

Utilidad Diagnóstica del Estudio de Médula Ósea en Pacientes con Infección por VIH

Autora: María Victoria Sgro

Tutores: Diego Bértola, María Cristina Tarrés

Primera Cátedra de Clínica Médica. Universidad Nacional de Rosario. Servicio de Clínica Médica. Hospital Provincial del Centenario. Rosario. Santa Fe. Argentina

Colaboradores: Hernán Dalmaso, María Virginia Cicao

Centro de Referencia de Micología (CEREMIC) de la Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas de la Universidad Nacional de Rosario.

Servicio de Hematología. Hospital Provincial del Centenario. Rosario. Santa Fe. Argentina

Introducción

En pacientes con infección por el VIH y recuento de linfocitos CD4 menores a 200 cel/mm³ es frecuente la presencia de fiebre y alteraciones hematológicas (citopenias). En este escenario es común la infección por gérmenes oportunistas, los que pueden afectar la médula ósea (MO) y manifestarse con alteraciones del recuento celular en sangre periférica (1). Existen numerosos estudios que demuestran la utilidad de la punción biopsia de MO en la investigación del origen de estas citopenias (2), así como otros que han evaluado su rédito diagnóstico en casos de fiebre prolongada o fiebre de origen desconocido, tanto en pacientes inmunocompetentes (3) como en pacientes con infección por el VIH (4,5,6,7).

Un estudio realizado por Fernandez-Aviles *et al.* demostró que un 66% de los episodios de fiebre prolongada fueron causados por infecciones diseminadas y linfomas, y 30% pudieron ser diagnosticados por el examen morfológico y microbiológico de la MO (8). Otros autores reportaron la presencia de granulomas en la médula ósea en un 40-60% de los pacientes con infección diseminada por micobacterias, lo que permitió instaurar el tratamiento antituberculoso de forma rápida, a la espera de resultados microbiológicos más lentos que confirmen el diagnóstico (9,10).

En otra serie retrospectiva, realizada por Brook *et al.*, la utilidad diagnóstica de 122 muestras de MO realizadas para investigar la presencia de fiebre en pacientes con infección por el VIH, logró determinar la causa en el estudio microscópico en 33 casos (27%). Se concluyó además que el aspirado de MO y la biopsia tienen utilidad diagnóstica en casos de

fiebre de origen desconocido en los pacientes con pancitopenia, pero poco valor en aquellos no febriles, con leucopenia, trombocitopenia y anemia aisladas (9). Sin embargo, esto último se contrapone al estudio de Madrigal-Jiménez *et al.*, en el cual los datos obtenidos permiten concluir que el estudio de la MO es de utilidad en el diagnóstico temprano en pacientes infectados por el VIH con pancitopenia, tanto en presencia como ausencia de fiebre (11).

Objetivo general

Evaluar el rédito del estudio de MO en nuestra institución, para el diagnóstico etiológico específico de diferentes patologías en pacientes con infección por el VIH/SIDA.

Objetivos específicos

- 1- Realizar una descripción general de los pacientes incluidos (características demográficas, motivo de consulta al ingreso hospitalario, datos de la anamnesis y el examen físico).
- 2- Determinar los motivos de la solicitud de dicho procedimiento.
- 3- Describir las alteraciones morfológicas encontradas en el aspirado/biopsia de médula ósea.
- 4- Comparar los resultados de pacientes con estudio de MO positivo para infecciones oportunistas (determinado por cultivo micológico, cultivo para bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) y/o biopsia compatible con infección) con los de aquellos con estudio de MO negativo, en relación a antigüedad del diagnóstico de la enfermedad, tratamiento antirretroviral, recuento de linfocitos CD4, signos y síntomas, determinaciones de laboratorio y estudios imagenológicos, y de esta manera definir factores de riesgo para afectación de MO.
- 5- Analizar si el estudio de MO modificó la conducta terapéutica en este grupo de pacientes.
- 6- Evaluar la duración de la internación y la mortalidad.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo mediante la evaluación de las historias clínicas de pacientes infectados con el VIH que fueron internados en el Hospital Provincial del Centenario entre los años 2006 a 2013 inclusive.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de infección por el VIH, con o sin tratamiento antirretroviral (TARV), en quienes se solicitó el estudio de MO por diferentes motivos durante la internación. El listado de los pacientes se obtuvo a través del registro del Servicio de Hematología.

Se recogieron datos de las MO que fueron enviadas al Servicio de Micología, Bacteriología, Anatomía Patológica y Hematología.

El análisis de MO incluyó aislamientos microbiológicos como cultivo para gérmenes comunes y bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR), cultivo micológico y análisis anatomopatológico. En este último examen, el cilindro de MO se fijó en solución de Bouin, para luego ser colocado en formol al 10%. Los cortes histológicos se tiñeron con hematoxilina-eosina (HE), Ziehl-Neelsen (ZN) y ácido peryódico de Schiff (PAS). Se utilizó una ficha estandarizada donde se recogieron datos de los pacientes.

En función de lo anterior, las **variables** analizadas fueron:

- ✓ Edad y sexo.
- ✓ Motivo de consulta.
- ✓ Síntomas y signos (fiebre, astenia, pérdida de peso, anorexia, hiporexia, ictericia, sudoración nocturna, disnea, tos, expectoración, cefalea, dolor abdominal, diarrea, vómitos).
- ✓ Datos obtenidos a través del examen físico (presencia de soplo, adenopatías, esplenomegalia, hepatomegalia, lesiones cutáneas).
- ✓ Recuento de linfocitos CD4.
- ✓ Tratamiento antirretroviral (TARV) y otros tratamientos.
- ✓ Presencia de enfermedades marcadoras de SIDA previas.
- ✓ Antecedentes de adicción a drogas endovenosas, tabaquismo y alcoholismo.
- ✓ Años de evolución de la enfermedad.
- ✓ Exámenes de laboratorio (hemograma con recuento de plaquetas, creatinina, uremia, ionograma, bilirrubina total, alaninoaminotransferasa (ALAT), aspartatoaminotransferasa (ASAT), fosfatasa alcalina (FAL), gammaglutamiltranspeptidasa (GGT), velocidad de eritrosedimentación (VES) y serología para virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC).
- ✓ Estudio de MO infectológico (micológico, bacteriológico) y anatomohistológico.
- ✓ Motivo de solicitud del estudio de MO.

