24	20	20
Hemoglobina (g/dL)	8,2	5,9	8,3	7,1	7,9	6,6	6,3
Leucocitos (cel/mm <sup>3</sup> )	4.310	4.140		16.100	2.890	1.200	1.740
Fórmula relativa (%)						80 % neut	
Plaquetas (cel/mm <sup>3</sup> )	116.000	22.000	23.000	150.000		88.000	88.000
VES (mm/1 hora)	85					50	
Glicemia (mg/dL)	86	145	127	96	84	87	96
Uremia (mg/dL)	22	35	29	28	32	29	34
Creatinina (mg/dL)						0,3	0,4
Natremia (mEq/L)	141	139			133	127	133
Kalemia (mEq/L)	3,8	4,2			3,28	3,3	3,3
Calcemia (mg/dL)						8,3	
Fosfatemia (mg/dL)						3,4	
ASAT (UI/L)	91	19	76			78	
ALAT (UI/L)	28	15	22			82	
FAL (UI/L)	1.296	1.024	932	1.859	1.985	1.817	
GGT (UI/L)	355	347			549	999	
Bilirrubina (mg/dL)	0,4					0,4	
Albúmina (g/dL)						2,9	
TP (seg)						14	
KPTT (seg)						29	
LDH (UI/L)						676	

laboratorio presentó pancitopenia y elevación de los valores de fosfatasa alcalina (FAL), por lo que se realizó aspirado de médula ósea, que fue remitida para cultivo de Bartonella, BAAR, hongos y gérmenes comunes, con resultado negativo hasta la fecha.

Es derivada a nuestro hospital para estudio, diagnóstico y tratamiento.

#### Antecedentes personales:

- Gestas 4, partos 4.
- Síndrome febril en estudio, desde hace 5 meses aproximadamente (ver enfermedad actual)
- Infección por HIV, diagnosticada hace 2 meses. En tratamiento con lamivudina, zidovudina y nevirapina desde hace un mes. Pendiente resultado de subpoblaciones linfocitarias y carga viral.
- Laboratorios previos con anexados en tabla correspondiente.
- Cultivos previos negativos hasta la fecha.

#### Examen Físico:

Paciente vigil, orientada en tiempo, espacio y persona. Impresiona enferma, adelgazada.

Signos vitales: PA: 105/60 mmHg, FC: 120 lpm, FR: 18 rpm, T: 37,5 °C.

Cabeza y cuello: conjuntivas pálidas, escleras blancas. Pupilas isocóricas reactivas. Movimientos oculares externos completos. No se palpan adenopatías cervicales ni supraclaviculares.

Aparato cardiovascular: no se observan ni se palpan latidos patológicos. Ruidos normofonéticos, sin soplos, R3 ni R4.

Ap. respiratorio: respiración costo abdominal, sin tiraje ni reclutamiento. Murmullo vesicular conservado, rales crepitantes bibasales con sibilancias al final de la inspiración en ambos vértices pulmonares.

Abdomen: cicatriz mediana infraumbilical, sin signos de infección. Ruidos hidroaéreos conservados. Blando, depresible, indoloro, no palpo visceromegalias. Traube libre, timpanismo conservado.

Miembros: tono, trofismo, pulsos y temperatura conservados. Sin edemas ni adenopatías.

Neurológico: funciones superiores conservadas. Lenguaje coherente. Nomina, repite. Sensibilidad, motilidad activa y pares craneales conservados. Signos meníngeos negativos. Reflejos osteotendinosos simétricos. Marcha, coordinación y equilibrio conservados. Respuesta plantar flexora bilateral. Resto del examen físico normal.

#### Exámenes complementarios:

##### Laboratorio:

Ver tabla 1

**Orina completa:** amarillo turbio, pH 6, densidad 1020. Proteínas: 0,3 g/L. Sedimento sin particularidades.

**Electrocardiograma:** ritmo sinusal, FC 100 lpm, eje 45°, onda p 0,08", QRS 0,08". ST isoelectrico, sin alteraciones de la onda T.

**Radiografía de tórax de frente (imagen 1):** sin alteraciones del marco óseo, índice cardiotorácico

conservado, sin alteraciones pleuro-parenquimatosas. Fondos de sacos libres.

**Radiografía de tórax de perfil (imagen 2):** espacios retrocardíaco y retroesternal respetados. Fondo de saco costo frénico posterior libre.

