

**SÍNDROME RETROVIRAL AGUDO ENMASCARADO POR UNA
ENFERMEDAD EMERGENTE**

Mariel Borda, Sebastián Blanco, Sandra Gallego, Gonzalo Castro, Gabriela Urfalián,
Fernando Canna, Paola Sicilia, Gabriela Barbás y Analía Cudolá.

Lugar. Laboratorio Central del Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba –
Argentina.

Dirección postal: Tránsito Cáceres de Allende 421. Nueva Córdoba. (CP 5000).
Córdoba. Tel. (0351- 4342401/52/53).

Dirección electrónica: marielborda@gmail.com

Teléfono: Mariel Borda, 0351-156060503.

RESUMEN

El síndrome retroviral agudo causado por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y la infección por virus Dengue presentan signos y síntomas similares, siendo fundamental el diagnóstico diferencial entre ambas entidades.

Objetivo: Evaluar el perfil clínico y de laboratorio de 44 pacientes derivados al Laboratorio Central del Ministerio de Salud de Córdoba, entre septiembre de 2009 y junio de 2010, que cursaban Síndrome Febril Inespecífico (SFI) y diagnóstico presuntivo de Dengue y VIH.

Resultados: 6,8% de las muestras resultaron reactivas para anticuerpos IgM-anti Dengue y 20,4% reactivas para antígeno/anticuerpo VIH, confirmándose la infección por Western blot (Wb). Al analizar el perfil clínico, la mayoría de los pacientes con SFI compartieron casi todos los signos y síntomas.

Conclusiones: Este trabajo demuestra que los médicos de guardia y de atención primaria deberían considerar al síndrome retroviral agudo por VIH como etiología probable en pacientes con SFI.

Palabras claves: Síndrome Retroviral Agudo, VIH- 1, Dengue.

INTRODUCCIÓN

Existe una variedad de infecciones como Dengue, Fiebre Amarilla, Leptospirosis, Hantavirus, Citomegalovirus, Influenza, Epstein Barr y Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), que se presentan como un Síndrome Febril Inespecífico (SFI). Se acompañan generalmente con cefalea, dolor retro orbital, mialgias, artralgias y erupción cutánea, entre otras manifestaciones clínicas.

El Dengue constituye la Arbovirosis más importante a nivel mundial en la actualidad, tanto en términos de morbilidad como de mortalidad y afectación económica (1,2). Durante el primer semestre del año 2009, se produjo el mayor brote de Dengue en la historia epidemiológica de la Argentina registrándose oficialmente 26.923 casos confirmados (3). La infección por Dengue puede cursar sin síntomas, producir manifestaciones leves (fiebre, malestar general, cefalea, dolor retroocular, mialgias, artralgias), o evolucionar a formas graves en las que hay complicaciones hemorrágicas, pérdida de plasma, y presencia de colecciones líquidas en cavidades serosas, lo que puede llevar a un cuadro de shock (4).

El diagnóstico temprano y oportuno de infección reciente por VIH es uno de los pilares fundamentales para la lucha contra la epidemia del VIH/SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida), ya que aproximadamente el 50% de las nuevas transmisiones sexuales ocurren en esta fase de la infección (5,6).

El síndrome retroviral agudo (SRA) se manifiesta poco después de la infección inicial (7-9). Puede transcurrir desde una forma asintomática, sintomática inespecífica de carácter leve o con florida expresión clínica. Generalmente, se presenta como un cuadro tipo mononucleosis infecciosa; los principales síntomas son: fiebre, dolor de cabeza, malestar general, dolor muscular, sarpullido, dolor de

garganta, inflamación de los ganglios linfáticos, inapetencia y fatiga. Estos síntomas pueden durar desde unos pocos días hasta 4 semanas y luego desaparecer (10-12).

Durante esta etapa, hay altos niveles de replicación viral, depleción de los linfocitos T CD4+ y un aumento en los valores de las células T CD8+. Posteriormente se desarrolla una respuesta inmune específica, la cual acota la replicación viral y su expresión clínica, sin impedir que el virus continúe diseminándose al resto de los reservorios (13,14).

Ya que ambas infecciones, Dengue y VIH, suelen presentar signos y síntomas similares, es fundamental el diagnóstico diferencial entre ellas, siendo que en la actualidad existen metodologías que permiten llegar a conclusiones certeras, aún en etapas tempranas de la infección.

