



Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos como forma de presentación de adenocarcinoma de colon

Sr. Editor: La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es una entidad relativamente frecuente, pese a una posible forma idiopática, es siempre imprescindible descartar la presencia de procesos subyacentes. Éstos incluyen enfermedades infecciosas, del colágeno, endocrinológicas, síndromes de inmunodeficiencia y neoplasias: linfomas no hodgkinianos, enfermedad de Hodgkin, leucemia linfática crónica, timomas, quistes ováricos y adenocarcinomas productores de mucina^{1,3}.

La enfermedad hemolítica por anticuerpos fríos es una entidad rara. Representa el 20-30% de los casos de AHAI y generalmente se manifiesta en el contexto de otro proceso. Los síndromes linfoproliferativos, las neoplasias, las infecciones, la neumonía por *Mycoplasma*, la mononucleosis o la infección por citomegalovirus son las causas más frecuentes⁴. Es excepcional su vinculación con tumores sólidos y, sobre todo, que sea la presentación de un cáncer oculto, manifestado por la persistencia de AHAI hasta la resección del tumor.

Varón de 68 años de edad con antecedentes de tuberculosis pleural a los 14 años y cardiopatía isquémica crónica tratada con bloqueadores beta, nitratos e inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina, artropatía urática sintomática tratada con allopurinol, bebedor de 80 g de etanol y hepatopatía crónica estable. Ingresó en nuestro centro para el estudio de una anemia macrocítica; requiere el aporte de 13 concentrados de hematíes en los últimos 6 meses por presentar manifestaciones generales del síndrome anémico y angina inestable. La anamnesis por órganos y aparatos fue negativa, salvo por la presencia de un dolor abdominal en el vacío izquierdo sin relación con la ingesta, ni evidencia de hemorragia digestiva alta o baja, alteración del ritmo intestinal o productos patológicos en la deposición. En la exploración física presentaba palidez de la piel y los tejidos, sin adenopatías periféricas; soplo mitral, estigmas de hepatopatía crónica con hepatomegalia de 4 cm y esplenomegalia de 1 cm, sin signos de ascitis; dolor a la palpación profunda en el vacío izquierdo, sin clara defensa ni peritonismo. Los resultados de los estudios realizados desde su ingreso fueron los siguientes: hemoglobina, 58 g/l; volumen corpuscular medio, 102 FL; leucocitos, 8,6 × 10⁹/l con recuento normal; plaquetas, 347 × 10⁹/l; test de Coombs directo positivo con el suero antiglobulina poliespecífico, negativo con el suero antiglobulina monoespecífico anti-IgG y positiva con el suero monoespecífico anti-C3-C4 autoaglutinina de la clase IgM con especificidad anti-I, título de aglutininas en el suero > 1/1.000; reticulocitos, 300 × 10⁹/l; autoaglutinación y disposición de hematíes en pilas de monedas (previamente fue necesario el calentamiento de la muestra para la realización de la hematimetría); AST, 13 U/l; ALT, 36 U/l; lactatodeshidrogenasa, 2.318 U/l; el hierro, la ferritina, el índice de saturación de la transferrina, el ácido fólico y la vitamina B₁₂ fueron normales; las serologías para la hepatitis B y C, virus de la inmunodeficiencia humana, lúes y el estudio de coagulación fueron normales o negativos; el mielograma puso de manifiesto una hiperplasia de la serie eritropoyética; la biopsia de médula ósea, una hiperplasia roja sin infiltración neoplásica, y la tomografía computarizada (TC) torácica no evidenció ninguna alteración; la TC abdominal reveló una morfología hepática de hepatopatía crónica, y esplenomegalia con engrosamiento parietal del sigma de 8 cm, sugestivo de infiltración tumoral; la gastroscopía detectó una hernia hiatal, y la colonoscopia, una lesión estenosante en el sigma, cuya biopsia reveló la presencia de un adenocarcinoma; CEA, 6,3 ng/ml. Con el diagnóstico

de AHAI por anticuerpos fríos y adenocarcinoma de sigma se procedió a realizar una laparotomía, que confirmó el diagnóstico de adenocarcinoma de sigma con afectación de todas las capas parietales, e infiltración serosa, márgenes quirúrgicos libres y múltiples metástasis hepáticas en los segmentos II y VIII de más de 1 cm. Tras la cirugía de colon, el paciente no precisó en ningún momento soporte hematológico. A los 6 meses del procedimiento se detectó una recidiva de la lesión por la aparición de nuevas metástasis hepáticas; en la actualidad el paciente sigue un tratamiento adyuvante con capecitabina oral, con una situación clínica estable y sin progresión oncológica ni hemólisis.

Son muchos los procesos que se han relacionado con la AHAI (ingesta de fármacos, infecciones, enfermedades del colágeno y otras), entre los que destacan los siguientes: hipertiroidismo, colitis ulcerosa, sarcoidosis, anemia perniciosa y hepatopatías. La AHAI es una complicación poco habitual del cáncer, y no se conoce exactamente su incidencia. En una amplia serie en la que se estudiaban 865 pacientes con AHAI, 55 de ellos presentaban neoplasias no hematológicas, de las que el 10% correspondía a tumores ováricos³. En otro estudio de 130 pacientes con cáncer y AHAI, únicamente 10 casos presentaban tumores sólidos⁵.