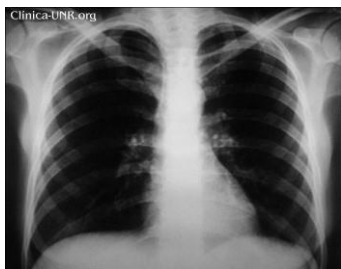
**Ecografía abdominal:** nódulo hipoecoico de 12 mm, que no presenta flujo al doppler.

**Evolución:** al ingreso se toman hemocultivos para gérmenes comunes, hongos y BAAR, urocultivo. Se comienza tratamiento con claritromicina y etambutol cubriendo posible infección diseminada por micobacterias atípicas.

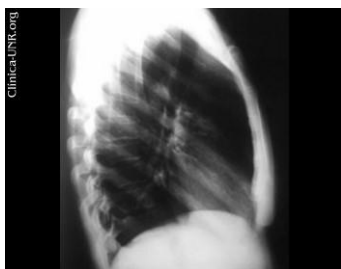
#### Estudios pendientes:

- Serología para VHB, VHC y VDRL.
- Resultado de hemocultivos y urocultivo.
- VCM, reticulocitos, sideremia, TIBG, porcentaje de saturación de transferrina, ferritina.
- Frotis de sangre periférica.
- Biopsia y cultivo de médula ósea.

## Imágenes



**Radiografía de tórax de frente:** sin alteraciones del marco óseo, índice cardiotorácico conservado, sin alteraciones pleuro-parenquimatosas. Fondos de sacos libres.



**Radiografía de tórax de perfil:** espacios retrocardíaco y retroesternal respetados. Seno costofrénico posterior libre.

## Discusión del caso clínico

Estamos frente a una paciente con diagnóstico reciente de infección por HIV, con CD4: 100 cels/mm<sup>3</sup> y tratamiento antirretroviral. Como antecedente inmediato: cursó una primera internación por cuadro de hepatomegalia, dolor

abdominal, pancitopenia y fiebre prolongada, con diagnóstico de peliosis hepática secundaria a infección por *Bartonella henselae*, para la cual recibió tratamiento con doxiciclina 100 mg cada 12 horas. Posteriormente se evidenció una leve mejoría de su cuadro clínico, permaneciendo afebril por un lapso de 10 días. Luego de ese lapso de tiempo, comenzó nuevamente con registros febriles y empeoró su cuadro hematológico (pancitopenia). Se realizó una nueva TAC que informó hepatomegalia pero sin las lesiones hipodensas antes mencionadas. Por dicho cuadro comenzó tratamiento en forma empírica para micobacterias atípicas y es derivada a nuestro hospital.

Del análisis del caso surgen varios interrogantes a considerar:

- ¿Podría la infección por *Bartonella henselae* ser la causa de la persistencia de la fiebre?
- ¿Fue correcto comenzar tratamiento empírico para micobacterias atípicas?
- ¿Qué otra/s entidades pueden ser las causantes de la fiebre prolongada?
- ¿Sería conveniente comenzar algún otro tratamiento empírico?

### Infección por *Bartonella Henselae*.

Se han descrito 19 especies distintas de *Bartonella*, pero las que infectan al ser humano son sólo dos variedades: *henselae* y *quintana*; la primera transmitida por el arañazo de gato y la segunda presente en el piojo humano.<sup>1,2</sup> En pacientes con infección por HIV, la infección por *Bartonella* tiene un curso crónico que dura meses, se asocia generalmente con la presencia de recuento de CD4 < 100 cels/mm<sup>3</sup>.

Las formas de presentación típicamente son tres: *angiomatosis bacilar*, *peliosis hepática* y *bacteriemia-endocarditis*. La **angiomatosis bacilar** es la forma de presentación más frecuente y se caracteriza por presentar lesiones vasculares únicas (pequeñas pápulas rojo-violáceas que luego se hacen nodulares), principalmente en piel, pero puede afectar otros sitios como el cerebro, ganglios linfáticos e incluso hueso, predisponiendo a osteomielitis.<sup>2,3</sup> La **peliosis hepática** se caracteriza por presentar espacios quísticos distribuidos en todo el parénquima hepático, con contenido sanguíneo y material granular púrpura. El cuadro clínico típico de presentación consiste en dolor abdominal, náuseas, vómitos, trombocitopenia, anemia, fiebre prolongada y hepatomegalia; en algunos casos la ruptura de estos quistes puede predisponer a shock hipovolémico.<sup>4, 5</sup> La **endocarditis por *Bartonella*** es un cuadro poco frecuente que forma parte del 3% de las endocarditis infecciosas. Típicamente, éstas se describen dentro de las endocarditis con hemocultivos negativos. El cuadro de presentación no se diferencia de las otras etiologías infecciosas. Afecta principalmente a la válvula aórtica y el diagnóstico, en la mayoría de los casos, es por biopsia de la vegetación.<sup>6,7</sup> Recordemos que la paciente del caso en discusión, con diagnóstico previo de peliosis hepática, presentaba los síntomas y signos típicos de ésta: hepatomegalia dolorosa, con lesiones quísticas múltiples que no respetaban un sector, fiebre prolongada y pancitopenia severa. Jane E. Koehler y colaboradores publicaron en el año 2003 un trabajo

