

ABORDAJE DE LAS CITOPENIAS EN LA INFECCIÓN AVANZADA POR VIH^a

- Examen físico e historia clínica exhaustiva, buscar compromiso de otros parenquimas: ej hepato-esplenomegalia, adenopatías, lesiones de piel, digestivo.
- Factores o etiologías adicionales que pueden agravar la situación clínica: alcoholismo, desnutrición, edad avanzada, infección VHC.
- Siempre considerar más de una etiología posible.

CITOPENIA AISLADA, LEVES o MODERADAS

BI O PANCITOPENIA GRAVE^b

Bajo TARV y CV indetectable

Sin TARV o con CV detectable

Evaluación urgente y consulta con especialista en enfermedades infecciosas.

Valorar causas no relacionadas al VIH (tabla 1)
Con inicio reciente de TARV considerar SIRI paradójico o desenmascarado

Valorar causas no relacionadas al VIH (tabla 1), citopenias secundarias a la infección por VIH (tabla 2) y considerar enfermedades oportunistas solicitando el tamizaje^c

Búsqueda de enfermedades oportunistas (tabla 3) + **Descartar patología hematológica grave (tablas 4 y 5)**
Con mayor frecuencia:
- Tuberculosis y micobacteriosis no tuberculosa
- Histoplasmosis
- Enfermedad por CMV
- Síndrome hemofagocítico
- Microangiopatías trombóticas
- Citopenias inmunes

Ajustar TARV
Tratar coinfecciones
Retirar fármacos mielotóxicos
Tratar deficiencias de metabolitos

Iniciar o ajustar TARV
Tratar causas no relacionadas al VIH

VALORACIÓN PARACLÍNICA:

- Parálisis general para determinar compromiso de otros parénquimas
- Lámina periférica (esquistocitos, citopenias)
- Tomografía de cuello, tórax, abdomen y pelvis
- Tuberculosis: TB-LAM en orina, Xpert TB/RIF, baciloscopías y cultivo de secreciones respiratorias, adenopatías, MO, otros parénquimas
- Micobacteriosis no tuberculosa: HC, baciloscopías y mielocultivo de MO y otros parénquimas
- Bacterias inespecíficas: HC, estudio directo y mielocultivo de MO
- Micosis diseminada: Antígeno de *Histoplasma* spp en orina, antígeno criptocócico en sangre, estudio directo y cultivo para hongos de MO y otros parénquimas
- CMV: PAAN cuantitativa en sangre, estudio AP con IHQ de tejidos
- Valorar endoscopías digestivas con toma de muestras de AP (si asocia sintomatología)
- Valoración de elementos de síndrome hemofagocítico: ferritina, triglicéridos, fibrinógeno, estudio cito-morfológico de MO

Seguimiento clínico y con hemograma

Mejoría de citopenias ↓ Peoría de citopenias o inicio de síntomas ↓

Mantener tratamiento de la causa diagnosticada

Valorar ENFERMEDADES OPORTUNISTAS (tabla 3)

Inestabilidad clínica o paciente gravemente enfermo

NO ↓

↓ SI

Considere inicio de TARV

Tratamiento empírico para las causas más frecuentes:
Antituberculoso (HRZE) + claritromicina (para cobertura de micobacterias no tuberculosas) +/- anfotericina B

a. Infección avanzada por VIH: CD4 < 200 células/mm³ o CD4 desconocido con signos clínicos de inmunosupresión o linfocitos totales < 1.200/mm³ con signos de inmunodepresión o estadio clínico 3 o 4 según OMS.

b. Citopenias graves: anemia Hb < 8g/dL en hombre y mujer no embarazada, Hb < 7g/dL embarazo; trombocitopenia < 20.000 células/mm³; neutropenia 200-500 células/mm³

c. Tamizaje: TB-LAM en orina, Xpert TB/RIF, Antígeno de *Histoplasma* spp en orina, antígeno criptocócico en sangre.