- ✓ Métodos complementarios (radiografía de tórax, ecografía abdominal, tomografía computada (TC) de tórax, abdomen, pelvis y cráneo, fondo de ojo y ecocardiograma).
- ✓ Asignación de tratamiento empírico o específico.
- ✓ Cambio de conducta médica luego del estudio de MO.
- ✓ Realización de otras biopsias.
- ✓ Diagnóstico final.
- ✓ Estadía y muerte hospitalaria.

Para el análisis estadístico se realizó la descripción de las variables estudiadas mediante el cálculo de frecuencias y porcentajes para las categóricas y promedios \pm desvío estándar para las continuas. Se efectuaron análisis bivariados a través de la construcción de tablas de contingencia y posteriores pruebas de hipótesis de homogeneidad o asociación entre los pares de variables (prueba exacta de Fisher) y comparaciones de promedios (prueba de diferencias para muestras independientes). Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0,05$ y con significado estadísticamente escaso si p superaba esa cifra, pero era $\leq 0,10$.

El procesamiento de la información se efectuó utilizando el paquete estadístico SPSS v.19 para Windows.

Se aseguró el enmascaramiento de la identificación de los pacientes, dejando constancia que se declara conocer y respetar la ley de Protección de Datos Personales (República Argentina N°25326/2000).

Resultados

En el período comprendido entre enero de 2006 y diciembre de 2013 se realizaron 43 estudios de MO en los pacientes VIH internados en el Hospital Provincial del Centenario. Se pudieron revisar retrospectivamente 36 historias clínicas (los que constituyeron los pacientes estudiados en el presente trabajo), ya que no se logró encontrar la totalidad de las mismas.

La información se procesó en dos etapas, primeramente se realizó una descripción general del grupo y a continuación se efectuaron comparaciones, dividiendo los pacientes según los resultados de los estudios de MO.

Descripción general de los pacientes

La **edad** promedio de los pacientes analizados fue de 39 ± 11 años, con un rango etario de 19 a 60 años. Más de la mitad de ellos, el 58%, eran varones.

Con respecto a los **antecedentes** de adicciones a drogas endovenosas, al tabaco y/o al alcohol, 17% de los pacientes refirieron consumir o haber consumido drogas, 31% ser tabaquistas y 17% etilistas.

El **tiempo promedio de evolución** de la infección por VIH fue de $6 \pm 4,7$ años, con un máximo de 12 años.

El **recuento de linfocitos CD4** fue en promedio de $107 \pm 101,7$ cel./mm³, con un rango de variabilidad de 4 a 370 cél/mm³. El 47% de los pacientes incluidos realizaban **TARV**.

La presencia de **coinfección** con virus de la hepatitis C (VHC) se observó en 6 casos (16,6%) y con virus de la hepatitis B (VHB) en 1 caso (2,7%).

La **estadía hospitalaria** promedio fue de 32 ± 21 días, tuvieron **internación en UTI** el 39% de los casos y un 25% **fallecieron** en el hospital durante su internación.

Los **motivos de consulta** se agruparon de acuerdo a los más característicos, y se detallan en la **Tabla 1** y el **Gráfico 1**, donde se destaca que de 23 pacientes (64%) que consultaron por fiebre, en 7 de ellos (30%) este era el motivo único y con el agregado de otros síntomas en 16 pacientes (70%). Los síntomas se agruparon en las siguientes categorías:

- Síntomas neurológicos: cefalea, visión borrosa, déficit focal, convulsiones y alteración del sensorio.
- Síntomas respiratorios: disnea, tos con expectoración.
- Síntomas digestivos: vómitos, dolor abdominal, diarrea.

| Motivo de consulta | Frecuencia | % |
|------------------------------|------------|-------|
| Fiebre aislada | 7 | 19,4 |
| Fiebre + Smas. digestivos | 6 | 16,6 |
| Fiebre + Smas. Neurológicos | 5 | 13,8 |
| Fiebre + Smas. Respiratorios | 5 | 13,8 |
| Smas. Neurológicos | 8 | 22,2 |
| Smas. Digestivos | 4 | 11,1 |
| Lumbalgia + Dolor en MMSS | 1 | 3,1 |
| Total | 36 | 100,0 |

Tabla 1: Descripción de los motivos de consulta.

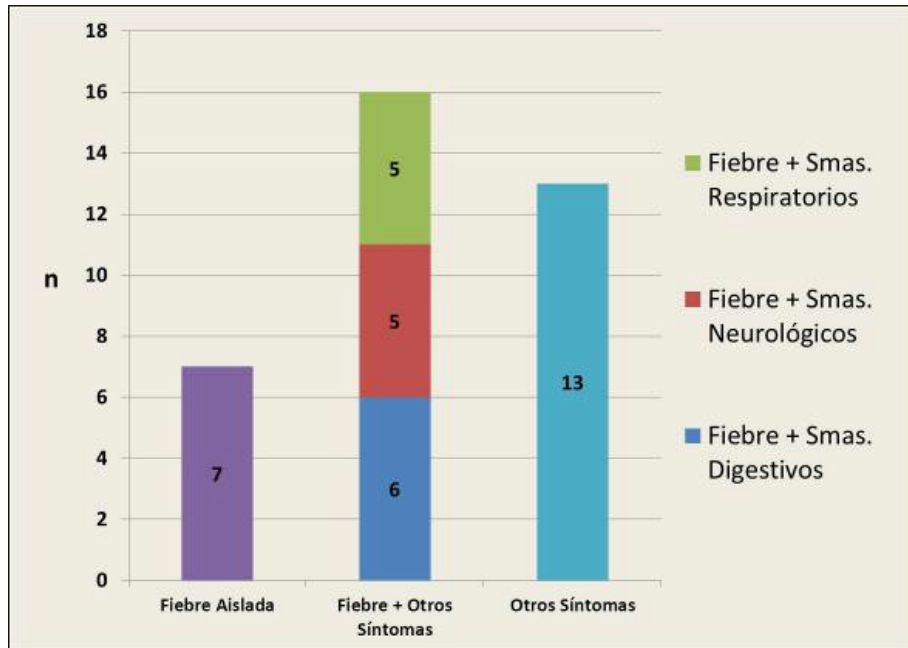


Gráfico 1: Descripción de los motivos de consulta.

Con respecto a la información recabada en la **anamnesis** sobre **signos y síntomas** presentes al momento de la consulta se constató que la **fiebre** es el signo más frecuente (83% de los pacientes), seguido de **astenia, pérdida de peso** y **cefalea** (39% para cada síntoma). Otros signos y síntomas presentaron las siguientes frecuencias: tos (31%), diarrea (28%), disnea, expectoración y dolor abdominal (22% para los tres síntomas), vómitos (19%), sudoración nocturna (14%) y anorexia e hiporexia (6% para ambas) (**Gráfico 2**).