prospectivo que incluyó 338 pacientes HIV con fiebre de origen desconocido, de los cuales 66 pacientes (17%) tuvieron diagnóstico de infección por *Bartonella*. Los métodos utilizados para el diagnóstico fueron: cultivos, PCR e inmunofluorescencia, siendo este último el más sensible y específico. La media de pacientes se hallaba en fase SIDA, presentando en promedio recuento de CD4: 35 cels/mm<sup>3</sup>. Las características clínicas fueron: fosfatasa alcalina aumentada, lesiones compatibles con angiomas bacilar (50% de los pacientes) y arañazo de gato 6 meses previos. Un dato llamativo fue que el 56% de los pacientes con infección confirmada por *Bartonella* presentaban otra causa infecciosa oculta.<sup>8</sup> En cuanto al tratamiento en caso de infección por *Bartonella*, las diferentes guías coinciden que para angiomas bacilar y peliosis hepática, son de elección eritromicina o doxiciclina. Aunque algunos autores están a favor del uso de doxiciclina en primera instancia, ya que los pacientes en tratamiento con eritromicina tienen menor adhesión por intolerancia gástrica. Las dosis de eritromicina recomendada es 500 mg 3 veces por día, y de doxiciclina 100 mg 2 veces por día, con una duración total del tratamiento de 3 meses para la angiomas bacilar y 4 meses para peliosis hepática (Nivel de evidencia IIA).<sup>9, 10</sup> Con respecto al tratamiento de la bacteriemia y/o endocarditis, las drogas de primera línea siguen siendo doxiciclina y eritromicina, con el agregado de gentamicina IV durante los primeros 14 días, la cual ha demostrado tener un efecto superior en acortar el tiempo de bacteriemia (Nivel de evidencia IIB).<sup>9, 10</sup> El centro de control y prevención de las enfermedades recomienda la prevención de la exposición en aquellos pacientes que presentan recuento de CD4 < 100 cels/mm<sup>3</sup>, en los cuales se desaconseja tener gatos como mascotas, y en el caso de adquirir uno, que el mismo tenga más de un año y los controles de sanidad requeridos.<sup>10</sup>

No está recomendada la prevención de la enfermedad debido a la baja incidencia y a la incorporación de efectos adversos producidos por la medicación.<sup>10</sup>

Por lo antedicho y respondiendo al primer interrogante, considero que es poco probable que la infección por *Bartonella* sea la causa de la persistencia de la fiebre, debido a la evolución favorable de la paciente (desaparición de la fiebre y resolución de las lesiones hepáticas), luego del tratamiento instaurado de forma correcta. Sin embargo, no se puede descartar la presencia de un cuadro de endocarditis, no sólo por *Bartonella*, sino por otros gérmenes que cursan con cultivos negativos. Por lo tanto sería necesario realizar un ecocardiograma transesofágico, así como debería insistirse en la búsqueda de otra causa del actual cuadro de fiebre prolongado

#### Micobacterias atípicas.

Dentro del grupo de las micobacterias atípicas se encuentran un gran número de especies, siendo *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI) el grupo que principalmente afecta al ser humano.<sup>11,12,13</sup> La forma de

