

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y enfermedad tromboembólica venosa: descripción de una serie de casos

Venous thromboembolism in patients with HIV: A case series

Introducción

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha convertido en una enfermedad crónica de distribución mundial. El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha prolongado la expectativa de vida de estos pacientes y las complicaciones a largo plazo relacionadas con la infección VIH. En la literatura reciente se ha descrito la posibilidad de que la infección por este virus incremente el riesgo de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) por mecanismos no bien aclarados.

Pacientes y método

Estudio descriptivo en el que se analizaron los 14 pacientes VIH positivo que fueron diagnosticados de una ETV en el Hospital Universitario de Fuenlabrada entre los años 2004 y 2010. Se analizaron los factores de riesgo, la situación inmunológica en el momento del diagnóstico de la trombosis, el antecedente de infección oportunista y de neoplasia, y los estados protrombóticos congénitos.

Resultados

La incidencia de ETV en nuestra población VIH fue del 3,5%. La edad media fue de 47 años \pm DE 10,50, de los cuales 12 eran hombres (85,7%) y 2 mujeres (14,3%). La forma de presentación más frecuente fue la embolia pulmonar (42,9%), seguido de la TVP proximal (28,6%) y de la trombosis venosa profunda distal (14,3%). No se identificó factor de riesgo para el tromboembolismo venoso en 10 pacientes (71,4%). Se identificaron como factores precipitantes la inmovilización en 3 casos y la toma de anovulatorios orales en otro. El estadio C3 fue el más frecuente (35,7%), seguido del C1 (21,4%). El 35,7% de nuestros pacientes tenían una carga viral $<$ 40 copias/ml y los niveles de CD4 fueron $<$ 200/mm³ en la mitad de los casos. Hubo antecedente de infección oportunista en 7 pacientes (50%), en 4 casos infección diseminada por citomegalovirus, y en 3 pacientes tuberculosis pulmonar. Se identificaron 2 neoplasias, un sarcoma de Kaposi y un linfoma extranodal. Estaban recibiendo TARGA el 64,3% de los pacientes, la mitad de los cuales tenían un inhibidor de proteasas. Se detectó la presencia de anticuerpos antifosfolípido en 10 pacientes (71,4%) y alteraciones en el estudio de trombofilia en el 78,6% de los pacientes (tabla 1).

Discusión

La incidencia de ETV en nuestra población VIH fue del 3,5%, mayor que en la población general, como describen otros autores. En un metanálisis¹ se analizaron diez estudios epidemiológicos de tromboembolismo venoso en población VIH, observándose una incidencia del 18% para TVP. En otro trabajo² se observó una incidencia del 0,26% para TVP en 42.935 pacientes VIH, la misma aportada por otro estudio para embolia pulmonar³. En una publicación reciente⁴ se ha encontrado relación entre la ETV y el consumo de tabaco, historia familiar, glucemia y dímero D. En nuestro trabajo la mayor parte de los pacientes no presentaron factor de riesgo para el tromboembolismo venoso. Parece que la mayor parte de los

Tabla 1
Resultados del estudio de trombofilia

Tipo de defecto	Frecuencia	Porcentaje
Déficit de PC	4	28,6
MGP en heterocigosis	3	21,5
Déficit de PS	2	14,3
Factor V de Leiden en heterocigosis	1	7,1
RPCA y déficit de PS	1	7,1
Estudio de trombofilia normal	3	21,5

MGP: mutación G20210A de la protrombina; PC: proteína C; PS: proteína S; RPCA: resistencia a la proteína C activada.

episodios trombóticos ocurren en pacientes con recuentos de células CD4 $<$ 200/mm³ y son más comunes en los pacientes que tienen infecciones oportunistas^{5,6}. En un estudio⁷ se observó una incidencia de TVP del 0,96% en 728 pacientes infectados por el VIH y una incidencia dos veces mayor (1,9%) en 250 pacientes con diagnóstico de sida, y en otro estudio⁸ se encontró una incidencia de ETV del 24% en 37 pacientes con un recuento de CD4 $<$ 200/mm³ y del 1,1% en 94 pacientes con un recuento CD4 $>$ 200/mm³. No podemos establecer esta asociación en nuestro trabajo, ya que el número de pacientes con recuento CD4 tanto por encima como por debajo fue similar. El estado hipercoagulable podría estar condicionado por un descenso de proteínas anticoagulantes. El déficit de ATIII se ha observado en pacientes VIH con síndrome nefrótico. Los niveles de proteína C (PC) y de proteína S (PS) parecen estar descendidos por mecanismos no aclarados, y se postula que la liberación de micropartículas derivadas de la apoptosis linfocitaria podría hacer que se ligaran a ambas e inactivarlas⁹. En nuestra serie el déficit de PC y de PS fue diez veces más frecuente que lo estimado para la población general. Diversos estudios han demostrado una prevalencia de anticuerpos antifosfolípido de entre el 82 y el 92% en pacientes VIH¹⁰, resultado reproducido en el análisis de nuestra serie. En resumen, hemos obtenido una alta prevalencia de ETV asociada a un estado hipercoagulable primario en nuestra población VIH. Creemos que se necesitan más estudios clínico-epidemiológicos que nos permitan conocer mejor los mecanismos responsables de las alteraciones de la hemostasia en este grupo de pacientes para establecer pautas adecuadas de trombopprofilaxis en situaciones de riesgo para ETV.

