

## Capítulo 11

### NEUMONÍAS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH

---

Elisa Cordero Matía, María Jesús Rodríguez Hernández y Jerónimo Pachón Díaz

#### INTRODUCCIÓN: CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones respiratorias son una importante causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con infección por el VIH, con una incidencia de 61-87/100 pacientes/año (1), siendo la causa más importante de ingreso hospitalario de estos enfermos, incluso en la era de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) (2). Además, constituyen un motivo común de muerte en esta población. En un estudio que analiza los hallazgos de 75 autopsias se comprueba como el 85% de los enfermos fallecieron por causas respiratorias. En otro estudio realizado en nuestro país, las neumonías bacterianas supusieron la primera causa de muerte entre los pacientes con infección por el VIH hospitalizados (3).

#### ETIOLOGÍA

La etiología de las neumonías en los pacientes con infección por el VIH es muy diversa. A lo largo de la historia de la epidemia de SIDA se ha observado un cambio en la etiología de las infecciones pulmonares. Así, mientras que en los primeros años éste era el agente etiológico más frecuente, posteriormente se observó una mayor incidencia de neumonías bacterianas, probablemente motivado por una profilaxis más eficaz para *Pneumocystis carinii* (ahora renombrado como *Pneumocystis jirovecii*). En un estudio multicéntrico realizado en Andalucía en el que se incluyeron 759 casos de neumonía de adquisición comunitaria se constata esta misma tendencia, la etiología bacteriana es la más frecuente (46%), seguida por *Mycobacterium tuberculosis* (28,2%) y *P. carinii* (21,4%) (4). Otras infecciones menos frecuentes son: otras micobacterias, fundamentalmente *Mycobacterium avium-intracellulare* y *Mycobacterium kansasii*; infecciones víricas como citomegalovirus o varicela; candidiasis, criptococosis, aspergilosis, criptosporidiasis y toxoplasmosis. Además deben considerarse otras etiologías no infecciosas como el sarcoma de Kaposi, linfoma, otras neoplasias, hipertensión pulmonar primaria, insuficiencia cardíaca, neumonitis intersticial linfoide, embolismo pulmonar o hemorragia pulmonar.

Dentro de las neumonías bacterianas el microorganismo más frecuente es *Streptococcus pneumoniae*, seguido de forma variable por *Haemophilus influenzae*,

*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Rhodococcus equi* o *Chlamydia pneumoniae*. En general los bacilos gramnegativos son bastante comunes (29-44%). Puede existir una etiología polimicrobiana en el 3%-17% de los casos (4-7) (tabla 1). Con la generalización del TARGA, se ha observado un aumento de las neumonías bacterianas respecto a las no bacterianas (8,9). No obstante no se han observado grandes cambios en lo que respecta a la etiología de las neumonías bacterianas, salvo una disminución del número de neumonías por *P. aeruginosa* (9,10) (tabla 1).

## APROXIMACION DIAGNÓSTICA

La orientación diagnóstica de estos síntomas se ve en gran medida dificultada por la similitud clínica que pueden tener distintas patologías y el gran polimorfismo con el que se puede expresar una misma enfermedad.

### Antecedentes personales

Es necesario conocer el grado de inmunodepresión. La neumonía por *P. carinii* suele afectar a pacientes con linfocitos CD4+ <200 cel/μL, fracasando la profilaxis principalmente en aquellos con linfocitos CD4+ <100 cel/μL. Aunque la tuberculosis puede ocurrir en cualquier fase de la infección por el VIH, suele afectar a pacientes menos inmunodeprimidos (media de linfocitos CD4+ 377 cel/μL). Las neumonías bacterianas pueden ocurrir desde etapas precoces de la infección por el VIH con una frecuencia seis veces superior a la de la población general, aunque su frecuencia aumenta a medida que el paciente se deteriora inmunológicamente (5,11). Determinadas bacterias como *R. equi* o *P. aeruginosa* afectan básicamente a enfermos con linfocitos CD4+ <50 cel/μL (12,13).

Otro aspecto a tener en cuenta son las infecciones oportunistas previas, pues algunas recidivan si no se realiza una profilaxis secundaria o tratamiento mantenido, como es el caso de la neumonía por *P. carinii* o la infección por *R. equi*.