transmisión es por inhalación o ingestión y a diferencia de otras infecciones crónicas oportunistas en HIV no se produce una reactivación si no que la infección se produce por reciente adquisición.<sup>11,12</sup> En la literatura mundial se habla de una incidencia global del 20 % en pacientes en fase SIDA con recuento de CD4 < 100 cels/mm<sup>3</sup>, y en aquellos pacientes que realizan profilaxis la incidencia es de 2/100.000 habitantes. La mayoría de pacientes presentaban un nivel de CD4 < 50 cels/mm<sup>3</sup>.<sup>10</sup> Se estima que su incidencia es mayor en aquellos lugares donde la tasa de infección por *M. tuberculosis* (TBC) es baja. Por ello se habla que la incidencia de MAI es inversamente proporcional a la de *M. tuberculosis*. Posiblemente esta relación tenga que ver el hecho que en aquellas poblaciones, como en nuestro país, donde la prevalencia de TBC es alta, la infección MAI no es buscada exhaustivamente.<sup>10,14</sup> En nuestro país se han realizado varios trabajos para mostrar la prevalencia de MAI. Los datos son muy contundentes y muestran que la prevalencia oscila entre un 3 a 5 %. En un trabajo local, realizado en nuestro hospital, que incluyó 38 pacientes con infección por HIV y fiebre de origen desconocido, no se detectó ningún caso.<sup>15,16,17</sup> Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad son muy variables e inespecíficas, como fiebre prolongada, tos, pérdida de peso, dolor abdominal, anemia, fosfatasa alcalina elevada, hepatomegalia, esplenomegalia y diarrea.<sup>18,19,20,21</sup> Los Dres. Corti y Palmero del Hospital Muñiz, realizaron una extensa revisión sobre MAI en pacientes HIV, de la cual he rescatado algunos datos. Uno de los puntos claves es tratar de diferenciar infección por TBC versus MAI y tienen en cuenta algunas variables para su diferenciación, como son: diagnóstico previo de SIDA, recuento total de CD4, síntomas respiratorios, radiografía de tórax, cultivos de esputo, enfermedad diseminada, bacteriemia y cultivos de sangre.<sup>22</sup> Recordando los datos clínicos y bioquímicos del caso, este posee cosas en común para ambas patologías, por lo cual su diferenciación solo por la clínica difícil (idéntica conclusión a la que arriban los autores). Otro de los puntos clave de este trabajo es la consideración de la realización de tratamientos empíricos. Los autores consideran que la infección por MAI en pacientes en fase SIDA si no se trata oportunamente es mortal, y por lo tanto es necesario realizar todos los métodos diagnósticos que sean necesarios. El tratamiento empírico debe ser realizado sólo en aquellos pacientes en los cuales la sospecha diagnóstica sea alta y las condiciones del paciente sean desfavorables. Finalmente la infección por TBC debe ser siempre descartada antes de ser considerada las MAI.<sup>22</sup> Para el diagnóstico de este germen se han utilizado varios medios pero el que ha demostrado ser de más efectividad es el BACTEC, el cual alcanza un rédito diagnóstico en algunas publicaciones de hasta el 95 %, con un tiempo que va entre los 5 y 21 días. Cuando se comparó este mismo método para sangre periférica versus médula ósea

(MO) hubo claras diferencias a favor de esta última.<sup>23,24,25</sup>

Respondiendo al segundo interrogante, quizás fue apresurado *comenzar el tratamiento empírico para MAI*. Argentina es un país en desarrollo con alta tasa de TBC, y los datos en nuestro país muestran que la incidencia de MAI es muy baja (4 %), si bien no se cuenta en todos los centros con la tecnología adecuada para su aislamiento. Por lo tanto, debido a la epidemiología de nuestra zona y no poder descartar la TBC, considero alejada la infección por MAI.

### Fiebre de origen desconocido en pacientes con infección por HIV.

La fiebre de origen desconocido (FOD) en pacientes HIV es todo un desafío. Dentro de este título deben agregarse todos aquellos pacientes que, aún presentando un foco claro, no explique de forma satisfactoria la causa de la fiebre.<sup>26,27</sup> Con el advenimiento de la era HAART se ha detectado una disminución de los episodios de FOD ( de 3 % a 0,6 %).<sup>26</sup> En cuanto a las etiologías de fiebre de origen desconocido, debemos en primera medida diferenciar las características epidemiológicas de cada país. En un estudio realizado en España por R. Barba y colaboradores, se encontraron como causas la infección por TBC ( 31%), MAI (15%), Leishmaniosis intestinal (8 %), neumonía por *P. jirovecii* ( 4%), infección por CMV y linfoma no Hodgkin (4 %). En otro estudio realizado en la ciudad de Rosario, se detectó como principal infección la TBC (44%), seguida por la histoplasmosis (23%), criptocosis (5%) y neumonía por *P. jirovecii*, CMV, *Bartonella* y linfoma no Hodgkin (2,6%). Un dato importante de ambos estudios es que entre un 8 y 10% de los pacientes presentaban al menos dos causas infecciosas de fiebre.<sup>15,26</sup> En el estudio de toda fiebre de origen desconocido hay que tener como premisa que se debe ser agresivo en la implementación de métodos complementarios para hallar el posible foco infeccioso. Y este debe estar dirigido en base a la epidemiología de cada lugar. En un primera etapa hay que solicitar una serie de estudios, que de ser posible deben que serlo de forma simultánea con el objetivo de no demorar el diagnóstico, estos son: carga viral, recuento de CD4, radiografía de tórax y senos paranasales, ecografía abdominal, hemocultivos, baciloscopías y cultivos para micobacterias, serologías para *Brucella*, *Toxoplasma*, *Cryptococcus* y CMV. Si de estos no se llega a un diagnóstico, se debe comenzar con procedimientos más invasivos. Hemocultivos con medios como el Bac-Tec, que para MAI presenta un rédito de hasta 80 %, mientras que para M. Tuberculosis, al ser menos bacteriemia, el rédito oscila entre un 26 - 46%. Las técnicas de lisis y centrifugación aumentan la sensibilidad de los cultivos para hongos y micobacterias. En cuanto a la punción de medula ósea, su sensibilidad es de entre un 23 y 52% pero esta aumenta mucho si el paciente presenta alteraciones de la serie hematológica (trombocitopenia, anemia, neutropenia), La punción de biopsia hepática es muy