Aunque los mecanismos de producción de hemólisis en los pacientes con tumores sólidos no han sido totalmente aclarados, se postulan múltiples teorías que incluyen la inducción de anticuerpos que reaccionarían de forma cruzada con los hematíes, la hemólisis por alteraciones microangiopáticas y la destrucción eritrocitaria inducida por la quimioterapia³. La anemia hemolítica microangiopática (AHMA) se caracteriza por la destrucción de hematíes en la microcirculación, debido a una lesión vascular primaria⁶. El diagnóstico se establece por la detección de una anemia hemolítica, habitualmente con reticulocitosis, la presencia de diferentes formas de hematíes fragmentados y deformados, y los cambios patológicos en los vasos de pequeño calibre. La AHMA forma parte del espectro de anomalías hematológicas halladas en pacientes con neoplasias malignas: tromboflebitis migrans (síndrome de Trouseau), coagulación intravascular diseminada (CID), embolias arteriales y endocarditis trombótica no bacteriana⁶. La asociación entre la AHMA y el cáncer es poco frecuente. El tipo de tumor más comúnmente hallado es el carcinoma gástrico (52%), seguido de las neoplasias mamarias (13%) y de pulmón (10%) y, en general, los tumores productores de mucina². La prueba de Coombs es negativa, los reticulocitos suelen estar aumentados, y la presencia de hematíes fragmentados en sus diferentes formas es un dato esencial para el diagnóstico. Se ha encontrado evidencia de CID en un 50% de pacientes⁶.

En las AHAI secundarias y relacionadas con neoplasias intervienen habitualmente anticuerpos de tipo caliente (IgG), los autoanticuerpos actúan a la temperatura del organismo, 37 °C, y la hemólisis es predominantemente extravascular. Es el tipo de AHAI más frecuente. Es bien conocida su asociación con neoplasias hematológicas (leucemia linfática crónica y linfomas) y no hematológicas (habitualmente carcinoma de ovario). Sin embargo, su relación con los anticuerpos fríos o las crioaglutininas (IgM) es excepcional, y anécdótica su vinculación con los tumores sólidos⁷. La asociación de AHAI y adenocarcinoma de colon se describió en 1974, al constatar en una paciente de 49 años la presencia de anemia con hemoglobina de 55 g/l, macrocitosis e ictericia, con un test de Coombs positivo, una hiperplasia reticulocitopatológica y una notable he-

mosiderosis de hígado, médula ósea y bazo, sin metástasis hepáticas, que no respondía al tratamiento esteroideo⁸. Desde 1981 se han comunicado varios casos de AHAI y adenocarcinoma de colon con coagulopatía de consumo (CID) y trombocitopenia después del tratamiento adyuvante con mitomicina y 5-fluoruracilo^{9,10}. La presentación en el tiempo del trastorno hemolítico en el contexto del adenocarcinoma de colon suele ser de aparición subaguda a los 3 meses del diagnóstico de la neoplasia, pero se ha podido diagnosticar algún caso a los 4 años, siempre en el contexto de una enfermedad diseminada con metástasis hepáticas⁷. En 3 de los 4 casos descritos por Yair et al⁹, la AHAI fue la causa del fallecimiento asociado con una coagulopatía de consumo. El síndrome hemolítico y las alteraciones de la coagulación se suelen asociar con adenocarcinomas productores de mucina y una actividad procoagulante, considerando que la AHAI es la consecuencia de las alteraciones de la coagulación^{6,7} y el tratamiento con protocolos de poliquimioterapia, que incluyen mitomicina, incluso seguidos de aparentes períodos de remisión clínica⁸, con evolución posterior a síndrome hemolítico-urémico y púrpura trombótica-trombocitopénica¹⁰.

Tras realizar una búsqueda bibliográfica en inglés desde 1967 hasta 2004, en la base PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov), cruzando los términos «anemia hemolítica autoinmune por crioaglutininas» y «adenocarcinoma de colon», únicamente hemos encontrado una comunicación que hace referencia a AHAI por crioaglutininas en neoplasias no hematológicas: carcinoma epidermoide de pulmón, adenocarcinoma suprarrenal diseminado, adenocarcinoma de colon en estadio avanzado con metástasis ganglionar en adenopatía supraclavicular izquierda y tumor mixto de parótida recurrente⁷. En los 4 casos descritos la AHAI y la presencia de crioaglutininas coinciden con el inmediato diagnóstico de los tumores y se descartan los procesos infecciosos subyacentes⁷.

La patogenia de los síndromes hemolíticos asociados con el adenocarcinoma de colon se explica a partir de la producción de antígenos a través del tumor que, mediados por la embolización de material tumoral por vía hematogena, desencadenarían una reacción cruzada con los antígenos de membrana eritrocitaria, lo que provocaría un síndrome hemolítico por crioaglutininas. Esta teoría está avalada por la desaparición de la hemólisis tras liofilizar componentes tumorales¹⁻⁷.

El adenocarcinoma de colon puede presentarse inusualmente como AHAI, y la resección quirúrgica podría paliar el proceso hematológico. Por tanto, en algunos casos la AHAI podría ser un marcador de la actividad neoplásica, probablemente con un valor clínico similar al de otros marcadores convencionales³.

R. Gómez de la Torre^a,
G. Fernández^b, P. Suárez Cuétara^b
y J. Fernández Bustamante^a

^aServicio de Medicina Interna.
^bServicio de Hematología. Hospital Álvarez Buylla. Mieres.
Servicio Asturiano de Salud. Oviedo. Asturias. España.

- Lee KH, Fiedler P, Passarelli J, Bobrow S. Anemia associated with postirradiation malignant stromal tumor (leiomyosarcoma) of the jejunum. Ann Diagn Pathol. 2000;4:367-9.
- Yeh KY, Dunn P, Wen-Cheng CJ, Chuang-Chi L. Microangiopathic hemolytic anemia in a patient with recurrent anal cancer and liver metastasis. Chang Gung Med J. 2002;25:706-10.