Existen otros antecedentes epidemiológicos de interés como el contacto con enfermos con tuberculosis, estancia en prisión o hábitos tóxicos. En los pacientes usuarios de drogas por vía parenteral hay que tener en cuenta la posibilidad de la endocarditis tricuspídea. El contacto con gatos, palomas o caballos alertarán al clínico sobre la posibilidad de toxoplasmosis, criptococosis o infección por *R. equi*, aunque con frecuencia estos antecedentes no están presentes.

### Manifestaciones clínicas

Es importante intentar discernir si los síntomas sugieren una infección bacteriana o una infección oportunista. Aunque existen manifestaciones características de estos dos grupos de enfermedades, en muchos casos es muy difícil realizar esta diferencia desde el punto de vista clínico.

La neumonía por *P. carinii* suele tener un curso subagudo, en el que el enfermo refiere fiebre, astenia, tos no productiva y disnea progresiva. Las neumonías bacterianas suelen tener un curso más abrupto, aunque algunas como *R. equi* pueden cursar de forma subaguda (13). Los pacientes aquejan con frecuencia tos con expectoración

purulenta. Aunque la tuberculosis en estos pacientes tiene un curso más acelerado que en inmunocompetentes, los síntomas generalmente se desarrollan a lo largo de semanas, predominando los síntomas sistémicos en los pacientes muy inmunodeprimidos. Selwyn et al identificaron aspectos clínicos orientadores del diagnóstico diferencial de las neumonías de adquisición comunitaria, así la presencia de disnea de esfuerzo e infiltrado intersticial ocurría con mayor frecuencia en los pacientes con neumonía por *P. carinii*, un infiltrado lobar y un cuadro febril de menos de una semana de duración en las neumonías bacterianas y la sudoración nocturna junto con tos de más de una semana de duración en la tuberculosis (14).

### Hallazgos radiológicos

La radiografía de tórax es una prueba diagnóstica fundamental pero no existen imágenes patognomónicas.

La neumonía por *P. carinii* suele presentarse en forma de infiltrados difusos perihiliares y patrón reticular o reticulonodular hiliofugaz que puede progresar a un patrón alveolar bilateral. Otras formas más raras (<5%) son infiltrados focales, nódulos cavitados, derrame pleural y adenopatías. El 10% de los enfermos presentan neumatoceles (15). En las fases iniciales de la infección por el VIH, los hallazgos radiológicos de la tuberculosis son similares a los del inmunocompetente. Sin embargo, a medida que la infección por el VIH progresa son más frecuentes las manifestaciones radiológicas sugestivas de una primoinfección tuberculosa. Las neumonías bacterianas suelen tener un patrón alveolar y lobar (16), aunque presentan con mayor frecuencia que la población general formas atípicas con infiltrados intersticiales difusos. Ante un infiltrado cavitado las etiologías a tener en cuenta son básicamente *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *R. equi* o micobacterias. Un patrón radiológico normal no excluye una infección pulmonar, ocurriendo esto hasta el 26% de las neumonías por *P. carinii* y el 14% de las tuberculosis.

### Estudios microbiológicos

En los pacientes con síntomas sugestivos de una neumonía bacteriana deben realizarse dos hemocultivos. En esputo es recomendable realizar una tinción de Gram y cultivo de bacterias aerobias, tinciones y cultivo de micobacterias, y estudio de *P. carinii*. En el caso de las neumonías bacterianas, el cultivo de esputo ha mostrado una notable utilidad en el diagnóstico de las neumonías bacterianas en los pacientes con infección por el VIH, entre otros motivos, por la buena disponibilidad y fácil realización de esta técnica y su buena relación con los aislamiento de muestras estériles en los pacientes con infección por el VIH (17).

En caso de no existir una buena respuesta al tratamiento antimicrobiano inicial debe realizarse una punción aspirativa pulmonar si la condensación es periférica (18), o una fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar y cepillo telescópico ocluido, para llegar a un diagnóstico o descartar otra patología asociada (algoritmo 1).

Si a pesar de estas pruebas no se consigue un diagnóstico etiológico se puede realizar una biopsia transbronquial o una biopsia pulmonar abierta con minitoracotomía, indicada fundamentalmente en los nódulos pulmonares periféricos.