efectiva en aquellos pacientes que presentan alteraciones en el laboratorio hepático como fosfatasa alcalina aumentada, enzimas de colestasis alteradas o alteraciones imagenológicas, cuando los pacientes presentan alguna de estas alteraciones el rédito diagnóstico es de hasta un 80%. El lavado bronco-alveolar y la punción lumbar no son buenos métodos en ausencia de sintomatología tanto respiratoria o neurológica. El tiempo medio para llegar a un diagnóstico desde que comenzaban con la fiebre fue de 85 días aproximadamente.<sup>28,29,30,31,32</sup> Los estudios pendientes en nuestro paciente son serología para CMV, látex para *Cryptococcus*, lavado bronco-alveolar, fondo de ojo y ecocardiograma transesofágico. La **tuberculosis** en pacientes con infección por HIV cursa generalmente de forma diseminada o extrapulmonar, sin embargo el órgano más afectado sigue siendo el pulmón, luego el sistema musculoesquelético y el sistema genitourinario. La gran mayoría de los pacientes debutan con fiebre de origen desconocido y el síntoma más frecuente es la tos crónica. Las manifestaciones en la radiografía de tórax puede estar ausente hasta en un 20 % de los pacientes o aun mas, pero en el curso de la enfermedad una gran parte de estos pacientes terminan presentando alteraciones radiográficas por lo cual se justifica la realización seriada de esta. En cuanto a las pruebas diagnosticas el PPD es poco útil en aquellos pacientes con enfermedad extrapulmonar debido a la alta tasa de falsos negativos, los esputos tienen baja sensibilidad en aquellos pacientes con enfermedad diseminada. Los cambios hematológicos típicos son anemia, neutropenia y trombocitopenia, pero todos en forma moderada.<sup>33,34,35,36,37,38,10</sup> La **histoplasmosis** se encuentra en un 6% de los pacientes con infección por HIV, con una mayor presentación en aquellos con recuento de CD4 < 100 cels/mm<sup>3</sup>. Se presenta habitualmente de forma inespecífica con FOD, pérdida de peso, sudores nocturnos, nauseas, vómitos, tos y disnea. Las lesiones en piel en forma de pápulas-pústulas y en boca son muy frecuentes. La afectación pulmonar está presente en casi el 50 % de los pacientes. En el laboratorio se suelen encontrar elevadas la fosfatasa alcalina, transaminasas, lactato deshidrogenasa y ferritina. Para el diagnóstico la prueba de oro es el cultivo, pero esta tiene una sensibilidad que varía entre un 50 y 80 % y al ser de crecimiento lento se demora en la obtención de resultados. Sin embargo cuando se le asocia a este método una microscopia directa, que es muy barata y accesible, la sensibilidad asciende a un 88%. Actualmente la técnica por detección de antígenos tiene una alta sensibilidad y es rápido, pero muy costoso y no presente en todos los hospitales.<sup>10,39,40,41,42,43,44,45</sup> El **linfoma no Hodgkin (LNH)** varió en incidencia con los avances en el tratamiento antirretroviral: antes de la era HAART el 10 % de las muertes en pacientes HIV se asociaba a malignidad. En la actualidad esta asociación aumento al 28 %, esto es debido al aumento de la sobrevida.<sup>46</sup>

