

la bibliografía hasta la fecha. Es posible que la toxicidad haya sido facilitada por daño medular subyacente por el LES, del que la anemia que la paciente presentaba en analíticas previas al ingreso sería una expresión. Esta observación aconseja especial prudencia en la administración de metimazol en pacientes con LES.

Manuel Solera Suárez^a,
María José Esteban Giner^b
y Vicente Giner Galván^a

^aServicio de Medicina Interna. Hospital Clínico de Valencia. Universidad de Valencia. ^bServicio Medicina Interna. Hospital Clínic de Barcelona.

1. Böttiger LE, Böttiger B. Incidence and cause of aplastic anemia, hemolytic anemia, agranulocytosis and thrombocytopenia. Acta Med Scand 1981; 210: 475-479.
2. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. Risk of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. JAMA 1986; 256: 1749-1757.
3. Laporte JR, Carné X. Blood dyscrasias and the relative safety of non-narcotic analgesics. Lancet 1987; 1: 809.
4. Vlahov V, Bacrachera N, Tontcheva D, Naumova E, Mavrudieva M, Ilieva P et al. Genetic factors and risk of agranulocytosis from metimazol. Pharmacogenetics 1996; 6: 67-72.
5. Sabbaga J, Osawa C, Pahl FH, Vellutini E, Pereira D, Ceconello I. Acute agranulocytosis after prolonged high-dose usage of intravenous dypirone. A different mechanism of dypirone toxicity? Ann Hematol 1993; 66: 153-155.
6. López-Soto A, López R. Síndrome febril, esplenomegalia y pancitopenia en un varón de 23 años con lupus eritematoso sistémico. Med Clin (Barc) 1991; 98: 510-515.
7. Ordi J, Campo E. Fiebre, hepatosplenomegalia y pancitopenia en una mujer de 75 años diagnosticada de lupus eritematoso sistémico. Med Clin (Barc) 1993; 100: 628-635.

Malaria cerebral por *Plasmodium falciparum* de evolución fatal tras la realización de exanguinotransfusión

Infecciones por Plasmodium;
Exanguinotransfusión.

Sr. Editor: La mayor frecuencia de viajes a países tropicales y el aumento de población inmigrante registrado en España en los últimos años, ha hecho que la atención de casos importados de paludismo haya dejado de ser una anécdota en nuestro entorno¹. La malaria cerebral constituye la forma más grave de la enfermedad, con una mortalidad que se sitúa en el 15-20% de los casos, a pesar del tratamiento antipalúdico parenteral². En esta situación se ha recomendado el empleo de la exanguinotransfusión (ET) para reducir rápidamente la parasitemia y mejorar la oxigenación tisular³. Recientemente, Martínez Rodríguez et al⁴ han publicado en MEDICINA CLÍNICA un caso de paludismo grave tratado con ET que evolucionó favorablemente. Sin embargo, como los autores señalan, la eficacia de este procedimiento no ha sido probada y no está exento de riesgos⁵. Consideramos de interés aportar nuestra experiencia con un caso reciente de malaria cerebral por *Plasmodium falciparum* que falleció durante la realización de la ET.

Varón de 43 años, de raza blanca, con domicilio habitual en Costa de Marfil, de donde había regresado

15 días antes del ingreso. Entre sus antecedentes destacaban dos episodios previos de paludismo en 1994 y 1998. Acudió al servicio de urgencias de nuestro centro en septiembre de 1999 por presentar, desde 6 días antes, fiebre de hasta 40 °C acompañada de escalofríos, debilidad generalizada, náuseas, vómitos, cefalea y dolor en el hipocondrio derecho. A la exploración física presentaba una temperatura de 38,7 °C y una hepatosplenomegalia ligera. El nivel de conciencia era normal. En la analítica destacaba una plaquetopenia de $54 \times 10^9/l$, encontrándose el resto de los parámetros dentro de la normalidad. El examen microscópico del frotis de sangre periférica reveló la presencia de trofozoitos de *Plasmodium* cuya morfología no permitía determinar la especie. A petición del paciente se consultó telefónicamente con los médicos que habían tratado sus episodios previos de paludismo en Costa de Marfil, que informaron de la existencia en la región de una epidemia de malaria sensible a cloroquina y recomendaron tratamiento con este fármaco. Se prescribió un ciclo de cloroquina con dosis inicial de 1 g, seguido de 500 mg a las 6 h y posteriormente 500 mg/24 h. El paciente evolucionaba satisfactoriamente hasta el segundo día del ingreso, cuando comenzó a presentar fiebre alta con empeoramiento progresivo del nivel de conciencia sin signos de afectación neurológica focal ni de irritación meníngea. La analítica presentaba una hemoglobina de 119 g/l, 43×10^9 /plaquetas/l y bilirrubina total de 5,44 mg/dl, y en el examen microscópico de sangre periférica existía una intensa parasitemia (40%) con morfología característica de *P. falciparum*. Se realizó TC craneal urgente que no evidenció hallazgos patológicos y se comenzó con clorhidrato de quinina intravenosa (dosis inicial de 1.400 mg seguidos de 700 mg/8 h) y doxiciclina (100 mg/12 h). A pesar de ello, el paciente siguió empeorando neurológicamente durante las horas siguientes, y al tercer día del ingreso fue necesario realizar intubación orotraqueal y ventilación mecánica. Ese mismo día se decidió realizar ET. Se había programado un recambio del 80% de la volemia, pero cuando se llevaban extraídos 4.000 ml, el paciente presentó bradicardia, fibrilación ventricular y asistolia, sin respuesta a las maniobras de reanimación cardiopulmonar.