3. Lorente A, Pigrau C, Martín C, Martínez Vázquez JM. Anemia hemolítica autoinmune y carcinoma epidermoide de pulmón. *Med Clin (Barc)*. 1985; 85:387-8.
4. López Dupla JM, Rodríguez Pérez A, Martínez Martínez P, De Castro Carpeño J, Lavilla Uriol P, Gil Aguado A. Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos: asociación a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y linfoma no hodgkiniano. *Med Clin (Barc)*. 1992;98:502-4.
5. Engelfriet CP, Overbeeke MAM, Von dem Bonne AEG. Autoimmune haemolytic anemia. *Semin Hematol*. 1992;29:3-12.
6. Podzamczer D, Vidalier Palacín A. Anemia hemolítica microangiopática asociada a cáncer. *Med Clin (Barc)*. 1985;84:30-3.
7. Worthman J, Rosse W, Logue G. Cold agglutinin autoimmunity haemolytic anemia in nonhematological malignancies. *Am J Hematol*. 1979;6:275-83.
8. Horne McDK, Cooper B. Microangiopathic haemolytic anemia with metastatic adenocarcinoma: response to chemotherapy. *South Med J*. 1982; 75:503-4.
9. Yair L, Ariad S. Microangiopathic haemolytic anemia associated with metastatic carcinoma of the colon. *South Med J*. 1988;81:1320-1.
10. Majhail N, Hix JK, Almehameed A. Carcinoma of the colon in a patient presenting with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:873-7.
- 74 mg/dl, creatinina 2,2 mg/dl, potasio de 3,0 mmol/l, AST 78 U/l, ALT 121 U/l y LDH 485 U/l, con sodio, magnesio, calcio, bilirrubina, proteína C reactiva, hemograma y parámetros de la coagulación normales. Las enzimas cardíacas al ingreso estaban elevadas: troponina I de 13,80 ng/ml, CK 425 U/l y CK-MB masa 13,5 ng/ml. El electrocardiograma (ECG) mostró un ritmo sinusal a 80 lat/min, con una elevación del ST en la cara anterolateral e inferior, y un QT alargado de 520 ms. Se realizó una ecocardiografía, en la que se constató una acinesia anteroseptopalacial, una hipocinesia lateral, una imagen sugerente de trombo septopalacial y una insuficiencia mitral grave. Con el diagnóstico inicial de infarto agudo de miocardio se realizó un cateterismo cardíaco urgente, donde se visualizó un árbol coronario sin lesiones significativas y acinesia anteroapical con hipercinesia de segmentos basales e insuficiencia mitral grado III/IV en la ventriculografía, por lo que se estableció el diagnóstico angiográfico de síndrome de discinesia apical transitoria. Dada la presencia de trombo intraventricular se instauró un tratamiento anticoagulante a dosis terapéuticas con enoxaparin, tras lo cual la paciente presentó una buena evolución clínica, un descenso de las enzimas cardíacas hasta valores normales y una evolución del ECG hacia una isquemia subepicárdica anterolateral, sin la aparición de ondas Q de necrosis. El ecocardiograma de control a los 15 días mostró una notable recuperación de la motilidad ventricular y la persistencia del trombo intraventricular, por lo que se mantuvo la anticoagulación oral y se corroboró el diagnóstico de discinesia apical transitoria.
3. Segovia Cubero J, Peraira Moral R. Disfunción apical transitoria, un síndrome en transición hacia la edad adulta. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57: 194-7.
4. Gaspar J, Gómez Cruz, RA. Síndrome Tako-Tsubo (discinesia anteroapical transitoria): primer caso descrito en América Latina y revisión de la literatura. *Arch Cardiol Mex*. 2004;74:205-14.
5. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nishioka K, et al. Left ventricular apical thrombus formation in a patient with suspected tako-tsubo-like left ventricular dysfunction. *Circ J*. 2003;67:556-8.
6. Barrera-Ramírez CF, Jiménez-Mazuecos JM, Alfonso F. Apical thrombus associated with left ventricular apical ballooning. *Heart*. 2003;89: 927.
7. Yasuga Y, Inoue M, Takeda Y, Kitazume R, Hayashi N, Nakagawa Y, et al. Tako-tsubo-like transient left ventricular dysfunction with apical thrombus formation: a case report. *J Cardiol*. 2004; 43:75-80.
8. Sasaki N, Kinugawa T, Yamawaki M, Furuse Y, Shimoyama M, Ogino K, et al. Transient left ventricular apical ballooning in a patient with bicuspid aortic valve created a left ventricular thrombus leading to acute renal infarction. *Circ J*. 2004;68:1081-3.
9. Matsuoka K, Nakayama S, Okubo S, Fujii E, Uchida F, Nakano T. Transient cerebral ischemic attack induced by transient left ventricular apical ballooning. *Eur J Intern Med*. 2004;15: 393-5.
10. Peraira Moral JR, Segovia Cubero J, Oteo Domínguez JF, Ortiz Oficialdegu P, Fuentes Manso R, Martín Judez V. Síndrome de discinesia apical transitoria con una complicación inhabitual. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:1328-32.