Entre el 25 y 40 % de los HIV desarrollarán un tumor maligno, y el 10% de ellos serán LNH. El 80 % de los pacientes al momento del diagnóstico son estadio IV. La afectación principal es ganglionar, siguiendo en frecuencia el tubo digestivo, siguiéndole en frecuencia el pulmón, la médula ósea y el hueso.<sup>46</sup> Considero que si bien nuestro paciente presenta alteraciones compatibles con LNH como son la LDH aumentada y presencia de hepatoesplenomegalia, pero la ausencia de células características en MO, examen físico sin adenopatías periféricas y TAC de tórax y abdomen sin masas ni adenopatías centrales, permiten alejar el diagnóstico.<sup>47,48</sup> En esta paciente con tratamiento antirretroviral reciente se debe considerar la posibilidad de un **síndrome de reconstitución inmune**, que es un trastorno inflamatorio, que muestra un empeoramiento paradójico de un proceso infeccioso preexistente, luego de haber comenzado con la terapia antirretroviral y el consecuente aumento del recuento de CD4.<sup>49,50</sup> Generalmente son pacientes con recuentos de CD4 < 100 cels/mm<sup>3</sup>, en los cuales hay una asociación entre el comienzo de los HAART y el cuadro clínico (10 a 15 días). Hay que descartar resistencia a medicamentos o incumplimiento de la terapia. La incidencia es del 13 %. Los principales patógenos son el *M. tuberculosis*, MAI, CMV, *Cryptococcus*, neumonías, VHS y hepatitis B. El diagnóstico de esta patología generalmente es de exclusión, y se recomienda en pacientes que se sospecha una infección comenzar con HAART dos meses luego de haber comenzado el tratamiento específico para la infección oportunista.<sup>51,52</sup>

Teniendo en cuenta el tercer interrogante, numerosas causas de fiebre prolongada podrían encontrarse en esta paciente. Tanto la tuberculosis diseminada como la histoplasmosis diseminada podrían ser la causa de la fiebre. La diferenciación de alguna de ellas por la clínica es muy dificultosa ya que ambas comparten características similares e inespecíficas. La única forma de diferenciar una de otra es por los métodos de cultivo, pero estos son lentos y poco sensibles. De igual modo estas dos patologías por frecuencia y por las características clínicas que presenta nuestro paciente son las dos principales causas a pensar, como parte de un posible síndrome de reconstitución inmune asociado.

Por último, la consideración de realizar otro **tratamiento empírico** para otra enfermedad oportunista. En este punto se encuentran dos posiciones. Una más agresiva, que considera que el tratamiento empírico debe ser comenzado una vez realizada la toma de cultivos y biopsias, con el fin de disminuir la mortalidad, sin importar el estado clínico del paciente. A favor de ésta se postulan algunos estudios que demuestran la menor mortalidad con el comienzo del tratamiento empírico, y que en la mayoría de los pacientes los resultados de los cultivos y biopsia tomados permitían luego dirigir el tratamiento. La otra posición, más conservadora, considera el estado clínico del paciente. Si éste lo

permite (esto quiere decir ausencia de insuficiencia respiratoria, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, etc.), es conveniente esperar los resultados de cultivos, ya que la respuesta a la mayoría de las infecciones es lenta y la falta de mejoría no podría diferenciarse resistencia al tratamiento de un diagnóstico erróneo. Sin embargo, sí justifica el comienzo del tratamiento empírico cuando el paciente desmejora de su estado habitual. En lo que si coinciden la mayoría de los autores de ambas corrientes, es que el primer tratamiento empírico a realizar debe ser antibacilar y luego ajustar los siguientes según epidemiología de la zona.

Como conclusión, considero que *no hay certezas* en cuanto al tratamiento o no empírico en pacientes con infección por HIV y síndrome febril prolongado. Esto posiblemente sea debido a que los tratamientos a instaurar son prolongados y con alta tasa de efectos adversos. Por lo tanto esta conducta deber ser tomada en forma individual en cada paciente, evaluando el cuadro clínico, la epidemiología y el estado de severidad. Como conducta a seguir sería prudente esperar, mientras el estado de la paciente lo permita, las serologías y cultivos pendientes. Si los resultados fueran negativos, se debe tener en cuenta que muchas veces son necesarias muestras seriadas para obtener el diagnóstico. Es necesario evaluar en forma cercana el estado clínico de la paciente, y ante la presencia de signos precoces de empeoramiento de su estado de salud comenzaría tratamiento empírico no sólo contra TBC, sino también contra histoplasmosis.