Bibliografía

- Klein SK, Slim EJ, De Kruijff MD, Keller TT, ten Cate H, Van Gorp ECM, et al. Is chronic HIV infection associated with venous thrombotic disease? A systematic review. *Neth J Med.* 2005;63:129–36.
- Sullivan PS, Dworkin MS, Jones JL, Hooper WC. Epidemiology of thrombosis in HIV-infected individuals. The Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Project. *AIDS.* 2000;14:321–4.
- Howling SJ, Shaw PJ, Miller RF. Acute pulmonary embolism in patients with HIV disease. *Sex Transm Infect.* 1999;75:25–9.
- Ford ES, Greenwald JH, Richterman AG, Rupert A, Dutcher L, Badralmaa Y, et al. Traditional risk factors and D-dimer predict incident cardiovascular disease events in chronic HIV infection. *AIDS.* 2010;24:1509–17.
- Lijfering WM, Sprenger HG, Georg RR, van der Meulen PA, van der Meer J. Relationship between progression to AIDS and thrombophilic abnormalities in HIV infection. *J Clin Chem.* 2008;54:1226–33.
- Laing RBS, Brettelle RP, Leen CLS. Venous thrombosis in HIV infection. *Int J STD AIDS.* 1996;7:82–5.
- Cohen JR, Lackner R, Wenig P, Pillari G. Deep venous thrombosis in patients with AIDS. *N Y State J Med.* 1990;90:159–61.
- Saif MW, Bona R, Greenberg B. AIDS and thrombosis: Retrospective study of 131 HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS.* 2001;15:311–20.
- Erbe M, Rickerts V, Bauersachs RM, Lindhoff-Last E. Acquired protein C and protein S deficiency in HIV-infected patients. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2003;9:325–31.
- Galvão L, Brites C, Atta ML, Atta A, Lima I, Gonzalez F, et al. Antiphospholipid antibodies in HIV-positive patients. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1825–30.

Ana Isabel Franco Moreno*, Cristina Lucía de Ancos Aracil,
Noemí Cabello Clotet
y Juan Víctor San Martín López

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Fuenlabrada,
Fuenlabrada, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: afranco.hflr@salud.madrid.org
(A.I. Franco Moreno).

doi:10.1016/j.eimc.2011.11.017

Primer aislamiento en España de *Aurantimonas altamirensis* procedente de un hemocultivo de port-a-cath en un paciente con mieloma múltiple tipo Bence-Jones

First isolation in Spain of *Aurantimonas altamirensis* in a blood culture from a port-a-cath in a patient with Bence-Jones type multiple myeloma

Sr. Editor:

Describimos el caso de una mujer de 65 años, residente en Valencia, diagnosticada en 2007 de mieloma múltiple tipo Bence-Jones Kappa, estadio IIIB. Consulta nuevamente en 2011, diagnosticándose progresión de la enfermedad, con presencia de dos plasmocitomas, uno en parrilla costal izquierda y otro, en pala ilíaca izquierda.

Los antecedentes médicos más interesantes son: haber estado en tratamiento con bortezomib-dexametasona (bortezomib 1,3 mg/m² días 1-4-8 y 11; dexametasona 40 mg/día, 4 días) y radioterapia (dosis total de 30 Gy en 10 sesiones) durante 8 ciclos con respuesta parcial. Se instaura tratamiento con ácido zoledrónico (4 mg cada 4 semanas) por vía intravenosa.

A los 2 días de administrar la primera dosis, acude a urgencias por fiebre (> 38° C). En la exploración física no se evidencian signos patológicos y en la radiología de tórax, no se observan hallazgos de interés. Los parámetros del hemograma más relevantes fueron: 3,15 × 10⁹/l leucocitos (64,2% neutrófilos), 97,5 g/l de hemoglobina, 30% de hematocrito y 145 × 10⁹/l plaquetas.

Desde el punto de vista epidemiológico no refiere contacto con animales, alimentos no higienizados y aguas no tratadas.

En urgencias, se extraen hemocultivos seriados de sangre periférica y uno de port-a-cath, cultivo de orina, exudado faríngeo y esputo.