En casos sugestivos de una etiología no bacteriana o evolución subaguda-crónica en pacientes estables, se debe intentar identificar la etiología, evitando el tratamiento empírico siempre que la situación clínica lo permita (19) y pasando, por lo tanto, a la realización de técnicas invasivas (fibrobroncoscopia, biopsia, ver algoritmo 2) ante la negatividad de los estudios de esputo.

## TRATAMIENTO Y NIVEL DE CUIDADOS

Al igual que en el paciente inmunocompetente con neumonía, la decisión sobre el lugar donde un paciente con infección por el VIH y neumonía va a ser atendido es una decisión importante y que puede repercutir de forma importante en el pronóstico del mismo. Para establecer el nivel de cuidados en la población general con neumonía de adquisición comunitaria el sistema pronóstico PORT constituye una herramienta de gran utilidad, al identificar a un subgrupo de pacientes con bajo riesgo de mortalidad que podrían ser tratados de forma ambulatoria. Sin embargo, esta regla pronóstica no es válida en el paciente con infección por el VIH, para identificar qué pacientes pueden ser tratados de forma ambulatoria dada la alta mortalidad de los pacientes infectados por el VIH clasificados en los grupos de bajo riesgo (20). Aquellos pacientes con más de 100 linfocitos CD4+ cel/ $\mu$ L y hemodinámicamente estables que no presenten en la radiografía de tórax afectación multilobar, cavitación o derrame pleural, tienen una mortalidad muy baja (1,1-1,4%) (4,21) y por lo tanto podrían ser tratados ambulatoriamente (A-II). Además deberían ser observados en el ámbito hospitalario al menos durante 24 horas aquellos pacientes con hipoxemia (B-III). La situación de inmunodepresión del paciente no debe condicionar la decisión de ingreso en unidades de cuidados intensivos en pacientes con neumonías graves, ante la ausencia de asociación entre el recuento de linfocitos CD4+ y la mortalidad (22).

Dada la gran variedad etiológica, la elección del tratamiento antimicrobiano debe venir condicionada por los hallazgos microbiológicos siempre que sea posible. En ausencia de éstos debe realizarse un tratamiento empírico basado en los antecedentes del paciente, la clínica y los datos radiológicos. Tras una evaluación inicial se planteará si el cuadro es sugestivo de una infección bacteriana u oportunista. Con frecuencia existen casos intermedios difíciles de encuadrar para cuyo manejo se requieren otras pruebas diagnósticas.

Si el paciente tiene un cuadro sugestivo de una infección bacteriana (algoritmo 1) hay que instaurar un tratamiento empírico en el momento del diagnóstico (23) ya que es una patología potencialmente grave en la que se llega a un diagnóstico etiológico tan sólo en algo más de la mitad de los casos. Determinadas exploraciones complementarias, como la tinción de Gram de esputo o las características radiológicas, deben ser utilizadas para orientar el tratamiento empírico.

La elección del tratamiento antimicrobiano empírico viene determinado por la etiología más frecuente, entre las que destacan *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* y otros bacilos gramnegativos. El tratamiento debe realizarse por vía intravenosa en casos de afectación grave (insuficiencia respiratoria, inestabilidad hemodinámica o afectación

radiológica extensa o con cavitación). Tan sólo existe un ensayo clínico de tratamiento de neumonías bacterianas en pacientes con infección por el VIH, en el que se comprueba una efectividad equivalente de cefepima y cefotaxima en estos pacientes (24) (A-I). Por ello, se recomienda utilizar ceftriaxona o cefotaxima siempre que los datos disponibles no sugieran una neumonía por *P. aeruginosa* (shock séptico, cavitación, linfocitos CD4+ <50 cel/μL, múltiples tratamientos antibióticos, neutropenia o bronquiectasias). En este caso la cefalosporina debe ser cefepima (B-III). Si el paciente presenta una insuficiencia respiratoria grave debe asociarse tratamiento para *P. carinii* (B-III).

Si la clínica es subaguda y/o no sugestiva de infección bacteriana el tratamiento debe venir dirigido por los estudios complementarios (algoritmos 2 y 3). En caso de compromiso respiratorio se puede plantear tratamiento empírico para *P. carinii* y bacterias piógenas (tabla 2).