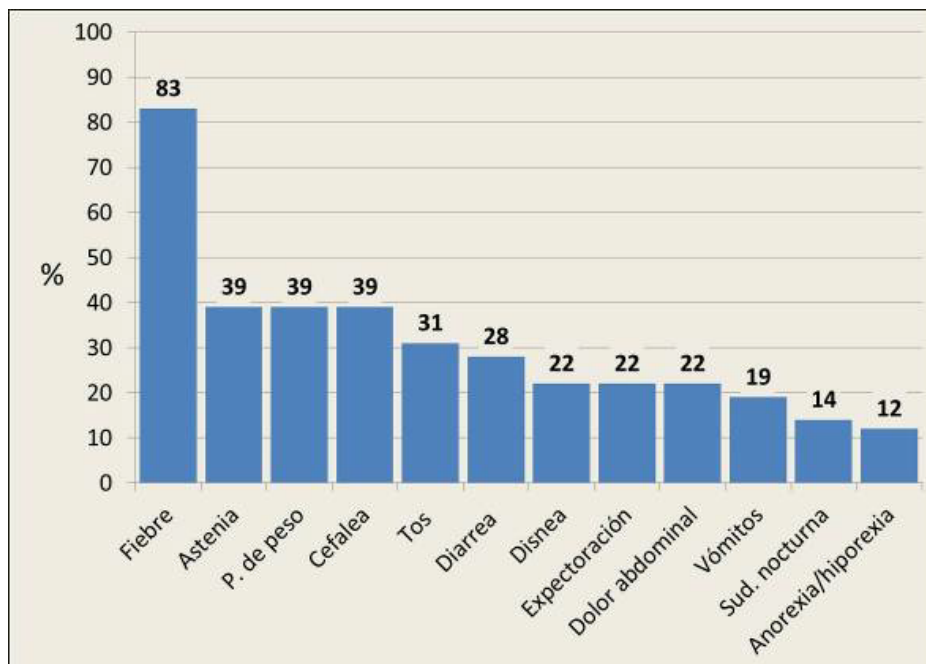


Gráfico 2: Descripción de los síntomas y signos presentes al ingreso.

Referente a los datos obtenidos a través del **examen físico**, los pacientes presentaron, en orden decreciente, **hepatomegalia** en un 33%, **adenopatías** y **lesiones cutáneas** en un 28%, **soplo cardíaco** en un 17% y **esplenomegalia** en un 14% (**Gráfico 3**).

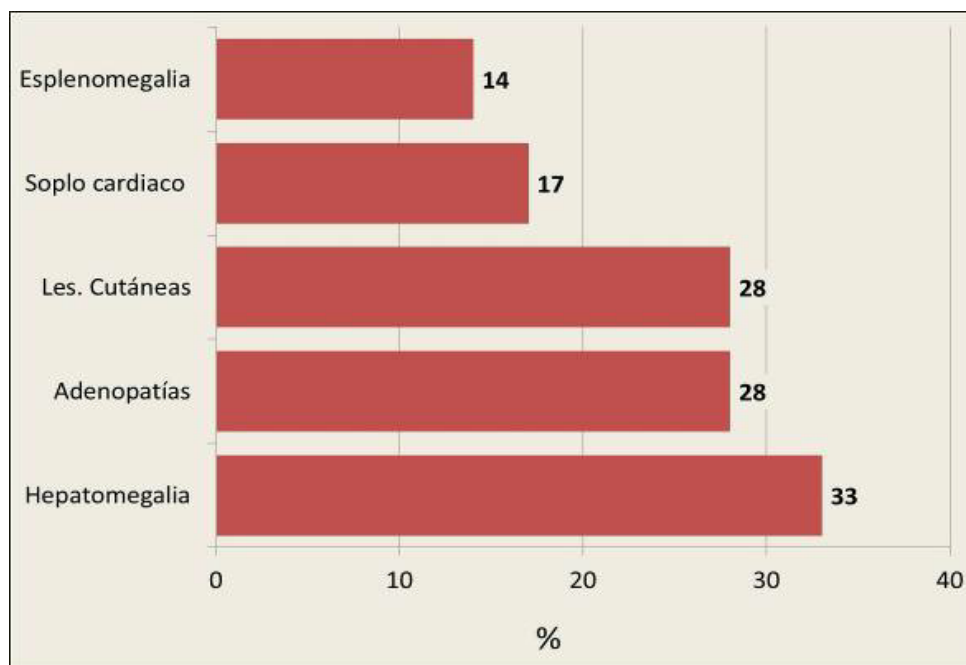


Gráfico 3: Descripción de los signos más relevantes al examen físico.

Los motivos de solicitud del estudio de MO se muestran en la **Tabla 2**.

| Motivos de solicitud | Frecuencia | % |
|--|------------|--------------|
| Bicitopenia + ADP mediastinales | 1 | 2,8 |
| Pancitopenia | 3 | 8,3 |
| Fiebre prolongada de origen desconocido | 1 | 2,8 |
| Pancitopenia + fiebre | 6 | 16,7 |
| Bicitopenia | 10 | 27,8 |
| Anemia + fiebre | 2 | 5,6 |
| No especificado | 2 | 5,6 |
| Bicitopenia + fiebre | 6 | 16,7 |
| Bicitopenia + infiltrados pulmonares | 1 | 2,8 |
| Bicitopenia (en contexto de meningitis por Criptococo) | 2 | 5,6 |
| En contexto de LNH | 2 | 5,6 |
| Total | 36 | 100,0 |

Tabla 2: Descripción de los motivos de solicitud del estudio de MO. ADP: adenopatías, LNH: linfoma no Hodgkin.

Se puede observar que el motivo de solicitud más frecuente fue la presencia en el hemograma de bicitopenia, seguido por bicitopenia/pancitopenia asociadas a la presencia de fiebre.

El procesamiento de la médula ósea se efectuó en tres aspectos:

1- Bacteriológico

2- Micológico

3- Anatomohistopatológico

Los resultados de la **bacteriología para gérmenes comunes** indicaron que el 97% de los cultivos fue negativo, presentándose un caso de *Staphylococcus coagulasa* negativo, en tanto que el cultivo específico para **BAAR** fue negativo en todas las muestras.