El objetivo de este trabajo fue evaluar el perfil clínico y de laboratorio de pacientes con cuadro de SFI y diagnóstico presuntivo de Dengue y VIH, cuyas muestras fueron derivadas al Laboratorio Central del Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba, durante el período septiembre de 2009 a junio de 2010.

MATERIALES Y MÉTODOS

Entre septiembre de 2009 y junio de 2010, en el Laboratorio Central del Ministerio de Salud de Córdoba, se estudiaron un total de 44 muestras de pacientes que presentaban un cuadro de SFI y diagnóstico presuntivo de Dengue y VIH. De éstos, 30 eran de sexo masculino (68%) y 14 de sexo femenino (32%). La edad promedio del sexo masculino fue 31 (rango: 17-60 años) y del sexo femenino 38 (rango: 15-65 años). Cuarenta y dos pacientes eran heterosexuales, 1 homosexual y 1 bisexual.

Al total de muestras recibidas se les realizaron pruebas serológicas para diagnosticar infección por Virus Dengue y VIH, según fue solicitado por el médico y con el consentimiento de los pacientes.

La detección de anticuerpos tipo IgM anti-Dengue se realizó mediante la técnica de UMELISA (SUMA).

La detección de anticuerpos anti-VIH y antígeno p24 se realizó mediante las siguientes técnicas: Ag/Ac VIH (ELISA-BIORAD), Ac anti VIH (Aglutinación de partículas SERODIA) y Ag p24 VIH (ELISA-BIOMERIEUX), siguiendo el algoritmo diagnóstico de nuestro Laboratorio.

Cuando más de una metodología fue reactiva, se solicitó una segunda muestra de suero (muestra de identidad), obtenida 15 días después de la primera. A ambas muestras, se les realizó la técnica confirmatoria de Western Blot (WB) (BIOKIT). El Criterio de positividad utilizado fue el sugerido por la Cruz Roja Norteamericana (presencia de al menos una banda del gen env, una banda del gen pol y una banda del gen gag).

A las muestras con resultados de WB indeterminado, se les realizó la detección de RNA viral (Procleix Ultrio Assay – CHIRON).

Los datos clínicos (presencia y/o ausencia de signos y síntomas: fiebre, mialgias, cefalea, dolor retroocular, vómitos, erupción, artralgia, náuseas, dolor abdominal, diarrea, hepatomegalia) y de laboratorio (hematocrito, recuento de glóbulos blancos, recuento plaquetario) fueron obtenidos de las fichas de vigilancia de síndrome febril remitidas al laboratorio junto con las muestras.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron procesados con los programas de Excel e InStat (versión demo). Las variables demográficas estudiadas fueron expresadas como porcentajes y media (rango). Las variables categóricas se describieron usando proporciones y porcentajes, y fueron comparadas usando el Test chi-cuadrado o Test exacto de Fisher. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Del total de muestras estudiadas, el 6,8% (3/44) resultaron reactivas para anticuerpos tipo IgM-anti Dengue y el 20,4% (9/44) fueron reactivas para Ag/Ac VIH. De éstas, 5 fueron negativas por WB y 4 indeterminadas (Tabla 1).

El ensayo de WB realizado en 8 de las 9 muestras de identidad (un paciente no concurreó al laboratorio) fue positivo en 6 casos e indeterminado en 2. En las 3 muestras que quedaron con WB indeterminado, se realizó detección de ARN viral, siendo reactiva en todas ellas.

Tabla 1- Resultados de test serológicos y moleculares para VIH en pacientes con prueba reactiva para Ag/Ac VIH.

PACIENTE	AG P 24	AC (AGP)	WB		ARN viral
			1ª Muestra	2ª Muestra	
P1	REACTIVA	NO REACTIVO	NEG	POS	-
P2	REACTIVA	NO REACTIVO	IND	POS	-
P3	REACTIVA	NO REACTIVO	NEG	POS	-
P4	REACTIVA	NO REACTIVO	NEG	IND	REACTIVA
P5	REACTIVA	NO REACTIVO	IND	-	REACTIVA
P6	REACTIVA	INDETERMINADO	NEG	IND	REACTIVA
P7	REACTIVA	INDETERMINADO	NEG	POS	-
P8	REACTIVA	INDETERMINADO	IND	POS	-
P9	NO REACTIVO	REACTIVO	IND	POS	-

AG P24: Antígeno p24. Ac: Anticuerpo. AGP: Aglutinación de Partículas. WB: Western blot. NEG: Negativo. POS: Positivo. IND: Indeterminado.