El paciente descrito presentaba criterios de malaria grave y complicada con una intensa parasitemia, una situación en la que generalmente se recomienda la ET⁶. Aunque la situación clínica del enfermo era ya muy grave, la estrecha relación entre la ET y el desenlace obliga a considerar la posibilidad de que la muerte se debiera a una complicación del procedimiento. Las complicaciones inmediatas de la ET son infrecuentes y se deben principalmente a las consecuencias cardiovasculares del rápido intercambio de fluidos y de las transfusiones de sangre⁷. Estas complicaciones pueden ser favorecidas por una técnica incorrecta o un recambio excesivamente rápido y, excepcionalmente, conducen a la muerte del paciente^{8,9}.

En el caso presentado, la velocidad del recambio fue la recomendada en la bibliografía y coincidía con la realizada en el paciente publicado por Martínez Rodríguez et al⁴. Sin embargo, la parasitemia era mucho más intensa y el tratamiento antiparasitario inicial se efectuó en este caso con cloroquina, sustituida por quinina poco antes de proceder a la ET, cuando el estado del paciente era ya muy grave. La evolución clínica y la intensa parasitemia después del tratamiento con cloroquina sugiere que se trataba de un *P. falciparum* resistente a este fármaco y es posible que un tratamiento antiparasitario inicial diferente hubiera mejorado el pronóstico. Coincidimos con Martínez Rodríguez et al en la vital importancia del diagnóstico y tratamiento precoz de cualquier forma de paludismo producido por *P. falciparum*, para lo cual es preciso determinar en todos los casos la especie de *Plasmodium*, empleando si es necesario alguna de las pruebas antigénicas actualmente disponibles⁸. Respecto al tratamiento, es esencial conocer que esta especie presenta con frecuencia una sensibilidad disminuida a la cloroquina y a otros fármacos antipalúdi-

cos⁹, lo que obliga a considerar el uso de quinina como tratamiento de elección. La conveniencia de realizar ET en los casos graves y/o complicados debe ser cuidadosamente sopesada, teniendo en cuenta la evidencia disponible sobre su eficacia y sus riesgos.

Carlos Mirete Ferrer, Mar Masiá Canuto,
Andrés Navarro Ruiz^a y Félix Gutiérrez Rodero

Unidad de Enfermedades Infecciosas.
Servicios de Medicina Interna y Farmacia.
Hospital General Universitario de Elche. Alicante.

1. Espinosa G, Tortajada C, Gascón J, Miquel R, Nicolás JM, Nadal P et al. Paludismo grave por *Plasmodium falciparum*. Descripción de cinco casos. Rev Clin Esp 1997; 197: 631-634.
2. White NJ. Not much progress in treatment of cerebral malaria. Lancet 1998; 352: 594-595.
3. Wilkinson RJ, Brown JL, Pasvol G, Chiodini PL, Davidson RN. Severe falciparum malaria: predicting the effect of exchange transfusion. Quart J Med 1994; 87: 533-537.
4. Martínez Rodríguez JE, Horcájada JP, Gascón J, Corachán M. Paludismo por *P. falciparum* y exanguinotransfusión. Med Clin (Barc) 2000; 114: 37-38.
5. Miller KD, Greenberg AE, Campbell CC. Treatment of severe malaria in the United States with a continuous infusion of quinidine gluconate and exchange transfusion. N Engl J Med 1989; 321: 65-70.
6. Hoontrakoon S, Suputtamongkol Y. Exchange transfusion as an adjunct to the treatment of severe falciparum malaria. Trop Med Int Health 1998; 3: 156-161.
7. Loareesuwan S, Phillips RE, Karbwang J, White NJ, Flegg PJ, Warrell DA. *Plasmodium falciparum* hyperparasitaemia: use of exchange transfusion in seven patients and a review of the literature. Quart J Med 1990; 75: 471-481.
8. Pieroni P, Mills CD, Ohrt C, Harrington MA, Kain K. Comparison of the Parasight-F test and the ICT malaria Pf test with polymerase chain reaction for the diagnosis of *Plasmodium falciparum* malaria in travelers. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 1998; 92: 166-169.
9. White NJ. The treatment of malaria. N Engl J Med 1996; 335: 800-806.