Localizador web
Artículo 103.304

Síndrome de Tako-Tsubo con trombo intraventricular en un paciente con accidente isquémico transitorio previo

Sr. Editor: El síndrome de discinesia apical transitoria consiste en una disfunción de la motilidad de la región apical del ventrículo izquierdo con hipermotilidad de las regiones basales, junto con cambios electrocardiográficos y enzimáticos sugerentes de infarto agudo de miocardio, y acompañado habitualmente de molestias torácicas; todo ello en ausencia de estenosis significativas de las arterias coronarias. Se describe habitualmente relacionado con factores estresantes y se han notificado recurrencias. Esta entidad fue descrita por primera vez en Japón con el nombre de «síndrome de Tako-Tsubo», dada la similitud de la imagen angiográfica del ventrículo izquierdo durante la fase aguda con el aparejo de cuello estrecho y base ancha usada en este país para pescar pulpos^{1,2}. Presentamos el primer caso publicado en nuestro país de una paciente con este síndrome y trombo intraventricular, asociado además con un accidente isquémico transitorio (AIT) previo.

Mujer de 62 años de edad, con antecedentes de neoplasia duodenal y colónica, hacia 10 y 8 años, respectivamente, hipertensión arterial (HTA) de varios años de evolución e hipercolesterolemia. Había presentado un AIT 6 meses antes sin evidenciarse ningún foco embolígeno, y siguió el tratamiento habitual con perindopril, indapamida, clopidogrel, amitriptilina y alprazolam. La mañana del día del ingreso, tras realizarle una colonoscopia de revisión, la paciente presentó un dolor en la zona axilar izquierda, irradiado después al precordio, de 15-20 min de duración, que cedió espontáneamente sin otros síntomas. Tras el episodio persistió una sensación de malestar, motivo por el cual la paciente acudió al servicio de urgencias. A su llegada al hospital la exploración física era normal, excepto por la presencia de una presión arterial de 84/50 mmHg, un soplo sistólico rudo en el borde parasternal izquierdo y un soplo holosistólico piante en foco mitral. La analítica mostró los siguientes parámetros: glucosa 308 mg/dl, urea

74 mg/dl, creatinina 2,2 mg/dl, potasio de 3,0 mmol/l, AST 78 U/l, ALT 121 U/l y LDH 485 U/l, con sodio, magnesio, calcio, bilirrubina, proteína C reactiva, hemograma y parámetros de la coagulación normales. Las enzimas cardíacas al ingreso estaban elevadas: troponina I de 13,80 ng/ml, CK 425 U/l y CK-MB masa 13,5 ng/ml. El electrocardiograma (ECG) mostró un ritmo sinusal a 80 lat/min, con una elevación del ST en la cara anterolateral e inferior, y un QT alargado de 520 ms. Se realizó una ecocardiografía, en la que se constató una acinesia anteroseptopalacial, una hipocinesia lateral, una imagen sugerente de trombo septopalacial y una insuficiencia mitral grave. Con el diagnóstico inicial de infarto agudo de miocardio se realizó un cateterismo cardíaco urgente, donde se visualizó un árbol coronario sin lesiones significativas y acinesia anteroapical con hipercinesia de segmentos basales e insuficiencia mitral grado III/IV en la ventriculografía, por lo que se estableció el diagnóstico angiográfico de síndrome de discinesia apical transitoria. Dada la presencia de trombo intraventricular se instauró un tratamiento anticoagulante a dosis terapéuticas con enoxaparin, tras lo cual la paciente presentó una buena evolución clínica, un descenso de las enzimas cardíacas hasta valores normales y una evolución del ECG hacia una isquemia subepicárdica anterolateral, sin la aparición de ondas Q de necrosis. El ecocardiograma de control a los 15 días mostró una notable recuperación de la motilidad ventricular y la persistencia del trombo intraventricular, por lo que se mantuvo la anticoagulación oral y se corroboró el diagnóstico de discinesia apical transitoria.

La relativa novedad y la escasa incidencia del síndrome de Tako-Tsubo hace que las únicas publicaciones disponibles sean series de casos y comunicaciones aisladas, por lo que el conocimiento y la evidencia sobre el tratamiento, la fisiopatología y las complicaciones de esta entidad son muy escasos^{3,4}. La aparición de trombo intraventricular es una complicación descrita sólo en 5 casos en la bibliografía consultada⁵⁻⁹, que puede pasar desapercibida, ya que la ausencia de un trombo en el momento inicial no excluye su posterior formación⁸. En un caso se produjo un AIT sin evidenciarse el origen del trombo¹⁰. Dada la habitual evolución benigna de este síndrome, los fenómenos embólicos asociados con la formación de trombo intraventricular son una potencial complicación que debe ser tenida en cuenta por su gravedad. Además, es posible que el AIT previo de la paciente fuera causado por un episodio de este síndrome, dada la posibilidad de recurrencia y que ya ha sido descrito como causa de AIT^{5,9,10}.

Dada la habitual evolución benigna de este síndrome, los fenómenos embólicos asociados con la formación de trombo intraventricular son una potencial complicación que debe ser tenida en cuenta por su gravedad. Además, es posible que el AIT previo de la paciente fuera causado por un episodio de este síndrome, dada la posibilidad de recurrencia y que ya ha sido descrito como causa de AIT^{5,9,10}.

Por tanto, en ausencia de contraindicaciones, consideramos indicado anticoagular a todos los pacientes durante la fase aguda de la enfermedad para prevenir la formación de un trombo intraventricular, valorando la anticoagulación prolongada en los casos que muestren trombo en el momento del diagnóstico o en los estudios de control.

Manuel Sánchez Flores^a,
Miguel Marcos Martín^b,
Ignacio Cruz González^a
y Francisco Martín Herrero^a

^aServicio de Cardiología.
^bServicio de Medicina Interna.
Hospital Clínico Universitario de Salamanca.
Salamanca. España.

1. Kurisu S, Sato H, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nishioka K, et al. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2002;143:448-55.
2. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, Oh-Mura N, Kimura K, Owa M, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:11-8.