El **cultivo micológico** mostró un **17% de *Histoplasma capsulatum* (6 casos)** y un **3% de *Cryptococcus neoformans* (1 caso)** mientras que el 80% resultó negativo (29 casos).

Las **biopsias** arrojaron los hallazgos que se observan en la **Tabla 3**, donde consta que la mayor frecuencia de casos **11 (30,6%)** corresponde a **MO hipocelular con cambios reactivos asociados al VIH**. Además cabe destacar que **3 estudios (8,6%)** informaron **MO normo/hipercelular asociada a cambios reactivos vinculables al VIH y la presencia de histiocitos/macrófagos que engloban gérmenes**, **2 estudios (5,6%)** informaron **MO normo/hipercelular asociada a cambios reactivos vinculables al VIH y presencia de granulomas sin gérmenes** y por último **1 estudio (2,8%)** informó infiltración por células atípicas, sugerentes de **Linfoma no Hodgkin B de alto grado**.

| Diagnóstico | Frecuencia | % |
|--|-------------------|-------------|
| MO normocelular + cambios asociados al VIH | 7 | 19,4 |
| MO hipercelular + cambios asociados al VIH | 3 | 8,3 |
| MO hipocelular + cambios asociados al VIH | 11 | 30,6 |
| MO hipercelular + severa hipoplasia eritroide | 1 | 2,8 |
| MO normocelular + leve hipoplasia eritroide | 1 | 2,8 |
| MO normo/hipercelular + cambios asociados al VIH + pequeños granulomas sin gérmenes | 2 | 5,6 |
| MO normocelular + hiperplasia eritroide | 4 | 11,1 |
| MO normo/hipercelular + cambios asociados a VIH + macrófagos/histiocitos con gérmenes | 3 | 8,3 |
| MO reactiva asociada a fractura focal sin células neoplásicas | 1 | 2,8 |
| MO hipocelular + cambios asociados a VIH + hiperplasia eritroide | 1 | 2,8 |

cont.

| | | |
|---|-----------|--------------|
| MO hipercelular + hiperplasia de la serie granulocítica | 1 | 2,8 |
| MO con infiltración de células atípicas (LNH B alto grado) | 1 | 2,8 |
| Total | 36 | 100,0 |

Tabla 3: Descripción de los hallazgos anatomopatológicos de MO.

Comparaciones entre pacientes con resultados de los estudios de MO positivo y negativo para infecciones oportunistas

Basados en los resultados de los estudios de MO, se dividieron los pacientes en dos grupos: aquellos con estudio de *MO positivo para infecciones oportunistas* determinado por cultivo micológico o BAAR positivo y/o biopsia compatible con infección ([*MO +*]: n=8) y los que presentaron estudio de *MO negativo* ([*MO -*]: n = 28).

Al analizar los motivos de consulta, diferenciados en pacientes con estudio de MO positivo [MO+] y negativo [MO-], la distribución de los mismos resultó homogénea entre ambos grupos (p=0,57) (**Tabla 4**).

| Motivos de consulta | MO[+] | MO[-] | Total |
|---|--------------|--------------|--------------|
| Fiebre | 1 | 6 | 7 |
| Cefalea | 0 | 2 | 2 |
| Diarrea | 0 | 2 | 2 |
| Visión borrosa | 0 | 1 | 1 |
| Fiebre + cefalea | 1 | 3 | 4 |
| Fiebre + vómitos | 1 | 0 | 1 |
| Fiebre + diarrea | 0 | 1 | 1 |
| Fiebre + dolor abdominal | 0 | 2 | 2 |
| Fiebre + disnea | 3 | 2 | 5 |
| Fiebre + lumbalgia | 0 | 1 | 1 |
| Astenia + depresión del sensorio | 0 | 1 | 1 |
| Lumbalgia + dolor MMSS | 0 | 1 | 1 |
| Diarrea + dolor abdominal | 0 | 1 | 1 |
| Convulsiones + depresión del sensorio | 1 | 0 | 1 |
| Cefalea + visión borrosa | 0 | 1 | 1 |
| Fiebre + vómitos + dolor abdominal | 0 | 1 | 1 |
| Fiebre + cefalea + déficit motor focal | 0 | 1 | 1 |
| Diarrea + vómitos + dolor abdominal | 1 | 0 | 1 |
| Cefalea + convulsiones + depresión del sensorio | 0 | 1 | 1 |

cont.

| | | | |
|--|----------|-----------|-----------|
| Disartria + déficit motor focal + depresión del sensorio | 0 | 1 | 1 |
| Total | 8 | 28 | 36 |

Tabla 4: Relación entre motivos de consulta y resultado de los estudios de MO (MO[+] y MO[-]).

Se evaluó la presencia de diferentes síntomas y signos y su posible asociación con los resultados de los estudios de MO, constatándose que la expectoración fue significativamente más frecuente en los pacientes con MO [+] (**Tabla 5**).

| Síntomas y signos | Categoría | MO[+] | MO[-] | Total | p |
|---------------------|--------------|----------|-----------|-----------|-------------|
| Fiebre | Si | 8 | 22 | 30 | 0,31 |
| | No | 0 | 6 | 6 | |
| | Total | 8 | 28 | 36 | |
| Astenia | Si | 2 | 12 | 14 | 0,44 |
| | No | 6 | 16 | 22 | |
| | Total | 8 | 28 | 36 | |
| Pérdida de peso | Si | 4 | 7 | 11 | 0,21 |
| | No | 4 | 21 | 25 | |
| | Total | 8 | 28 | 36 | |
| Anorexia | Si | 0 | 2 | 2 | 0,99 |
| | No | 8 | 26 | 34 | |
| | Total | 8 | 28 | 36 | |
| Hiporexia | Si | 1 | 1 | 2 | 0,42 |
| | No | 7 | 27 | 34 | |
| | Total | 8 | 28 | 36 | |
| Sudoración nocturna | Si | 2 | 3 | 5 | 0,32 |
| | No | 6 | 25 | 31 | |
| | Total | 8 | 28 | 36 | |
| Disnea | Si | 3 | 5 | 8 | 0,33 |
| | No | 5 | 23 | 28 | |
| | Total | 8 | 28 | 36 | |
| Tos | Si | 4 | 7 | 11 | 0,21 |
| | No | 4 | 21 | 25 | |
| | Total | 8 | 28 | 36 | |
| Expectoración | Si | 4 | 4 | 8 | 0,05 |
| | No | 4 | 24 | 28 | |
| | Total | 8 | 28 | 36 | |

cont.

| | | | | | |
|------------------------|--------------|----------|-----------|-----------|------|
| Cefalea | Si | 1 | 13 | 14 | 0,12 |
| | No | 7 | 15 | 22 | |
| | Total | 8 | 28 | 36 | |
| Dolor abdominal | Si | 2 | 6 | 8 | 0,99 |
| | No | 6 | 22 | 28 | |
| | Total | 8 | 28 | 36 | |
| Diarrea | Si | 2 | 8 | 10 | 0,99 |
| | No | 6 | 20 | 26 | |
| | Total | 8 | 28 | 36 | |
| Vómitos | Si | 1 | 6 | 7 | 0,99 |
| | No | 7 | 22 | 29 | |
| | Total | 8 | 28 | 36 | |

Tabla 5: Relación entre síntomas y signos presentados por los pacientes y resultados de los estudios de MO (MO[+] y MO[-]).