Expresión del genoma del virus de Epstein-Barr en linfomas de pacientes infectados por el VIH

Virus de Epstein-Barr; Linfomas;
Infección por VIH.

Sr. Editor: Hemos leído con gran interés el artículo de Navarro et al¹ y nos gustaría aportar nuestra experiencia al respecto. La incidencia de linfomas en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) está aumentando^{2,3}, y es 60 veces más frecuente en estos pacientes que en la población general. Los procesos linfomatosos afectan al 10-30% de los pacientes infectados por el VIH, suelen ser linfomas de alto grado y con afectación extranodal, presentando la mayoría un cuadro clínico típico, con adenopatías, diseminación y síntomas de estirpe B². El linfoma se comporta como la segunda neoplasia más prevalente en pacientes infectados por el VIH, detrás del sarcoma de Kaposi. Tanto en el sarcoma de Kaposi como en el linfoma la coinfección por herpesvirus representa un importante papel en la patogenia de ambos procesos⁴. El virus de Epstein-Barr (VEB) se ha asociado con la patogenia tanto del linfoma de estirpe B como con la del linfoma de alto grado que aparecen en pacientes con inmunodeficien-

TABLA 1

Resultados de hibridación *in situ* para genoma del virus de Epstein-Barr (VEB)

	VIH			Controles		
	VEB-	VEB+	Porcentaje positivo	VEB-	VEB+	Porcentaje positivo
Enfermedad de Hodgkin	0	4**	100**	12	1	7,7
Linfoma de Burkitt	2	2	50	2	0	0
Célula grande	4	4	50*	14	1	6,6
Linfoma no hodgkiniano	6	6	50*	16	1	5,8
Todos	6	10	62,5**	28	2	6,6

*p < 0,05; **p < 0,001, según test exacto de Fisher.

cias, entre ellos los infectados por el VIH^{1,5,6}. El VEB es un virus ubicuitario que ha sido implicado en la patogenia, no sólo del linfoma de Burkitt endémico africano, sino también en otros linfomas de estirpe B, como la enfermedad de Hodgkin y otros procesos linfoproliferativos. En condiciones inmunológicas normales, el huésped es capaz de vencer la primoinfección e igualmente la infección latente⁷. El objetivo de nuestro estudio ha sido identificar la prevalencia del genoma del VEB en los procesos linfomatosos de pacientes con infección por el VIH controlados en nuestro hospital. Se recuperaron las preparaciones histológicas de 16 pacientes infectados por el VIH con linfoma, atendidos entre 1989 y 1998; se estableció un grupo control con 30 pacientes con linfoma, que eran negativos para el VIH. Se utilizó la técnica de hibridación *in situ* (Dako, Glostrup, Dinamarca) para determinar la presencia de genoma de VEB, siguiendo las instrucciones del fabricante. Se evaluaron los casos de acuerdo con los criterios establecidos para la prueba, considerando únicamente tinción nuclear como un resultado positivo. En los 16 casos de linfoma asociados al VIH 15 pacientes eran varones y uno mujer, con una edad media al diagnóstico del linfoma de 33 años, y un niño de 4 años. Como factor de riesgo, 10 habían sido usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), tres por contagio por vía sexual, dos hemofílicos y uno por transmisión vertical. En el diagnóstico, cuatro estaban en estadio C3, tres en B2, cuatro en A3, cuatro en A2 y un niño en P2-E. En 5 pacientes el diagnóstico del linfoma conllevó el de sida. Manifestaron síntomas de estirpe B el 62% de los pacientes y el 100% adenopatía o masa accesible. Se realizaron biopsias de las adenopatías en el 65% de los casos; 4 pacientes presentaban enfermedad de Hodgkin: dos con celularidad mixta, uno con depleción linfocitaria y uno con esclerosis nodular. El resto presentaban linfomas no hodgkinianos de células B: en ocho, difuso de célula grande y en cuatro Burkitt o similar a Burkitt.