Localizador web
Artículo 102.983

Infección perinatal por el VIH-1 en un niño sin formación de anticuerpos anti-VIH-1

Sr. Editor: La transmisión vertical de madres infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) a sus recién nacidos ocurre de forma natural en un 25-30% de los casos. Este riesgo ha disminuido a un 5-8% desde la aplicación de protocolos de prevención de transmisión vertical bien establecidos¹. El más utilizado es el ACTG 076, con el empleo de zidovudina en la embarazada desde la semana 14 de la gestación y durante el parto, así como en el neonato durante las primeras 6 semanas de vida². Cuando no es posible la realización de este protocolo, es necesario, debido al alto riesgo de transmisión vertical, emplear, durante las primeras 6 semanas de vida, tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), que deberá continuar en caso de confirmarse la infección^{3,4}. Actualmente, la prueba más utilizada para el diagnóstico de infección perinatal por el VIH en estos neonatos es la detección del virus por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tres momentos: en las primeras 48 h, a los 14-60 días y a los 3-6 meses de vida^{3,4}. Hasta hace unos años, antes de la instauración de la PCR, el diagnóstico se establecía por la persistencia de anticuerpos anti-VIH a partir de los 12-18 meses de vida, creados por el propio niño, y después de haber pasado el tiempo suficiente para la desaparición de los anticuerpos de origen materno⁵.

Presentamos el caso de un niño con infección por el VIH-1 por transmisión vertical, actualmente con 36 meses de vida, con ausencia comprobada de anticuer-

pos anti-VIH-1. Como antecedentes hay que destacar un embarazo no controlado con desconocimiento de la infección por el VIH, por lo que ni durante el embarazo ni durante el parto (vía vaginal) se realizó profilaxis de la transmisión vertical. A los 11 días de vida, se conoció la infección materna por el VIH, momento en el que se le trasladó a nuestro hospital para iniciar inmediatamente TARGA (zidovudina, lamivudina y nevirapina) según las recomendaciones actuales^{3,4}, por existir alto riesgo de transmisión vertical. La presencia de infección por el VIH-1 en el recién nacido se detectó en la muestra extraída el día del TARGA, mediante PCR, cultivo viral y carga viral (85.000 copias/ml). En la siguiente muestra (a los 2 meses), la PCR fue positiva; el cultivo viral, negativo, y la carga viral, indetectable, situación que se ha mantenido hasta la actualidad, en que el paciente permanece con el mismo esquema terapéutico. Asimismo, se detectaron anticuerpos anti-VIH-1 en las 2 primeras extracciones, pero desde los 16 meses de edad, tras la desaparición de los anticuerpos anti-VIH de origen materno, éstos han sido negativos en todos los controles realizados, tanto por enzimoinmunoanálisis como por *Western blot*. A su vez, en la muestra de la madre obtenida simultáneamente se detectaron anticuerpos frente al VIH-1 mediante las técnicas citadas. Para descartar que la falta de respuesta inmunitaria del niño se debiera a algún factor vírico, se determinó, mediante secuenciación en la región gp41 del gen *env*, el subtipo genético del VIH-1 y se compararon el virus aislado de la madre con el aislado en distintos momentos en el niño. En ambos se caracterizó como VIH-1 subtipo B y, mediante comparación de las secuencias, se observó un grado de homología genética superior al 98%. Tampoco se observó alteración inmunitaria que justificara esta situación atípica. Los CD4 y el resto de subpoblaciones linfocitarias en el niño son normales para su edad –CD4: 4.209 (61%); CD8: 1.509 (22,2%); células B: 683 (10%); células citolíticas: 302 (4,4%)–, así como las concentraciones plasmáticas de inmunoglobulinas (IG: 825 mg/dl; M: 112 mg/dl; A: 77 mg/dl; E < 10 UI/ml) y subclases de inmunoglobulina G. Los anticuerpos posvacunales analizados (difteria, tétanos, pertussis, sarampión, rubéola y parotiditis) están presentes también en valores normales.

Este fenómeno, en el que niños infectados por el VIH por transmisión vertical son finalmente seronegativos para dicho virus en ausencia de alteración inmunitaria humoral que lo justifique, ya ha sido comunicado por otros autores^{5,6}. En todos ellos, la carga viral pasó a ser indetectable rápidamente gracias al inicio precoz del TARGA, como en el caso de nuestro paciente. La explicación biológica más plausible podría ser la siguiente: si la transmisión se ha producido en el período perinatal, al iniciarse un tratamiento agresivo en el recién nacido se produciría un control rápido de la viremia, sin permitir prácticamente que el VIH se exponga al sistema inmunitario, por lo que, si no aumenta la viremia, es posible que no lleguen a producirse anticuerpos específicos contra el VIH, lo que se advierte cuando desaparecen totalmente los anticuerpos de origen materno. Tanto la presencia inicial de títulos altos de inmunoglobulina G anti-VIH por paso transplacentario como la disfunción de los linfocitos CD4 infectados podrían dificultar asimismo la respuesta humoral en el niño.

No se conoce con exactitud el significado o la implicación de este fenómeno en la evolución natural de la enfermedad. La mayoría de los clínicos aconsejan TARGA en el primer año de vida tan pronto como se confirma el diagnóstico^{3,7,9}, aunque se sabe que la respuesta inmunitaria específica en ellos puede ser peor cuanto antes se inicie el tratamiento¹⁰. Nuestro paciente y los citados^{5,6} no se han visto perjudicados en este sentido, ya que han evolucionado bien con el mismo tratamiento y han permanecido con carga viral indetectable. En nuestro conocimiento, a pesar de existir escasa experiencia en el empleo de TARGA en

las primeras semanas de vida, es posible que la situación descrita se observe en más ocasiones, reflejo de un control temprano de la viremia, fundamental para evitar el deterioro del sistema inmunológico en los primeros meses de vida.