#### Bibliografía.

1. Koehler J, Quinn F, Berger T, et al. Isolation of *Rochalimaea* species from cutaneous and osseous lesions of bacillary angiomatosis. *N Engl J Med* 1992; 327:1625.
2. Cotell S, Noskin G. Bacillary angiomatosis. Clinical and histologic features, diagnosis, and treatment. *Arch Intern Med* 1994; 154:524.
3. Koehler E, Sanchez M, Garrido C, et al. Molecular epidemiology of bartonella infections in patients with bacillary angiomatosis-peliosis. *N Engl J Med* 1997; 337:1876.
4. Perkocha L, Geaghan S, Yen T, et al. Clinical and pathological features of bacillary peliosis hepatitis in association with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1990; 323:1581.
5. Lozano F, Corzo J, León E, et al. Massive hemoperitoneum: a new manifestation of bacillary peliosis in human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1999; 28:911.
6. Raoult D, Fournier P, Drancourt M, et al. Diagnosis of 22 new cases of Bartonella endocarditis. *Ann Intern Med* 1996; 125:646.
7. Raoult D, Fournier P, Vandenesch F, et al. Outcome and treatment of Bartonella endocarditis. *Arch Intern Med* 2003; 163:226.
8. Koehler J, Sanchez M, Tye S, et al. Prevalence of Bartonella infection among human immunodeficiency virus-infected patients with fever. *AL, Hadley WK, Regnery RR, Tappero JW. Clin Infect Dis.* 2003 Aug 15;37(4):559-66. Epub 2003 Jul 31.
9. Rolain P, Brouqui J, Koehler E. Recommendations for Treatment of Human Infections Caused by Bartonella