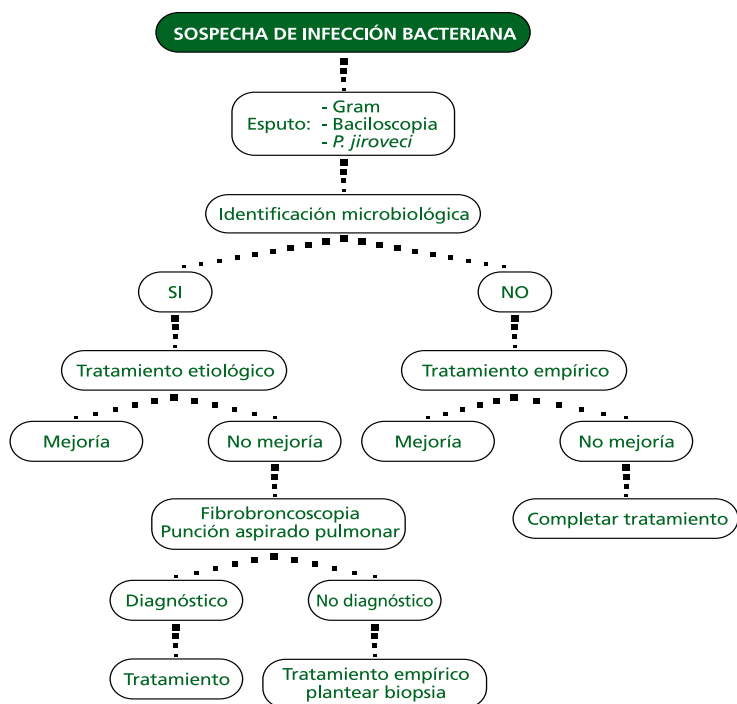
Tabla 1. Principales agentes etiológicos de las neumonías bacterianas en pacientes con infección por el VIH.

Etiología	PreTARGA (4)%	PostTARGA (21)%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	38,9	33,3
Bacilos gramnegativos	25,2	29,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17,9	11,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2,6	3,3
<i>Escherichia coli</i>	2,1	2,8
<i>Salmonella</i> spp	1	6,7
<i>Haemophilus influenzae</i>	13,6	12,5
<i>Rhodococcus equi</i>	6,3	2,8
<i>Staphylococcus aureus</i>	5,7	12
<i>Streptococcus viridans</i>	4,2	0,9
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	4,2	2,8
<i>Coxiella burnetii</i>	1,5	1,4
<i>Nocardia asteroides</i>	1	0,5
<i>Legionella pneumophila</i>	0,5	1,4
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	-	0,9
<i>Polimicrobiana</i>	6,8	10

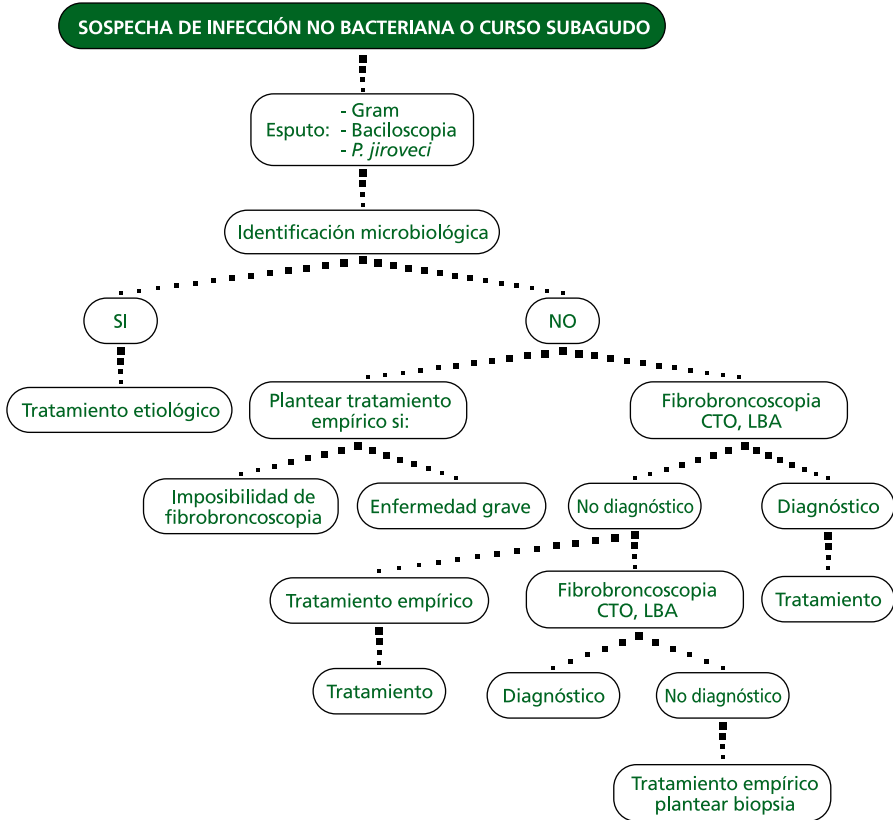
Tabla 2. Tratamiento de las neumonías en pacientes con infección por el VIH