Siglas: AP: anatomía patológica, CMV: citomegalovirus, CV: carga viral, HC: hemocultivos, HRZE: isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol, IHQ: inmunohistoquímica, MO: médula ósea, PAAN: prueba de amplificación de ácidos nucleicos, SRI: síndrome de reconstitución inmune, TARV: tratamiento antirretroviral, TB-LAM: lipoarabinomano.

Tabla 1. Causas no relacionadas al VIH

Toxicidad por drogas Otros tóxicos: alcoholismo, UDIV Citopenias inmunes Hiperesplenismo Deficiencias: hierro, B12, ácido fólico Virus: Parvovirus B19, VHC, VHB	AZT TMP-SMX Pirimetamina Sulfadiazina Ganciclovir/valaciclovir Anfotericina B Otras drogas: QT
---	--

Tabla 2. Citopenias secundarias a la infección por VIH

Mecanismos: Infección de progenitores hematopoyéticos Inhibición por inducción de citoquinas Disrupción en el microambiente de la MO Activación reticuloendotelial con mayor destrucción celular Anemia y trombocitopenia inmunomediada Evaluación: Carga viral de VIH y recuento de CD4+ Conducta: Inicio precoz de TARV Ajuste (nunca suspensión) de TARV
--

Tabla 4. Interconsulta con especialista en hematología y eventual valoración cito-morfológica de MO (mielograma y biopsia de MO):

- Citopenias que no responden al tratamiento
- Citopenias profundas o múltiples
- Alta sospecha de patología hemato-oncológica
- Citopenias con síntomas constitucionales sin etiología clara

Tabla 5. Patología hematológica grave

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO Ferritina >500 ug/l Triglicéridos >265 mg/dl Fibrinógeno: <150 mg/dl MO: fenómeno de hemofagocitosis
PÚRPURA TROMBÓTICO TROMBOCITOPÉNICO Trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática (en ausencia de otra causa identificable de microangiopatía trombótica). Lámina periférica: esquistocitos. Aumento de LDH y bilirrubina indirecta, haptoglobina baja. Actividad de ADAMTS13 <10% apoya el diagnóstico.

Tabla 3. Enfermedades oportunistas

Enfermedad oportunista	Citopenias asociadas	Sintomatología	Herramientas diagnósticas etiológicas
FÚNGICAS			
Histoplasmosis	Anemia, leucopenia y/o trombocitopenia.	Lesiones en piel polimorfas, periorificiales, maculopápulas ulceradas con o sin compromiso mucoso. Fiebre, repercusión general, síntomas respiratorios bajos, linfadenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia.	Estudio micológico directo y cultivo de LBA, muestras de piel, hemocultivo, mielocultivo u otras muestras invasivas. Antígeno de <i>Histoplasma</i> spp en orina o sangre.
Criptococosis	Leucopenia, anemia.	Meningoencefalitis subaguda. Máculo-pápulas con centro blando, umbilicado que se ulceran con costra hemorrágica en el centro. Pueden haber síntomas respiratorios.	Antígeno criptocócico en sangre. Hemocultivo para hongos. Estudio micológico LCR: tinta china, antígeno criptocócico, cultivo. Estudio micológico de piel: directo y cultivo.
BACTERIANAS			
Micobacterias no tuberculosas (MNT)	Anemia, leucopenia, trombocitopenia.	Fiebre, repercusión general, linfadenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia, diarrea. Raramente manifestaciones cutáneas.	Hemocultivo para micobacterias. PAAN, baciloscopías y cultivo en médula ósea u otros tejidos afectados.
Tuberculosis	Anemia, leucopenia, trombocitopenia.	Fiebre, repercusión general, síntomas respiratorios bajos, linfadenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia. Raramente manifestaciones cutáneas.	PAAN, baciloscopia, cultivo y hallazgos histológicos característicos en médula ósea y otros tejidos afectados. Hemocultivos para micobacterias.
Salmonelosis diseminada	Anemia, leucopenia, trombocitopenia.	Fiebre, diarrea, bacteriemia persistente, infección endovascular o metastásica.	Hemocultivos para bacterias inespecíficas, coprocultivo, mielocultivo, muestras de tejido vascular.
PARASITARIA			
Leishmaniasis visceral	Anemia, trombocitopenia, leucopenia.	Fiebre, repercusión general con desnutrición marcada, hepatoesplenomegalia, síndrome poliadenomegálico.	Serología: rK39. PAAN y estudio directo: adenopatía, médula ósea o tejido esplénico.
VIRAL			
Citomegalovirus	Anemia, neutropenia, trombocitopenia.	Fiebre, impregnación viral, hepatitis, diarrea, disfgia, encefalitis, neumonitis, retinitis, polirradiculoneuropatía.	PAAN en sangre o biopsia de parénquima afectado, demostración histopatológica, IHQ en médula y/u otros parénquimas afectados.
NEOPLASIAS			
Enfermedad asociada a VHH8: Sarcoma de Kaposi / Enfermedad de Castleman multicéntrica	Anemia y trombocitopenia.	Citopenias especialmente en compromiso sistémico por SK o síndromes inflamatorios por VHH-8 como enfermedad de Castleman multicéntrica. Lesiones en piel, mucosas, conjuntiva, tracto gastrointestinal, pulmones y ganglios linfáticos.	Confirmación histopatológica en biopsia de las lesiones, con tinción inmunohistoquímica para el antígeno nuclear asociado a la latencia de HHV-8.
LNH difuso de grandes células B y linfomas asociados al VIH	Leucopenia y trombocitopenia.	Síntomas B, linfadenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia y afectación extranodal frecuente (SNC y MO).	Biopsia ganglionar o de tejido afectado con infiltrado de células B grandes, inmunofenotipo CD20+ y PAAN Virus Epstein Bar.