- Species. Antimicrobials Agents and Chemotherapy, June 2004, p. 1921-1933.
10. Kaplan J. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Atlanta, Georgia. April 10, 2009 / Vol. 58 / No. RR-4.
  11. Wolinsky E, Rynearson T. Mycobacteria in soil and their relation to disease-associated strains. *Am Rev Respir Dis* 1968; 97:1032.
  12. Chapman J. The ecology of the atypical mycobacteria. *Arch Environ Health* 1971; 22:41.
  13. Goslee S, Wolinsky E. Water as a source of potentially pathogenic mycobacteria. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113:287.
  14. Fordham von Reyn C, Arbeit R, Tosteson A, et al. The international epidemiology of disseminated Mycobacterium avium complex infection in AIDS. International MAC Study Group. *AIDS* 1996; 10:1025.
  15. Mathurin S, Lupo S, Alonso H. Fiebre de origen desconocido en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana. *Medicina (Buenos Aires)* 2000; 60: 623-630.
  16. Barrera L, Kantor I, Salinas A. Micobacteriosis y tuberculosis bovina en humanos en la República Argentina (años 1982-84) *Rev. argent. tuberc. enfermedades pulm. salud pública*;46(4):45-55, 1985.
  17. Barnes A, Rojo S, Moretto H. Prevalencia de micobacteriosis y de tuberculosis en pacientes de un hospital de referencia de la Provincia de Córdoba. *Rev. Argentina de Microbiología* (2004), 36.
  18. Chin D, Hopewell P, Yajko D, et al. Mycobacterium avium complex in the respiratory or gastrointestinal tract and the risk of M. avium complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1994; 169:289.
  19. Grinsztejn B, Fandinho F, Veloso V, et al. Mycobacteremia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1997; 157:2359.
  20. Race E, Adelson-Mitty J, Kriegel G, et al. Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998; 351:252.
  21. Currier J, Williams P, Koletar L, et al. Discontinuation of Mycobacterium avium complex prophylaxis in patients with antiretroviral therapy-induced increases in CD4+ cell count. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. AIDS Clinical Trials Group 362 Study Team. *Ann Intern Med* 2000; 133:493.
  22. Corti M, Palmero D. Mycobacterium avium complex infection in HIV/AIDS patients. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008 Jun;6(3):351-63.
  23. Kilby J, Marques M, Jaye D, et al. The yield of bone marrow biopsy and culture compared with blood culture in the evaluation of HIV-infected patients for mycobacterial and fungal infections. *Am J Med* 1998; 104:123.
  24. Hussong J, Peterson L, Warren J, Peterson L. Detecting disseminated Mycobacterium avium complex infections in HIV-positive patients. The usefulness of bone marrow trephine biopsy specimens, aspirate cultures, and blood cultures. *Am J Clin Pathol* 1998; 110:806.
  25. Pantongrag-Brown L, Krebs T, Daly B, et al. Frequency of abdominal CT findings in AIDS patients with M. avium complex bacteraemia. *Clin Radiol* 1998; 53:816.
  26. Mayo J, Collazos J, Martínez E. Fever of unknown origin in the HIV-infected patient: new scenario for an old problem. *Scand J Infect Dis.* 1997;29(4):327-36
  27. Hot A, Schmulewitz L, Viard JP, Lortholary O. Fever of unknown origin in HIV/AIDS patients. *Infect Dis Clin North Am.* 2007 Dec;21(4):1013-32, ix.
  28. Mayo J, Collazos J, Martínez E. Fever of unknown origin in the setting of HIV infection: guidelines for a rational approach. *AIDS Patient Care STDS.* 1998 May;12(5):373-8.
  29. Spencer P, Jackson G. Fungal and mycobacterial infections in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Antimicrob Chemother.* 1989 Jan;23 Suppl A:107-25.
  30. Lloyd A. HIV infection and AIDS. *P N G Med J.* 1996 Sep;39(3):174-80.
  31. Prego V, Glatt A, Roy V, et al. Comparative yield of blood culture for fungi and mycobacteria, liver biopsy, and bone marrow biopsy in the diagnosis of fever of undetermined origin in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Intern Med.* 1990 Feb;150(2):333-6.
  32. Bleeker-Rovers C, Vos F, de Kleijn E, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86:26.
  33. Jann-Yuan Wang. Disseminated Tuberculosis. A 10-Year Experience in a Medical Center. *(Medicine)* 2007;86:39-46
  34. Maartens G, Willcox P, Benatar S. Miliary tuberculosis: rapid diagnosis, hematologic abnormalities, and outcome in 109 treated adults. *Am J Med.* 1990;89:291-296
  35. Talbot E, Reller L, Frothingham R. Bone marrow cultures for the diagnosis of mycobacterial and fungal infections in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999; 3:908-912.
  36. Koral O'nal I, Cankurtaran M, Cakar M, et al. Fever of unknown origin: What is remarkable in the elderly in a developing country?. *Journal of Infection* (2006) 52, 399-404
  37. Monkongdee P. Yield of Acid-fast Smear and Mycobacterial Culture for Tuberculosis Diagnosis in People with Human Immunodeficiency Virus. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 180. pp 903-908, 2009
  38. Lee CH. Response to Empirical Anti-Tuberculosis Treatment in Patients with Sputum Smear-Negative Presumptive Pulmonary Tuberculosis. *Respiration* 2005;72:369-374
  39. Negroni R, Robles A, Arechavala A. Histoplasmosis progresiva Estudio en un lapso de 10 años. *Rev Argent Micología* 1994; 17: 14-21
  40. Pietrobon D, Negro-Marquinez L, Kilstein J, Galindez J, Greca A, Battagliotti C. Histoplasmosis diseminada y SIDA en un hospital argentino: manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22: 156-9.
  41. Baddley J, Sankara I, Rodriguez J, et al. Histoplasmosis in HIV-infected patients in a southern regional medical center: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 62:151.
  42. Joseph Wheat, L. Current diagnosis of histoplasmosis. *Trends Microbiol* 2003; 11:488.
  43. Prechter G, Prakash U. Bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary histoplasmosis. *Chest* 1989; 95:1033.
  44. Nightingale S, Parks J, Ponders S, et al. Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. *South Med J* 1990; 83:624
  45. Pietrobon D, Negro-Marquinez L, Kilstein J, Galindez J, Greca A, Battagliotti A. Histoplasmosis diseminada y sida en un hospital argentino: manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22:156-9.
  46. Akanmu A. AIDS-associated malignancies. *Afr J Med Med Sci* 2006; 35 Suppl:57.
  47. Gérard L, Galicier L, Boulanger E, et al. Improved survival in HIV-related Hodgkin's lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17:81.
  48. Burgi A, Brodine S, Wegner S, et al. Incidence and risk factors for the occurrence of non-AIDS-defining cancers among human immunodeficiency virus-infected individuals. *Cancer* 2005; 104:1505.
  49. Haddow L, Easterbrook P, Mosam A, et al. Defining immune reconstitution inflammatory syndrome: evaluation of expert opinion versus 2 case definitions in a South African cohort. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1424.
  50. Grant P, Komarow L, Andersen J, et al. Risk factor analyses for immune reconstitution inflammatory syndrome in a randomized study of early vs. deferred ART during an opportunistic infection. *PLoS One* 2010; 5:e11416.

51. Ratnam I, Chiu C, Kandala N, Easterbrook P. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort. *Clin Infect Dis* 2006; 42:418.
52. Manabe Y, Campbell J, Sydnor E, Moore R. Immune reconstitution inflammatory syndrome: risk factors and treatment implications. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46:456.