Con respecto a la información proporcionada por el examen físico, se encontró asociación altamente significativa entre los hallazgos de mayores frecuencias de esplenomegalia y, aun con significado estadístico escaso, de hepatomegalia y soplo en los pacientes MO [+], resultados que se muestran en la **Tabla 6**.

| Examen físico | Categoría | MO[+] | MO[-] | Total | p |
|--------------------------|------------------|--------------|--------------|--------------|-------------|
| Soplo | Si | 3 | 3 | 6 | 0,10 |
| | No | 5 | 25 | 30 | |
| | Total | 8 | 28 | 36 | |
| Adenopatías | Si | 1 | 9 | 10 | 0,39 |
| | No | 6 | 19 | 26 | |
| | Total | 8 | 28 | 36 | |
| Esplenomegalia | Si | 5 | 0 | 5 | 0,05 |
| | No | 3 | 28 | 31 | |
| | Total | 8 | 28 | 36 | |
| Hepatomegalia | Si | 5 | 7 | 12 | 0,08 |
| | No | 3 | 21 | 24 | |
| | Total | 8 | 28 | 36 | |
| Lesiones cutáneas | Si | 4 | 6 | 10 | 0,17 |
| | No | 4 | 22 | 26 | |
| | Total | 8 | 28 | 36 | |

Tabla 6: Relación entre resultados del examen físico efectuado a los pacientes y los estudios de MO (MO[+] y MO[-]).

Se compararon los datos de laboratorio de ambos grupos de pacientes, los resultados que se presentan en la **Tabla 7** evidenciaron valores significativamente menores de linfocitos CD4, hematocrito, hemoglobina, leucocitos, plaquetas, sodio y valores de potasio sérico mayores en el grupo [MO+]. El resto de las determinaciones no mostró diferencias estadísticamente significativas.

| Variable | Pacientes con estudio de MO positivo [MO+] | Pacientes con estudio de MO negativo [MO-] | p |
|--|--|--|--------------|
| Linfocitos CD4 (cel/mm³) | 46±44 | 124±106 | 0,01 |
| Hematocrito (%) | 23,2±2,6 | 30,4±6,0 | 0,001 |
| Hemoglobina (g/dl) | 7,5±0,9 | 10,0±2,2 | 0,001 |
| Leucocitos (mm³) | 3612±1745 | 5875±3626 | 0,02 |
| Urea (mg/dl) | 36±10 | 45±52 | 0,41 |
| Plaquetas (mm³) | 150000±108170 | 232000±121894 | 0,09 |
| Creatinina (mg/dl) | 0,82±0,34 | 1,24±2,01 | 0,34 |
| Bilirrubina Total (mg/dl) | 0,75±0,79 | 0,83±1,12 | 0,84 |
| ASAT(UI/l) | 78±66 | 40±44 | 0,16 |
| ALAT(UI/l) | 42±34 | 25±21 | 0,24 |
| Sodio (mEQ/l) | 129±5 | 135±4 | 0,02 |
| Potasio (mEQ/l) | 4,27±0,54 | 3,73±0,75 | 0,03 |
| FAL(UI/l) | 235±263 | 338±548 | 0,46 |
| GGT (UI/l) | 126±130 | 146±171 | 0,73 |
| VES (mm/hora) | 92±31 | 70±40 | 0,12 |

Tabla 7: Comparaciones entre datos de laboratorio de pacientes con resultados de los estudios de MO positivo y negativo para infecciones oportunistas.

A continuación, se clasificaron los valores del recuento de linfocitos CD4 en “menos de 50 cel/mm³”, “entre 50-99 cel/mm³”, “entre 100-200 cel/mm³” o “ mayor a 200 cél//mm³”. Los resultados indican que la distribución de los pacientes no fue homogénea asociándose, de manera estadísticamente significativa, los valores menores con los pacientes [MO+]. Los datos se observan en la **Tabla 8**.

| Recuento de linfocitos CD4 | [MO+] | [MO-] | Total | p |
|-----------------------------------|--------------|--------------|--------------|-------------|
| Menos de 50 cel/mm ³ | 6 | 7 | 13 | 0,03 |
| De 50-99 cel/mm ³ | 0 | 9 | 9 | |
| De 100-200 cel/mm ³ | 2 | 6 | 8 | |
| Mayor a200 cel/mm ³ | 0 | 6 | 6 | |
| Total | 8 | 28 | 36 | |

Tabla 8: Relación entre el recuento de linfocitos CD4 categorizados y los resultados del estudio de MO.

El resto de los exámenes de laboratorio se recategorizaron, según la variable considerada, en “normal” o “plaquetopenia” (menos de 150000/mm³), “anemia” (menos de 12 g/dl en mujeres y menos de 13 g/dl en varones), “leucopenia” (menos de 4000/mm³), “creatinina elevada” (mayor de 1,20 mg/dl), “urea elevada” (mayor de 49 mg/dl), “bilirrubina elevada” (mayor de 1,50 mg/dl), “ASAT elevada” (mayor de 38 UI/l), “ALAT elevada” (mayor de 41 UI/l), “hiponatremia” (menos de 135 mEq/l) , “hipokalemia” (menor 3,5 mEq/l), “FAL elevada” (mayor de 130 U/l), “GGT elevada” (mayor de 55 UI/l) y “VES elevada” (mayor a 15 mm/hora). Los resultados obtenidos al comparar las frecuencias de ocurrencia en los grupos [MO+] y [MO -] se detallan en la **Tabla 9**.