David Moreno-Pérez^a, Alfredo García Saiz^b, Francisco Jesús García Martín^a y Antonio Jurado Ortiz^a

^aUnidad de Infectología e Inmunodeficiencias. Departamento de Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Complejo Carlos Haya. Málaga. España.
^bServicio de Retrovirus y Papilomavirus. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda. Madrid. España.

1. Thorne C, Newell ML. Prevention of mother-to-child transmission of HIV infection. *Curr Opin Infect Dis*. 2004;17:247-52.
2. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kissel P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331:1173-80.
3. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. January 20, 2004. Disponible en: <http://AIDSinfo.nih.gov>
4. American Academy of Pediatrics. Human immunodeficiency virus infection. En: 2003 Report of the Committee of Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2003; p. 360-82.
5. Luzuriaga K, Bryson Y, Krogstad P, Robinson J, Stechenberg B, Lamson M, et al. Combination treatment with zidovudine, didanosine, and nevirapine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med*. 1997;336:1343-9.
6. Hainaut M, Peltier CA, Gérard M, Marissens D, Zissis G, Levy J. Effectiveness of antiretroviral therapy initiated before the age of two months in infants vertically infected with human immunodeficiency virus type 1. *Eur J Pediatr*. 2000;159:778-82.
7. Faye A, Le Chenadec J, Dollfus C, Thuret I, Douard D, Firtion G, et al. Early versus deferred antiretroviral multidrug therapy in infants infected with HIV type 1. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1692-8.
8. Plan Nacional sobre el SIDA. Ministerio Sanidad y Consumo. Recomendaciones CEVIHP/SEIP/AEP/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el VIH. Enero de 2005. Disponible en: www.msc.es/profesional/preProSalud/sida/asistencia/pdf/GuiasPediatrica.pdf
9. Ramos Amador JT, Mellado Pena MJ. Actualización en el tratamiento antirretroviral en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *An Pediatr (Barc)*. 2004;60:254-61.
10. Scott ZA, Chadwick EG, Gibson LL, Catalina MD, McManus MM, Yoger R, et al. Infrequent detection of HIV-1-specific, but not cytomegalovirus-specific, CD8(+) T cell responses in young HIV-1-infected infants. Young infants lack HIV-specific CD8+ T cell response. *J Immunol*. 2001;167:7134-40.



Angina variante asociada con latanoprost

Sr. Editor: El latanoprost es un análogo de la prostaglandina α -F₂ (PGF₂) que se utiliza para el tratamiento tópico de la hipertensión intraocular y el glaucoma. Los efectos secundarios son cefaleas, hiperemia conjuntival, sensación de cuerpo extraño, pigmentación del iris y uveítis anterior¹. Describimos el caso de un pacien-

te que presentó angina variante asociada a síncope atribuida a espasmo coronario grave secundario al tratamiento con latanoprost.

Varón de 58 años de edad que refería angina de esfuerzo, de un año de evolución, por el que no había consultado previamente. Tenía antecedentes de hipertensión arterial ligera que era tratada con un fármaco bloqueante de la angiotensina II. Dos semanas antes del ingreso inició tratamiento con latanoprost al 0,005%, una gota en cada ojo una vez al día. Concomitantemente, el paciente presentó empeoramiento de la angina al esfuerzo con episodios frecuentes en reposo. Mientras estaba realizando bicicleta en un gimnasio presentó un síncope, del que se recuperó inmediatamente. Ingresó en nuestro centro hemodinámicamente estable, pero precisó ventilación mecánica. La angiografía coronaria mostró oclusión de la primera diagonal. El vaso distal se llenaba retrógradamente por una homocatéter. Inicialmente se consideró que esta oclusión era la causa de la angina y del síncope. Asimismo, se observó una lesión en la coronaria derecha media ligera. Se indicó angioplastia coronaria del vaso ocluido. Sin embargo, no se logró cruzar la lesión, lo que hizo pensar en una oclusión crónica. Se extubó al paciente inmediatamente y pocas horas después, estando en reposo, presentó angina y elevación monofásica del segmento ST en la cara inferior asociada a bradicardia grave y fibrilación ventricular. El paciente precisó ser reintubado. En una nueva coronariografía no se observaron nuevas alteraciones angiográficas. Sin embargo, debido a las características clínicas y electrocardiográficas se sospechó espasmo coronario de la arteria coronaria derecha. Aunque no se demostró el espasmo coronario en ningún segmento coronario, se decidió implantar un *stent* en la lesión de la arteria coronaria derecha. Asimismo, se inició tratamiento con amlodipino a dosis de 5 mg al día. Sin embargo, el tratamiento con latanoprost no se interrumpió, puesto que no se relacionó con el vasospasmo coronario. Durante las siguientes 48 h, mientras el paciente estaba intubado y sedado, presentó 3 nuevos episodios de elevación del segmento ST asociado a hipotensión y bloqueo auriculovenricular completo. Se repitió la coronariografía, que mostró un espasmo oclusivo de la arteria coronaria distal al *stent*. Después de vasodilatar la arteria con nitrógeno intracoronario, se implantaron 2 *stents* para cubrir el segmento mediodistal de la coronaria derecha. Asimismo, se suspendió el tratamiento con latanoprost. El paciente no presentó nuevos episodios de isquemia miocárdica después de 2 meses de seguimiento.