Etiología	Tratamiento
N. bacteriana (no sospecha de <i>P. aeruginosa</i> )	Ceftriaxona 1 g/día i.m ó i.v. ó moxifloxacino 400 mg/día v.o. (7-14 días)
N. bacteriana (sospecha de <i>P. aeruginosa</i> )	Cefepima 2 g/8horas i.v., (14 días)
Neumonía por <i>Rhodococcus equi</i>	Imipenem 500 mg/6 horas i.v. más vancomicina 1 g/12 horas i.v (14 días) Seguir con al menos dos fármacos activos, con buena penetración intracelular, incluyendo generalmente un macrólido, durante meses
<i>Nocardia asteroides</i>	Cotrimoxazol 20/100 mg/kg/día o sulfadiacina 4-6 g/día (varios meses)
<i>Pneumocystis carinii</i>	Cotrimoxazol 15-20/75-100 mg/día (21 días) Alternativa: Pentamidina 3-4 mg/kg/día Asociar corticoides si PO2<70 mm Hg
Tuberculosis y otras micobacterias	Ver capítulos específicos

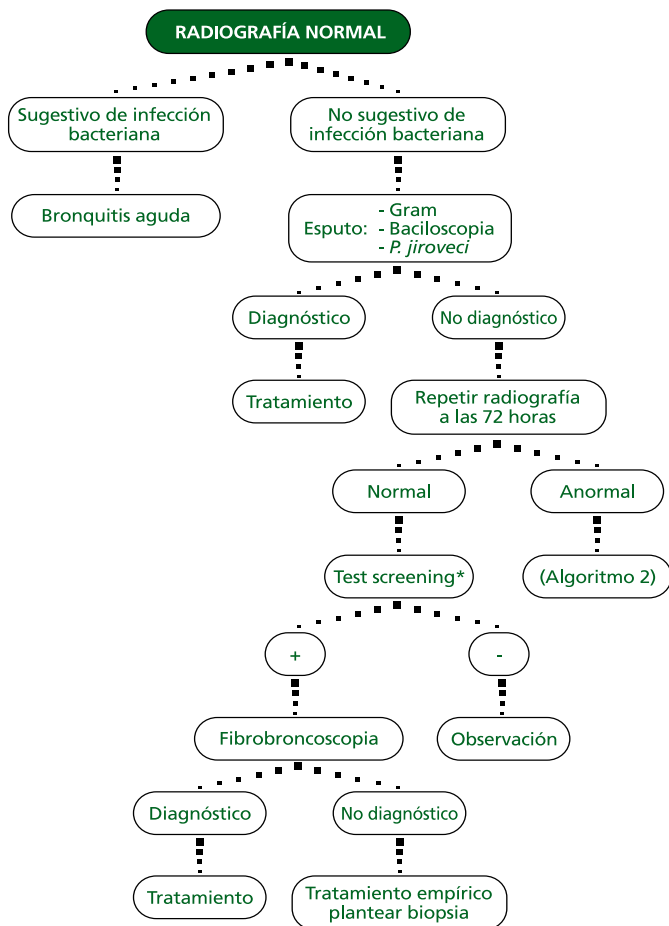
Algoritmo 1. Aproximación al paciente con sospecha de neumonía bacteriana



Algoritmo 2. Aproximación al paciente con neumonía no sugestiva de etiología bacteriana y/o curso subagudo.



Algoritmo 3. Aproximación al paciente con síntomas respiratorios y radiografía normal.