| Variable | Categoría | MO[+] | MO[-] | Total | p |
|--------------------|------------------|--------------|--------------|--------------|----------|
| Plaquetas | Normal | 3 | 20 | 23 | 0,10 |
| | Plaquetopenia | 5 | 8 | 13 | |
| | Total | 8 | 28 | 36 | |
| Hemoglobina | Normal | 0 | 3 | 3 | 0,99 |
| | Anemia | 8 | 25 | 33 | |
| | Total | 8 | 33 | 36 | |
| Leucocitos | Normal | 3 | 17 | 20 | 0,42 |
| | Leucopenia | 5 | 11 | 16 | |
| | Total | 8 | 28 | 36 | |
| Creatinina | Normal | 7 | 26 | 33 | 0,54 |
| | Elevada | 1 | 2 | 3 | |
| | Total | 8 | 28 | 36 | |
| Urea | Normal | 7 | 22 | 29 | 0,99 |
| | Elevada | 1 | 6 | 7 | |
| | Total | 8 | 28 | 36 | |

cont.

| | | | | | |
|--------------------|--------------|----------|-----------|-----------|------|
| Bilirrubina | Normal | 7 | 25 | 32 | 0,99 |
| | Elevada | 1 | 3 | 4 | |
| | Total | 8 | 28 | 36 | |
| ASAT | Normal | 4 | 19 | 23 | 0,42 |
| | Elevada | 4 | 9 | 13 | |
| | Total | 8 | 28 | 36 | |
| ALAT | Normal | 6 | 24 | 30 | 0,59 |
| | Elevada | 2 | 4 | 6 | |
| | Total | 8 | 28 | 36 | |
| Sodio | Normal | 2 | 17 | 19 | 0,10 |
| | Hiponatremia | 6 | 11 | 17 | |
| | Total | 8 | 28 | 36 | |
| Potasio | Normal | 7 | 18 | 25 | 0,39 |
| | Hipokalemia | 1 | 10 | 11 | |
| | Total | 8 | 28 | 36 | |
| FAL | Normal | 3 | 14 | 17 | 0,69 |
| | Elevada | 5 | 14 | 19 | |
| | Total | 8 | 28 | 36 | |
| GGT | Normal | 4 | 13 | 17 | 0,99 |
| | Elevada | 4 | 15 | 19 | |
| | Total | 8 | 28 | 36 | |
| VES | Normal | 0 | 3 | 3 | 0,99 |
| | Elevada | 8 | 25 | 33 | |
| | Total | 8 | 28 | 36 | |

Tabla 9: Relación entre valores categorizados de los exámenes de laboratorio y los resultados de los estudios de MO (MO[+] y MO[-]).

De la tabla anterior se desprende que las determinaciones de Plaquetas y Sodio discriminadas en “normal” o “alterada” se asociaron, aun con diferente significado estadístico, con los resultados de los estudios de MO.

Al estudiar la asociación entre los hallazgos de la radiografía de tórax y los resultados de los estudios de MO se verificó, como se muestra en la **Tabla 10**, que ambas variables no se relacionaron de manera estadísticamente significativa ($p=0,34$).

| Hallazgos de la radiografía de tórax | MO[+] | MO[-] | Total |
|--|----------|-----------|-----------|
| Normal | 4 | 20 | 24 |
| Infiltrados intersticiales micronodulillares bilaterales | 3 | 3 | 6 |
| Derrame pleural unilateral | 1 | 1 | 2 |
| Lesión fibrótica de tipo secuelar | 0 | 1 | 1 |
| Opacidad alveolar basal derecha sin derrame pleural | 0 | 2 | 2 |
| Infiltrado intersitial micronodulillar con derrame pleural bilateral | 0 | 1 | 1 |
| Total | 8 | 28 | 36 |

Tabla 10: Relación entre los hallazgos de la radiografía de tórax y los resultados de los estudios de MO (MO[+] y MO[-]).

Referente a los motivos de solicitud del estudio de MO y la distribución de sus frecuencias en relación con los resultados, se comprobó asociación estadísticamente significativa entre ambas variables. Así, en el grupo MO[+], a diferencia de los pacientes con MO[-], se constató la presencia de fiebre más pancitopenia o bicitopenia sin presentarse otros motivos (**Tabla 11**).

| Motivos | MO[+] | MO[-] | Total | p |
|--|----------|-----------|-----------|-------------|
| Bicitopenia + ADP mediastinales | 0 | 1 | 1 | 0,01 |
| Pancitopenia | 0 | 3 | 3 | |
| Fiebre prolongada de origen desconocido | 0 | 1 | 1 | |
| Pancitopenia+ fiebre | 4 | 2 | 6 | |
| Bicitopenia | 0 | 10 | 10 | |
| Anemia + fiebre | 0 | 2 | 2 | |
| No especificado | 0 | 2 | 2 | |
| Bicitopenia + fiebre | 4 | 2 | 6 | |
| Bicitopenia + infiltrados pulmonares | 0 | 1 | 1 | |
| Bicitopenia en contexto de meningitis por criptococo | 0 | 2 | 2 | |
| En contexto de dx de LNH | 0 | 2 | 2 | |
| Total | 8 | 28 | 36 | |

Tabla11: Relación entre motivos de solicitud del estudio de MO y sus resultados (MO[+] y MO[-]). ADP:adenopatías, DX: diagnóstico, LNH: linfoma no Hodgkin

Respecto de los **tratamientos**, el 64% de los pacientes recibió tratamiento empírico y el 58% tratamiento específico haciéndose evidente una superposición de terapéuticas. Debido a los resultados de los estudios de MO, en 7 pacientes (19%) se constató un **cambio de conducta terapéutica**.

El análisis luego de los resultados del estudio MO evidenció un cambio de conducta, con frecuencia significativamente mayor en los pacientes con MO[+] (**Tabla 12**).

| | | MO[+] | MO[-] | Total | p |
|---|--------------|----------|-----------|-----------|--------------|
| Cambio de conducta luego de los resultados de los estudios de la MO | Si | 5 | 2 | 7 | 0,003 |
| | No | 3 | 26 | 29 | |
| | Total | 8 | 28 | 36 | |

Tabla 12: Relación entre cambio de conducta terapéutica y resultados (MO[+] y MO[-]).