En referencia al análisis del perfil clínico de los pacientes con SFI, si bien la mayoría compartió casi todos los signos y síntomas evaluados, en los casos en que se confirmó el SRA por VIH se observó una mayor frecuencia de vómitos, diarrea y erupción (66,7%, 55,6% y 44,5% respectivamente).

Al realizar el análisis estadístico del perfil clínico, sólo se encontró diferencia estadísticamente significativa en la presencia de vómitos ($p=0.011$) y diarrea ($p=0.013$) entre los pacientes que presentaban SRA vs. los pacientes que

resultaron no reactivos para VIH. Para el resto de los parámetros no se encontró diferencia significativa ($p>0.05$) entre ambos grupos (Tabla 2). En referencia a los 3 pacientes que resultaron reactivos para anticuerpos tipo IgM anti-Dengue, el 100% presentó mialgias pero ninguno de ellos presentó vómitos ni diarrea.

Tabla 2 - Frecuencia de signos y/o síntomas de los pacientes con SFI y SRA por VIH

SIGNOS Y/O SÍNTOMAS	SFI* (n= 35)	SRA por VIH* (n=9)	P (<0. 05)
Fiebre	35 (100)	9 (100)	ns
Cefalea	30 (88,2)	7(77,8)	ns
Mialgia	29(85,3)	8 (88,9)	ns
Dolor retroocular	19 (55,9)	7 (77,8)	ns
Artralgia	19 (55,9)	5 (55,6)	ns
Náuseas	10 (29,4)	5 (55,6)	ns
Dolor abdominal	9 (26,5)	5 (55,6)	ns
Erupción	8 (23,5)	5 (55,6)	ns
Vómitos	6 (17,6)	6 (66,7)	0.011
Hepatomegalia	3 (8,8)	2 (22,2)	ns
Diarrea	2 (5,9)	4 (44,4)	0.013

SFI: Síndrome Febril Inespecífico. SRA: Síndrome Retroviral Agudo. ns: no significativo. (*) Total expresado en número entero y porcentaje.

En referencia a los parámetros de laboratorio estudiados, si bien también se observó que la mayoría de los pacientes compartían el mismo perfil bioquímico (hematocrito, recuento de glóbulos blancos y recuento plaquetario), en la población que se confirmó el SRA por VIH, el 100% presentó leucopenia y plaquetopenia, encontrándose diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en ambas ($p = 0.0001$ y $p = 0.0005$, respectivamente) respecto a la población con SFI.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En el presente estudio, el análisis del perfil clínico de los pacientes estudiados demuestra que la mayoría de los pacientes con SFI compartieron casi todos los signos y síntomas evaluados, no destacándose en forma significativa la presencia de ninguno de ellos. Estas observaciones son coincidentes con lo publicado previamente para pacientes VIH positivos de otros países (12,15). En otros estudios, como el realizado por Daar y cols. (16), los principales factores de predicción de infección aguda por VIH fueron fiebre, erupción cutánea y mialgia. En el presente trabajo, si bien no se encontró diferencia estadísticamente significativa para dichos síntomas, el 55,6% de los pacientes infectados con VIH presentaron erupción cutánea, mientras que sólo se encontró dicho síntoma en el 23,5% del resto de los pacientes estudiados.

Por otro lado, en referencia al dolor retro ocular o la plaquetopenia, signos característicos de la infección por virus Dengue, no se encontró diferencia estadísticamente significativa, demostrando una vez más que el diagnóstico de estas enfermedades infecciosas debe siempre apoyarse en los tres pilares básicos: clínica, epidemiología y laboratorio.

En referencia al rol del laboratorio virológico especializado, en este estudio se definió el diagnóstico por técnicas serológicas en el 66,7% de las muestras que resultaron reactivas para anticuerpos anti- VIH, mientras que en el 33,3 % fue necesario recurrir a técnicas moleculares para poder definirlo, destacándose así la importancia de contar con metodologías apropiadas y profesionales capacitados para resolver situaciones diagnósticas particulares en un contexto epidemiológico inusual.