Los efectos cardiovasculares de los ésteres de los análogos de la PGF₂ son excepcionales. En 2 ancianos que no tenían historia previa de hipertensión arterial, el tratamiento con latanoprost se asoció a un acusado incremento de la presión arterial sanguínea¹. En ambos casos la presión arterial se normalizó cuando se retiró el tratamiento. Mitra et al² describieron el caso de un paciente de 73 años con historia previa de vasculopatía periférica y cardiopatía isquémica que presentó una exacerbación de su angina de pecho un mes después de iniciar el tratamiento con latanoprost. El paciente mejoró al retirar el fármaco. En el caso que describimos, el paciente presentó un aumento de su angina habitual. Asimismo, presentó cambios electrocardiográficos con angina en reposo (Printzmetal) indicativos de espasmo coronario. Estas alteraciones clínicocardiográficas se atribuyeron al tratamiento con latanoprost. Cabe considerar que el segundo episodio de angina con elevación del segmento ST, en el que angiográficamente se evidenció un espasmo distal al *stent*, otros factores, además del latanoprost, como el desplazamiento de la placa o la irritación mecánica endotelial por el *stent*, pudieron contribuir a su aparición. Los cambios electrocardiográficos y la angina no recurrieron tras suspender el fármaco y haber implantado 2 *stent* en el segmento mediodistal

de la arteria coronaria derecha. Debido a que el paciente presentaba complicaciones hemodinámicas y arrítmicas graves durante el espasmo, no se consideró reiniciar el fármaco para demostrar una relación causa-efecto ni realizar pruebas de provocación (p. ej., ergonovina). La aplicación de la escala de Naranjo et al³ apunta a una relación probable entre el efecto adverso espástico y el tratamiento con latanoprost.

Los análogos de las PGF₂ producen vasodilatación de las arterias ciliares y epiesclerales. Sin embargo, a concentraciones elevadas ocasionan vasoconstricción⁴. Estudios experimentales han mostrado que pueden producir un efecto vasoconstrictor en la aorta y en las arterias coronarias a concentraciones dependientes de la dosis⁵. El caso descrito por Mira et al² y el nuestro tienen en común los antecedentes de enfermedad ateromatosa coronaria. Desde la descripción de la angina vasospástica por Prinzmetal hace más de 40 años, el espasmo coronario se ha asociado a múltiples desencadenantes, tales como el frío, la hiperventilación, el esfuerzo y diversos fármacos vasoconstrictores. Asimismo, la ateromatosis coronaria, asociada con frecuencia a disfunción endotelial, en presencia de estímulos vasoconstrictores, puede favorecer la hiperreactividad local y la provocación de espasmo arterial⁶. En nuestro paciente, la presencia de un sustrato patológico consistente en la presencia de ateromatosis coronaria, asociado al potencial efecto vasoconstrictor del latanoprost pudo contribuir a la inducción del espasmo coronario. En resumen, el caso descrito alerta sobre el riesgo de la prescripción de latanoprost en enfermos susceptibles con cardiopatía isquémica o angina variante tipo Prinzmetal.

Vicens Martí^a, Josep Guindo^b,
Ermengol Vallès^b
y José M. Domínguez de Rozas^a

^aServicio de Hemodinámica. Hospital de Sant Pau. Barcelona.

^bServicio de Cardiología. Hospital de Sant Pau. Barcelona. España.

- Peak AS, Sutton BM. Systemic adverse effects associated with topically applied latanoprost. *Ann Pharmacother*. 1998;32:504-5.
- Mira M, Chang B, James T. Exacerbation of angina associated with latanoprost. *BMJ*. 2001;323:783.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239-45.
- Astin M. Effects of prostaglandin E2, F2 alpha, and latanoprost acid on isolated ocular blood vessels in vitro. *J Ocul Pharmacol Ther*. 1998;14:119-28.
- Kromer BM, Tippins JR. Coronary artery constriction by the isoprostane 8-epi prostaglandin F2 alp- ha. *Br J Pharmacol*. 1996;119:1276-80.
- Kaski JC, Maseri A, Vejar M, Crea F, Hackett D. Spontaneous artery spasm in variant angina is caused by a local hyperreactivity to a generalized constrictor stimulus. *J Am Coll Cardiol*. 1989;15:1456-63.



Localizador web
Artículo 103.354

La enfermedad de Carrión, dos siglos después

Sr. Editor: La enfermedad de Carrión fue considerada hasta 1990 como una enfermedad exótica y una curiosidad científica médica de algunas regiones de Sudamérica. Se ha des-

crito de forma endémica en los valles interandinos de Perú, Ecuador y Colombia entre los 500 y los 3.200 m sobre el nivel del mar. Esta enfermedad cobró importancia mundial en 1870, cuando durante la construcción del ferrocarril más alto del mundo (4.800 m sobre el nivel del mar), que cruza la cordillera de los Andes entre las ciudades de Lima y Oroya, se produjo una epidemia, con más de 7.000 muertos, de una enfermedad febril desconocida que causaba fiebre, lesiones en la piel y anemia. Dicha enfermedad se denominó «fiebre de Oroya» y era, en realidad, la fase febril inicial de la enfermedad producida por *Bartonella bacilliformis*. Posteriormente, en 1885, el estudiante peruano de medicina Daniel Alcides Carrión se inoculó el fluido de la verruga peruana (segunda fase, crónica, de esta bartonelosis) y desarrolló un cuadro grave, fatal, de fiebre de Oroya. Su sacrificio permitió demostrar que estas enfermedades (fiebre de Oroya y verruga peruana) eran formas clínicas diferentes de una única entidad. Por ello, a la fiebre de Oroya se la conoce también como enfermedad de Carrión¹.