Por último, se cotejaron las frecuencias correspondientes a haber tenido internación en UTI y de muerte hospitalaria con los resultados de MO. Pudo comprobarse, aun con significado estadístico menor que hubo mayor frecuencia de fallecimientos, en términos relativos, en los pacientes con MO [+] (**Tabla 13**).

| | Categoría | MO[+] | MO[-] | Total | p |
|---------------------|--------------|----------|-----------|-----------|------|
| Internación en UTI | Si | 5 | 9 | 14 | 0,21 |
| | No | 3 | 19 | 22 | |
| | Total | 8 | 28 | 36 | |
| Muerte hospitalaria | Si | 4 | 5 | 9 | 0,08 |
| | No | 4 | 23 | 27 | |
| | Total | 8 | 28 | 36 | |

Tabla 13: Relación entre haber tenido internación en UTI y muerte hospitalaria con los resultados (MO[+] y MO[-]).

Discusión

Es sabido que en los pacientes con infección por el VIH y recuento de linfocitos CD4 menores a 200 cel/mm³ es frecuente la afectación por gérmenes oportunistas que pueden alcanzar la MO. Como consecuencia de esto es común hallar la presencia de fiebre y alteraciones del recuento celular en sangre periférica (citopenias) (1).

Las infecciones diseminadas, ya sean causadas por micobacterias (típicas o atípicas) o bien de etiología fúngica, continúan siendo importantes causas de morbi-mortalidad relacionadas con la infección por el VIH.

Cuando se diagnostica la infección por *Micobacterium tuberculosis* (TBC) en el contexto de la infección reciente por el VIH, la mayoría de los pacientes se presentan con enfermedad pulmonar cavitaria o formas típicas de la misma. En los pacientes con enfermedad avanzada y recuentos bajos de linfocitos CD4, en cambio, son más frecuentes de hallar formas atípicas, afectación extrapulmonar y formas diseminadas. En este contexto la prueba de PPD o el examen de esputo pueden resultar insuficientes para descartar la posibilidad de TBC.

Asimismo, las infecciones fúngicas diseminadas (incluyendo la histoplasmosis y la criptococosis) también pueden presentarse con síndromes febriles clínicamente difíciles de distinguir de las infecciones micobacterianas (10), por lo tanto resulta importante en este escenario contar con herramientas útiles como metodología diagnóstica.

Si bien existen numerosos estudios que demuestran la utilidad de la punción biopsia de MO en la investigación del origen de alteraciones en sangre periférica, así como otros que han evaluado su rédito diagnóstico en casos de fiebre prolongada (2,3,4), la estrategia diagnóstica más adecuada para la evaluación de las infecciones fúngicas o micobacterianas diseminadas en pacientes infectados por el VIH no ha sido determinada en forma concluyente (10).

El estudio de la MO se incluye a menudo en la evaluación diagnóstica de pacientes con VIH/SIDA en quienes se sospecha la presencia de infecciones micobacterianas o fúngicas diseminadas. El valor específico de este método, no obstante, no ha sido claramente definido.

Varios estudios sobre el rédito diagnóstico de la exploración de la MO en pacientes con infección por VIH han sido reportados. El estudio de la MO ofrece la posibilidad de proporcionar información relativamente rápida cuando es necesario tomar conductas terapéuticas acerca de la presencia de infecciones oportunistas, a la espera de cultivos que

pueden demorar varias semanas. Además, puede brindar datos útiles sobre la existencia de enfermedades hematológicas coexistentes, también frecuentes en estos pacientes (12).

En nuestro trabajo se pudo observar que el motivo más frecuente de solicitud del estudio de MO fue la presencia en el hemograma de bicitopenia, seguido por bicitopenia o pancitopenia asociadas a fiebre; también fue solicitado en algunos casos con la intención de diagnosticar o estadificar una enfermedad linfoproliferativa.

En lo que respecta a los motivos de solicitud del estudio de MO y la distribución de sus frecuencias en relación con los resultados, se comprobó asociación estadísticamente significativa entre ambas variables. Así, en el grupo MO [+], se constató la presencia de fiebre más pancitopenia o bicitopenia sin presentarse otros motivos, acorde con lo descrito en la bibliografía revisada (10,13).

Los resultados de la bacteriología para gérmenes comunes indicaron que el 97% de los cultivos fue negativo, en tanto que el cultivo específico para BAAR fue negativo en todas las muestras. Estos hallazgos no son coincidentes con la literatura al respecto, donde los datos son dispares, ya que algunos autores reportan un 69% de infecciones micobacterianas (4), mientras otros un 28% (10,12) y algunos hasta un 16% (11). Podemos atribuir esta diferencia a que, en nuestro estudio, sólo se obtuvo como diagnóstico final en un solo paciente la infección diseminada por *Micobacterium tuberculosis*.

El cultivo micológico mostró un rédito del 19,4% (6 casos de *Histoplasma capsulatum* y 1 caso *Criptococcus neoformans*), similar a lo reportado en otras series (13).

Las biopsias de MO evidenciaron, en la mayor proporción de los casos (11, representando el 30,6%), hallazgos correspondientes a una MO hipocelular con cambios reactivos asociados al VIH. Estos datos contrastan con los hallazgos de Ciaudo *et al.*(13) quienes reportaron un mayor porcentaje de MO normo/hipercelular (87%) al igual que Tripathi *et al.*(14) y Gluckman *et al.* 74% (7).

Está descrito que dentro de los diferentes grados de displasia que se pueden encontrar en la MO en cualquiera de las tres series hematopoyéticas, es más frecuente el hallazgo de displasia eritroide, lo cual coincide con lo reportado en nuestro estudio donde encontramos 7 casos (19,4%) (14). Aún no queda claro si la infección de las células hematopoyéticas por el VIH puede desempeñar un papel en la alteración de la hematopoyesis. Sin embargo, las anormalidades hematológicas en los pacientes con infección por el VIH/SIDA, podrían estar relacionadas a un número disminuido de células progenitoras hematopoyéticas o a una modulación defectuosa de su crecimiento (2,11).

Cabe destacar que 5 biopsias (14%) informaron la presencia de granulomas (3 con gérmenes y 2 sin la presencia de ellos), cercano a lo descrito por Gluckman *et al.*(7) quienes describen un 20%, aunque otros autores como Brook *et al.* reportan este dato en un 30-40% (9).

Al evaluar la presencia de diferentes síntomas y signos y su posible asociación con los resultados de los estudios de MO, se constató que la expectoración fue significativamente más frecuente en los pacientes con MO [+]. No hallándose evidencia sobre esta asociación en la literatura consultada.

Con respecto a la información proporcionada por el examen físico, se encontró asociación altamente significativa entre los hallazgos de mayores frecuencias de esplenomegalia y, aun con significado estadístico escaso, de hepatomegalia y soplo en los pacientes MO [+]. En contraste con lo reportado por Akpek *et al.* quienes no encuentran asociación estadísticamente significativa entre los resultados de la MO y la presencia de organomegalias (12).