El grupo control estaba formado por 13 varones y 17 mujeres, con una edad media de 47 años. Todos eran negativos para el VIH; 13 pacientes presentaban enfermedad de Hodgkin: cuatro con celularidad mixta, dos con depleción linfocitaria y siete con esclerosis nodular. El resto presentaban linfomas no hodgkinianos de células B: en 14 casos, difuso de célula grande y en 2 casos, Burkitt o similar a Burkitt. Los resultados histológicos respecto al VEB se expresan en la **tabla 1**. En pacientes infectados por el VIH identificamos el VEB en el 100% de los casos de enfermedad de Hodgkin y en el 50% de los linfomas no hodgkinianos, siendo en los controles del 7,7 y del 5,8%, respectivamente. La existencia de positividad para el VEB en porcentaje es mayor en los pacientes positivos para el VIH que en los controles, en los datos de nuestra serie, siendo el porcentaje similar al de otros trabajos⁷. En la bibliografía la asociación es de hasta el 100% en los casos de linfomas cerebrales, que en nuestra serie están ausentes. La asociación entre neoplasia y VEB se basa en la habilidad del VEB para infectar e inmortalizarse en los linfocitos^{2,7}. Se puede inferir que una célula linfóide parasitada por el genoma del VEB y que posteriormente sufre la acción del VIH, además de los procesos de apoptosis pertinentes, es más sensible a la posible perpetuación y/o transformación en célula neoplásica⁸. El papel del VEB en la linfomagénesis no está totalmente aclarado. Un posible mecanismo es la sobreexpresión de la oncoproteína BCL-2⁹. Aunque son escasos, en los 4 casos de enfermedad de Hodgkin en sujetos infectados por el VIH se detecta genoma de VEB, lo que se asemeja a lo descrito previamente^{1,8}. Estos pacientes son varones y la causa de la positividad para el VIH es el uso de drogas por vía parenteral. El 75% de los pacientes infectados por el VIH se encuentran en un estadio evolutivo avanzado, recuento de linfocitos CD4 igual o inferior a $200 \times 10^6/l$ y clasificación CDC en estadios B y C. Los pacientes con VEB negativo y cifras de CD4 por encima de $200 \times 10^6/l$ parecen

tener un curso clínico menos agresivo¹⁰. La detección del genoma VEB en pacientes con infección por el VIH podría utilizarse como herramienta diagnóstica, asociada al resto de virus que se controlan durante el curso evolutivo. La posibilidad de detectar a pacientes en riesgo de desarrollo de la enfermedad podría sugerir cambios en la actitud terapéutica.

Agustín Arévalo Velasco,
Miguel Cordero, Víctor J. Carlo^a
y Aurelio Fuertes Martín

Servicios de Medicina Interna II, III y ^aAnatomía Patológica.
Hospital Universitario de Salamanca.

1. Navarro JT, Ribera JM, Grau J, Frías C, Vaquero M, Sirera G et al. Enfermedad de Hodgkin en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Estudio de 15 casos. *Med Clin (Barc)* 1999; 114: 19-21.
2. Ribera JM. Linfomas en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 349-356.
3. Rubio R, Pulido F, Pintado V, Díaz-Mediavilla J, Flores E, Serrano M. Grupo cooperativo SIDA y tumores de Madrid. Linfomas no hodgkinianos asociados al síndrome de la inmunodeficiencia adquirida. Estudio clínico multicéntrico de 77 casos. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 481-486.
4. Ansari M, Dawson B, Nador R, Rutherford C, Schneider N, Latimer J et al. Primary body cavity based AIDS related lymphomas. *Am J Clin Pathol* 1996; 105: 221-230.
5. Neri A, Barriga F, Inghirami G, Knowles D, Nequaue J, Magrath I et al. Epstein Barr virus infection precedes clonal expansion in Burkitt's acquired immunodeficiency syndrome associated lymphoma. *Blood* 1991; 77: 1092-1095.
6. Przybylski GK, Goldman G, Ng VL. Evidence for early B-cell activation preceding the development of Epstein-Barr virus negative acquired immunodeficiency syndrome related lymphoma. *Blood* 1996; 88: 4620-4629.
7. Shibata D, Weis L, Hernández A, Nathwani B, Bernstein L, Levine A. Epstein-Barr Virus associated non-Hodgkin's lymphoma in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Blood* 1993; 81: 2102-2109.
8. Hamilton-Dutoit S, Raphael M, Audouin J, Diebold J, Lisse I, Pedersen C et al. In situ demonstration of Epstein Barr virus small RNAs (EBER 1) in acquired immunodeficiency syndrome related lymphomas: correlation with tumor morphology and primary site. *Blood* 1993; 82: 619-624.
9. Camilleri S, Davi J, Feuillard J, Bourgeois C, Seilhean D, Hauw J. High expression of latent membrane protein 1 of Epstein Barr virus and BCL-2 oncoprotein in acquired immunodeficiency syndrome related primary brain lymphomas. *Blood* 1995; 86: 432-435.
10. Kaplan LD, Shiramizu D, Herndier B, Hahn J, Meeker TC, Ng U et al. Influence of molecular characteristics on clinical outcome in human immunodeficiency virus associated non Hodgkin's lymphoma: identification of a subgroup with favorable clinical outcome. *Blood* 1995; 85: 1727-1735.