La infección temprana por VIH presenta una sintomatología muy inespecífica, lo que implica que cualquier enfermedad viral que curse con SFI pueda enmascararla y dificultar así el correcto diagnóstico presuntivo. Es por ello que consideramos fundamental el trabajo interdisciplinario del equipo de salud, remarcando la importancia de que el médico de guardia y el de atención primaria, tengan en cuenta la sospecha de primoinfección por VIH, como un diagnóstico presuntivo más, dado que rara vez la primera consulta realizada por los pacientes ante este cuadro es dirigida al médico infectólogo. Así, el diagnóstico acertado tendría dos impactos: por un lado permitir al paciente iniciar el tratamiento adecuado y oportuno, y además, evitar la transmisión a sus contactos (17, 18).

En Argentina, el último brote de Dengue del año 2009 ha sido útil para concientizar a la comunidad sobre la importancia de estar informada acerca de la prevención y cuidados necesarios para evitar la transmisión del Dengue. Es por ello que un alto porcentaje de la población asistió a los centros asistenciales de salud ante un cuadro febril, y así se logró no sólo el diagnóstico oportuno de Dengue, sino también, gracias al diagnóstico diferencial, se detectaron otras patologías de alto impacto sanitario y social como la producida por el VIH. De este modo, se destaca una vez más la importancia fundamental de los tres pilares básicos para llegar al diagnóstico certero y oportuno de esta infección viral (19).

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Martínez Torres E. Dengue y Dengue Hemorrágico. El Problema. Laboratorio Elea. Buenos Aires. Cap. 1. Pág: 23-41. 1998.
- 2- Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación. Boletín Epidemiológico Periódico. Situación del Dengue en Argentina - Primer semestre del 2009. Edición Especial 2009.
- 3- Seijo A. Dengue 2009: cronología de una epidemia. Arch Argent Pediatr. 107(5): 387-91. 2009.
- 4- Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación. OMS/OPS. Enfermedades infecciosas Dengue. Guía para el Equipo de Salud. 2 edición.:7-10. 2009.
- 5- Informe ONUSIDA. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida . 2011
- 6- Marcos Sánchez F, Albo Castaño MI, Árbol Linde F, Casallo Blanco S, Joya Seijo D, Loarte PV. Infección aguda por el virus de la inmunodeficiencia humana. Ann Intern Med.. 32(9):453. 2006
- 7- Cahn P, Bouzas MB. Primoinfección HIV. Actualizaciones en SIDA. 14 (54): 110-6. 2006.
- 8- Taiwo B, Hicks Ch. Primary Human Immunodeficiency Virus. South Med J. 95(11):1312-7. 2002.
- 9- Pilcher CD et al. Detection of Acute Infections during HIV Testing in North Carolina. N Engl J Med. 352:1873-83. 2005.
- 10- Leoni1 AF, Troya Z, Bilbao IM. Infección aguda por VIH-1: manifestaciones inusuales de laboratorio. DST – J Bras Doenças Sex Transm. 20(1): 45-51. 2008.

- 11-Schacker T, Collier AC, Hughes J, Shea T, Corey L. Clinical and Epidemiologic Features of Primary HIV Infection. *Ann Intern Med.* 125:257-4. 1996.
- 12- Gaines H, von Sydow M, Pehrson PO, Lundbergh P. Clinical picture of primary HIV infection presenting as a glandularfever-like illness. *BMJ* 297(26):1363-8. 1988.
- 13- Khan JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med*; 339:33-9. 1998.
- 14- Kelley CF, Barbour JD, Hecht FM. The Relation Between Symptoms, Viral Load (VL), and Viral Load Set Point in Primary HIV Infection (PHI). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 45(4):445- 8. 2007.
- 15- Vanhems P, Lambert J, Cooper DA, Perrin L, Carr A, Hirschel B, Vizzard J, Kinloch-de Loe's S, Allard R. Severity and Prognosis of Acute Human Immunodeficiency Virus Type 1 Illness: A Dose-Response Relationship. *Clin Infect Dis* 26:323–9. 1998.
- 16- Daar E, Little S, Pitt J et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 134: 25-9. 2001.
- 17- Zingman BS. Diagnosis and Management of Acute HIV Infection Expert Commentary: Acute HIV Infection Guideline. *Medscape HIV/AIDS / HIV Clinical Guidelines: NYS Department of Health AIDS Institute.* 2010.
- 18- Fox J, Weber J, Fidler S. Primary HIV. *Sex Transm Infect* 82:267–8. 2006.
- 19- Cabié A, Abel S, Lafaye JM, Béra O, Césaire R, Sobesky G. Centre d'Information et de Soins de l'Immunodéficience Humaine CISIH, Martinique. [Dengue or acute retroviral syndrome?]. *Presse Med* 19(21): 1173-4. 2000.