Cuando se compararon los datos de laboratorio de ambos grupos de pacientes se evidenció valores significativamente menores de linfocitos CD4, hematocrito, hemoglobina, leucocitos, plaquetas y sodio y mayores de potasio en el grupo MO [+], en tanto que el resto de las determinaciones no mostró diferencias estadísticamente significativas. En la literatura revisada al respecto Akpek *et al.*(12) encuentran asociación estadísticamente significativa dentro de los datos de laboratorio con valores elevados de bilirrubina directa, en tanto que Hernández-Matamoros *et al.* encuentran asociación con valores elevados de LDH y ASAT (15).

Numerosos estudios demuestran una mayor frecuencia de infecciones oportunistas en pacientes con recuentos bajos de linfocitos CD4, asociación que pudo evidenciarse también en nuestro trabajo ya que los resultados indicaron de manera estadísticamente significativa valores menores de linfocitos CD4 en los pacientes MO [+] (6, 9, 10, 11, 15).

Analizando lo referente a los tratamientos recibidos debido a los resultados de los estudios de MO, en 7 pacientes (19%) se constató un cambio de conducta terapéutica. En los trabajos consultados esta variable no fue analizada.

Por último, cuando se compararon las frecuencias correspondientes a haber tenido internación en UTI y de muerte hospitalaria con los resultados de MO pudo comprobarse, aun con significado estadístico menor, que hubo mayor frecuencia de fallecimientos, en términos relativos, en los pacientes con MO [+], posiblemente en relación a la asociación con menores

valores de recuento de linfocitos CD4 y por ende a un estadio más avanzado de la infección por el VIH.

Limitaciones

Por tratarse de un estudio retrospectivo una limitación puede considerarse la falta de registros originales sistematizados y por ello la recolección dificultosa de los datos, sin embargo la mayoría de los resultados encontrados fueron concordantes con los informados en otros trabajos, destacando la importancia de realizar estudios descriptivos para comparar la realidad de nuestra población.

Conclusiones

El presente trabajo es el primero de estas características realizado sobre el estudio de MO en pacientes VIH en el Hospital Provincial del Centenario.

Hemos podido observar que la expectoración, la esplenomegalia y un bajo recuento de linfocitos CD4 fue hallado significativamente en forma más frecuente en los pacientes con estudio de MO [+]. Por lo cual podrían ser puntos a tener en cuenta o a considerar al momento de solicitar la biopsia de MO.

El estudio de MO debe considerarse en forma temprana en el escenario de pacientes con enfermedad avanzada por el VIH, con recuentos de linfocitos CD4 bajo, fiebre y pancitopenia/bicitopenia ya que puede conducir rápidamente hacia un diagnóstico específico, facilitando así una intervención terapéutica temprana y apropiada.

Bibliografía

1-Tanaka PY, Hadad DJ, Barletti SC, De Souza SA, Calore EE. Bone marrow biopsy in the diagnoses of infectious and non-infectious causes in patients with advanced HIV infection. *Journal of Infection* 2007; 54: 362-366.

2-Kulkosky J, Laptev A, Shetty S, Srinivasan A, BouHamdan M, Prockop D, Pomerantz R. Human Immunodeficiency Virus Type 1 Vpr Alters Bone Marrow Cell Function. *Blood* 1999; 93: 1906-1915.

3-Hot A, Jaisson I, Girard C, French M, Vital Durand D, Roussel H, Ninet J. Yield of Bone Marrow Examination in Diagnosing the Source of Fever of Unknown Origin. *Arch Intern Med*. 2009; 169 (21): 2018-2023.

4-Benito N, Nuñez A, De Gárgolas M, Esteban J, Calabuig T, Rivas MC, Fernandez Gurrero M. Bone Marrow Biopsy in the Diagnosis of Fever of Unknown Origin in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1577-1580.

5-Barba R, Gómez-Rodrigo J, Marco J, Rondón P, Eroles G, Lopez-Varas M, Torres R. Fiebre de origen desconocido en pacientes VIH positivos. *An Med Interna* 2001; 18: 181-186.

6-Karstaedt AS, Pantanowitz L, Omar T, Sonnendecker HE, Patel M. The utility of bone marrow examination in HIV-infected adults in South Africa. *Q J Med*. 2001; 94: 101-105.

7-Gluckman RJ, Rosner F, Guarneri J. The diagnostic utility of bone marrow aspiration and biopsy in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Journal of the National Medical Association*. 1990; 81: 119-125.

8-Fernandez-Aviles F, Ribera JM, Romeu J, Batlle M, Navarro JT, Manterola JM. The usefulness of the bone marrow examination in the etiological diagnosis of prolonged fever in patients with HIV infection. *Med Clin* 1999; 112: 641-645.

9-Brook MG, Ayles H, Harrison C, Ronwtree C, Miller R. Diagnostic utility of bone marrow sampling in HIV positive patients. *Genitourin Med* 1997; 73: 117-121.

10-Kilby JM, Marques MB, Jaye DL, Tabereaux PB, Reddy V, Waites K. 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: 123-128.

11-Madrigal-Jimenez HM, Hernandez-Rivera G. Utilidad del estudio microscópico de médula ósea en pacientes con infección por VIH y pancitopenia. *Gac Med Mex* 2006; 142: 13-17.

12-Akpek G, Lee SM, Gagnon DR, Cooley TP, Wright DG. Bone Marrow Aspiration, Biopsy and Culture in the Evaluation of HIV-Infected Patients for Invasive Mycobacteria and Histoplasma Infections. *American Journal of Hematology* 2001; 67: 100-106.

13-Ciaudo M, Doco-Lecompte T, Guertier C, D'Agay MF, David F, Riounal N, Buu-Hoy A, Molina JM, Kazatehchkin M, Modai J, Lecompte T. Revisited indications for bone marrow examinations in HIV-infected patients. *Eur J of Haematol* 1994; 53: 168-174.

14-Tripathi AK, Misra R, Kalra P, Gupta n, Ahmad R. Bone Marrow Abnormalities in HIV Disease. *JAPL* 2005; 53: 705-710.

15-Hernandez-Matamoros H, Solano-Chinchilla A, Carrillo Dover P. Histoplasmosis en pacientes con infección por el VIH en un hospital de Costa Rica: un estudio comparativo. *La gaceta de infectología y microbiología clínica latinoamericana* 2012; 2: 16-31.