## Bibliografía

1. Wallace JM, Hansen NI, Lavange L, et al. Respiratory disease trends in the pulmonary complications of HIV infection study cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:72-80.
2. Brodt HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy 1997; 11:1731-8.
3. Teira R, Virosta M, Muñoz J, Zubero Z, Cisterna R, Santamaría JM. Un estudio sobre cohortes históricas sobre las neumonías bacterianas como predictores de progresión de la enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15:418-21.
4. Cordero E, Pachón J, Rivero A, et al. Community-acquired bacterial pneumonia in HIV infected patients: validation of severity criteria. *Am J Respir Dis Crit Care Med* 2000; 162: 2063-8.
5. Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, Wilcosky TC, Wallace JM. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1995; 333:845-51.
6. Tumbarello M, Tacconelli E, Gaetano K, et al. Bacterial pneumonia in HIV-infected patients. Analysis of risk factors and prognostic indicators. *J Acq Immum Def Synd* 1998; 18:39-45.
7. Caiaffa WT, Vlahov D, Graham NMH, et al. Drug smoking, *Pneumocystis carinii* pneumonia and immunosuppression increase risk of bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus-seropositive injection drug users. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1493-8.
8. Wolff AJ, O'donnell AE. Pulmonary manifestations of HIV infections in the era of highly active antiretroviral therapy. *Chest* 2001; 120:1888-93.
9. Cordero E, Pachón J, Rivero A, et al. Community-acquired pneumonia (CAP) in HIV-infected patients: changes in the HAART era. In: Program and Abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2001 December 16-19; Chicago, IL, USA. Washington DC, American Society for Microbiology, 2001; abstract I-243.
10. Boumis E, Petrosillo N, Girardi E, et al. Changing patterns in the etiology of HIV-associated bacterial pneumonia in the era of highly active antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001; 20:71-3.
11. Wallace JM, Rao AV, Glassroth J, et al. Respiratory illness in persons with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1523-9.
12. Dropulic LK, Leslie JM, Eldred LJ, Zenilman J, Sears CL. Clinical manifestations and risk factors of *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1995; 171: 930-7.
13. Verville ET, Huycke MM, Greenfield RA, Fine DP, Kuhls TL, Slater LN. *Rhodococcus equi* infections of humans. 12 cases and a review of the literature. *Medicine* 1994; 73:119-32.
14. Selwyn P, Pumerantz AS, Durante A, et al. Clinical predictors of *P. carinii* pneumonia, bacterial pneumonia and tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS* 1998; 12:885-93.
15. Naidich DP, McGuinness G. Pulmonary manifestations of AIDS. CT and radiographic correlations. *Radiol Clin N Am* 1991; 29:999-1017.
16. Amin Z, Miller F, Shaw PJ. Lobar or segmental consolidation on chest radiographs of patients with HIV infection. *Clin Radiol* 1997; 52:541-5.
17. Cordero E, Pachón J, Rivero A, et al. Usefulness of sputum culture for the diagnosis of bacterial pneumonia in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:362-7.

18. Falguera M, Nogues A, Ruiz-González, García M, Puig T, Rubio-Caballero M. Transthoracic needle aspiraton in the study of pulmonary infections in patients with HIV. *Chest* 1994; 106:697-702.
19. Bartlett JG. Pneumonia in the patient with HIV infection. *Infect Dis Clin N Am* 1998; 12:807-20.
20. Cordero E, Pachón J, Rivero A, et al. Validation of the pneumonia PORT prediction rule in HIV-infected patients with community-acquired pneumonia (CAP). In Program and Abstracts of the 12th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Milan, Italy, 2002; abstract P876.
21. Cordero E, Pachón J, Rivero A, et al. Community-Acquired Pneumonia (CAP) in HIV-Infected Patients. Validation of a Prognostic Rule. In: Program and Abstracts of the 42st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2002 September 27-30; San Diego, Ca, USA. Washington DC, American Society for Microbiology, 2002; abstract H-1148.
22. Afessa B, Green B. Clinical course, prognostic factors, and outcome prediction for HIV patients in the ICU. *Chest* 2000; 118:138-145.
23. Battleman DS, Callahan M, Thaller HT. Rapid antibiotic delivery and appropriate antibiotic selection reduce lenght of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2002; 162:682-8.
24. Cordero E, Bouza E, Ruiz I, Pachón J. Cefepime versus cefotaxime for empirical treatment of bacterial pneumonia in HIV-infected patients: an open, randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48:527-34.