Tabla 6. Manejo de muestras diagnósticas

ESTUDIO	TIPO DE MUESTRA REQUERIDA	CONSERVACIÓN
Hemocultivos para bacterias inespecíficas	Sangre venosa (2 punciones de 20 ml cada una, dividido en 2 botellas cada una)	Remitir al laboratorio lo antes posible, mantener a temperatura ambiente
Hemocultivos para micobacterias	Sangre venosa (5-10ml por punción) en tubo con heparina de litio	Mantener refrigerada en heladera (2-8°C)
Hemocultivos para hongos	Sangre venosa (2 punciones de 20 ml cada una, dividido en 2 botellas cada una)	Remitir al laboratorio lo antes posible el mismo día, conservar a temperatura ambiente hasta 2 horas
Bacteriológico MO	Botella de hemocultivo aerobiosis	Remitir al laboratorio lo antes posible, mantener a temperatura ambiente
Micológico MO	Tubo/contenedor estéril	Ídem bacteriológico
Micobacteriológico MO	Tubo con heparina de litio (cultivo) y tubo estéril (Xpert TB/RIF)	Remitir a Laboratorio CHLA-EP
Tinciones para fenómeno de hemofagocitosis	Tubo/contenedor estéril	Valoración por equipo de hematología
Antígeno de <i>Histoplasma</i> spp en orina	Orina recolectada en frasco estéril (idealmente con 2 horas de retención urinaria)	Remitir la muestra al laboratorio lo antes posible el mismo día. Se puede conservar a T° ambiente hasta 2 horas; pasado ese tiempo, mantener refrigerado (2-8°C) hasta un máximo de 24 horas
Antígeno <i>Cryptococcus</i> spp en suero	Sangre venosa (≈3 mL, extraída en tubo seco o con gel acelerador de la coagulación)	Remitir la muestra al laboratorio lo antes posible el mismo día. De no ser posible, centrifugar y conservar el suero refrigerado (2-8°C) hasta un máximo de 24 horas

Siglas: AZT: zidovudina, LBA: lavado bronquiolo alveolar, LCR: líquido cefalo-raquídeo, LN: linfoma no Hodgkin, QT: quimioterapia, SNC: sistema nervioso central, TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoxazol, UDIV: usuario de drogas intravenosas, VHB: virus de hepatitis B, VHC: virus de hepatitis C. VHH-8: virus herpes humano 8