En 1905, el Dr. A. Barton describió el agente bacteriano de la enfermedad de Carrión y lo denominó «cuerpo endoglobular»; posteriormente se identificó como *B. bacilliformis*. El único reservorio demostrado es el humano, aunque se han aislado especies de *Bartonella* spp. no patógenas en diversos animales domésticos y silvestres². *B. bacilliformis* se transmite por la picadura del mosquito hembra *Lutzomyia verrucarum*.

De los factores de riesgo para adquirir la enfermedad, un estudio de casos y controles realizado en Urubamba (Cuzco), en 1998, determinó que el principal factor es la picadura de los mosquitos. No se conoce con certeza si hay otros factores de riesgo de esta enfermedad⁴.

Presentamos el caso de un varón de origen ecuatoriano, con episodios recidivantes de fiebre y afección cutánea, en el que se diagnosticó por cultivo y posterior detección de ADN una infección causada por *B. bacilliformis*, entidad previamente no descrita en España. Un varón de 53 años de edad, originario de Ecuador, ingresó en nuestro centro por presentar fiebre y lesiones eritemato-sanguinolentas distribuidas por diversas áreas de la superficie corporal, principalmente el tronco y los miembros inferiores (fig. 1). Este mismo cuadro clínico ya lo había padecido en su país en dos ocasiones un año antes, con el diagnóstico de «eritrodermia eccematosas», por lo que recibió antibióticos y corticoides con una mejoría transitoria. Entre los datos analíticos destacó la presencia de plaquetopenia y un patrón electroforético de inflamación crónica. Las serologías del virus de la inmunodeficiencia humana y lúes fueron negativas.

El estudio histológico de las lesiones de la piel mostró un infiltrado inflamatorio grave, con una llamativa angiogénesis y una presencia notable de eosinófilos. La tinción de Warthin-Starry resultó negativa.

Ante la clínica referida y el origen del paciente, se formuló la sospecha diagnóstica de enfermedad de Carrión. Se enviaron muestras de sangre y piel al Centro Nacional de Microbiología (Dr. P. Anda, Laboratorio de espiroquetas y patógenos especiales; Centro Nacional de Microbiología, ISCIII, Majadahonda, Madrid). Las muestras de sangre fueron incubadas durante 7 días y, posteriormente, 1 ml fue subcultivado en agar Columbia suplementado con un 30% de sangre de carnero. Las placas permanecieron 4 semanas a 30 °C en envases de plástico para evitar su deshidratación. La detección molecular de *Bartonella* spp. se realizó en la región intergénica 16S-23S. Para ello, un fragmento de 183 pares de bases se amplificó, y se comprobó la presencia de ADN de *B. bacilliformis*. En la misma región intergénica también se encuentra material genético específico de *B. bovis*, pero esta especie no está considerada como patógena en humanos, por lo cual se concluyó que *B. bacilliformis* era el organismo detectado⁵.



Fig. 1. Lesiones eritemato-sanguinolentas

Ante la sospecha diagnóstica, el paciente fue tratado con ciprofloxacin y rifampicina, durante 1 mes. Las lesiones fueron mejorando hasta desaparecer y el estado general del paciente mejoró, manteniéndose afebril.

Revisada la bibliografía, éste es, según nuestros datos, el primer caso de enfermedad de Carrión diagnosticado y descrito en España. Debido al aumento del fenómeno de la inmigración, conviene tener en cuenta la patología infecciosa propia de los diferentes países, con el fin de establecer las sospechas diagnósticas que deberán ser consideradas en cada caso, aun cuando estas enfermedades sean excepcionalmente descritas fuera del área geográfica habitual. Muchas de ellas precisan técnicas diagnósticas confirmatorias no disponibles para los laboratorios clínicos; en estos casos, los laboratorios de referencia, son un pilar básico de gran utilidad para el sistema sanitario, como se muestra en el caso clínico aquí expuesto.

Agradecimientos

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a Coral García Esteban, Raquel Escudero y Asia de la Loma, por los estudios de diagnóstico molecular que tan ampliamente han llevado a cabo. Parte de este trabajo se ha podido realizar gracias a la financiación de las becas FIS: Red temática de Investigación Cooperativa EBATRAG (G03/057).

Ana Blanco Badillo^a,
Mauricio Telenti Asensi^b,
Pedro Anda^c
y Edgardo Figueira Fábregas^d

^aServicio de Medicina Interna II.
^bServicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España.

^cCentro Nacional de Microbiología. Instituto Carlos III. Majadahonda. Madrid. España.

- Maguiña C. Bartonelosis. *Acta Médica Peruana*. 2001;18 (ISSN versión electrónica 1728-5917).
- Sáenz Anduaga E, Sánchez Saldaña L, Pancorbo Mendoza J. Dermatología Peruana. 2003;13:144-9.
- Stuart L. Infecciones por *Bartonella*, incluida la enfermedad por arañazo de gato. En: Braunwald E, Fauci A, Kasper E, Hauser S, Longo D, Larry J, editors. *Harrison, principios de medicina interna*. 15.^a ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España, S.A.U.; 2002. p. 1182-6.
- Ellis B, Rotz LD, Leake JA, Samalvides F, Bernable J, Ventura J, et al. An outbreak of acute bartonellosis (Oroya fever) in the Urubamba region of Peru, 1998. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;61:344-9.
- Mass M, Schreiber M, Knobloch J. Detection of *Bartonella bacilliformis* in culture, blood and formalin preserved skin biopsies by use of the polymerase chain reaction. *Trop Med Parasitol*. 1992; 43:191-4.