Ante la sospecha de síndrome febril no focal y buen estado de salud, se procede al alta el mismo día con levofloxacin 500 mg/24 horas por vía oral durante 7 días. A la semana de iniciar el tratamiento, presenta mejoría clínica (afebril) y hemocultivos de control negativos. Después de 7 meses la paciente permanece afebril, sin consultar nuevamente por el mismo cuadro.

Los cultivos de orina, exudado faríngeo y esputo no mostraron aislamientos, pero en el hemocultivo aerobio procedente de port-a-cath se detecta crecimiento bacteriano. El sistema utilizado fue el Bactec 9120® (Becton Dickinson, BD) y en la tinción de Gram del hemocultivo positivo, se observan bacilos gramnegativos. Los medios de cultivo empleados fueron agar chocolate, agar sangre con Tripticasa de soja (a 37° C y 5-10% de CO₂, BD) y agar MacConkey (BD) a 37° C.

A las 24 horas, crecieron una colonias pequeñas (1 mm de diámetro aprox.), mucosas y transparentes en agar chocolate, agar sangre y agar MacConkey. La catalasa y oxidasa fueron positivas. En el panel de identificación y estudio de sensibilidad no hubo crecimiento (Combo type 53, gramnegativos de MicroScan® Walk-Away, Dade Behring, de Siemens, Sacramento, California, EE. UU.) del mismo modo, que en la batería de identificación comercial tipo API 20NE (bioMérieux®, Marcy-L'Étoile, Francia).

Se procesaron pruebas de sensibilidad para bacilos gramnegativos no-fermentadores mediante el método de difusión disco-placa Kirby-Bauer en agar Mueller-Hinton (BD) según las normas de *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI), documento M100-S21 de 2010. El microorganismo aislado fue sensible a ampicilina, amoxicilina-clavulánico, cefuroxima, cefoxitina, cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepima, piperacilina-tazobactam, amikacina, gentamicina, ciprofloxacino, imipenem y aztreonam (Neo-Sensitabs™ de Rosco Diagnostica®) y resistente a fosfomicina y trimetoprim-sulfametoxazol (Neo-Sensitabs™ de Rosco Diagnostica®).

El informe preliminar indicó la presencia de un bacilo gramnegativo no fermentador sensible a betalactámicos, monobactámicos, quinolonas, aminoglucósidos y carbapenemes, resistente a fosfomicina y trimetoprim-sulfametoxazol, pendiente de identificación definitiva.

Remitimos la cepa al Instituto Valenciano de Microbiología (Bétera, ENAC, según la norma UNE-EN ISO 15. 189), como centro de referencia en nuestra comunidad de entidad privada, para secuenciación del gen 16S rARN e informamos *Aurantimonas altamirensis*. La secuencia amplificada fue de 1200 pb, localizada en una región del gen 16S rARN. Se identificó en la base de datos del NCBI usando el algoritmo blast-n (BLAST, GenBank **FN658986.1**) obteniendo un 99% de alineamiento como resultado y homología de la misma y única especie, para *Aurantimonas altamirensis*.

Aurantimonas altamirensis es una Proteobacteria, clase *Proteobacteria alfa*, orden *Rhizobiales* y familia *Aurantimonadaceae*¹. Se caracteriza por ser un bacilo gramnegativo, aerobio estricto, metabolismo oxidativo, que crecen a 35° C y en atmósfera de CO₂ al 5%, inmóvil, hidroliza la urea, oxidasa positivo y catalasa positivo. Su clasificación ha sido revisada actualmente por Rathsack et al., en 2010² y anteriormente por Jurado et al., en 2006³. Se conoce como microorganismo de aguas marinas y su primer aislamiento fue publicado por Jurado et al., como especie bacteriana procedente de las cuevas de Altamira, Cantabria, España³.

Este microorganismo fue descrito en muestras clínicas en 2008 por Luong et al., desde entonces, los aislamientos en humanos se han considerado probables productores de infección⁴, tipo queratitis, úlceras corneales e infecciones respiratorias en pacientes con fibrosis quística. Otros autores han publicado algún caso de bacteriemia⁵ y recientemente, se han documentado aislamientos en derrames pleurales⁶, de pacientes residentes en zonas próximas (10-30 km) a la Albufera de Valencia, España.

El caso descrito es interesante, en cuanto a los aspectos epidemiológicos y también, por la escasez de aislamientos en humanos.

No encontramos explicación alguna, salvo, en la residencia actual de la paciente, por ello, coincidimos con Téllez-Castillo et al., en 2010⁶, en que la proximidad con la Albufera, como laguna costera cerca del mar mediterráneo, podría tener alguna explicación.

Desde nuestro punto de vista, es importante la descripción de este microorganismo, por varias razones, entre ellas, el desconocimiento de los mecanismos de patogenicidad o virulencia del microorganismo en pacientes hematológicos, la respuesta de los mecanismos inmunológicos implicados, que actualmente no se han descrito y la escasa experiencia en el uso de terapias