

## Capítulo 15

### SÍNDROME DIARREICO EN LA INFECCIÓN POR EL VIH

---

*Ignacio Suárez Lozano, José María Fajardo Picó y José Adolfo Chacón*

#### CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA

La diarrea en el paciente con infección por el VIH se define como la presencia de 2 ó más deposiciones al día o por la presencia de deposiciones líquidas. Para definir una diarrea como crónica debe estar presente durante al menos 30 días.

La diarrea es el síntoma gastrointestinal más frecuente en las personas infectadas por el VIH. Su prevalencia en series clínicas varía en función de la procedencia de los pacientes y del momento evolutivo de la enfermedad. En un estudio de cohortes la incidencia de diarrea fue de 14,2 por 100 personas-año. En los pacientes con menos de 50 linfocitos CD4+ la probabilidad de desarrollar diarrea fue del 48,5% al cabo de un año, 74,3% a los dos años, y de un 95,6% a los tres años (1). Otros aspectos importantes que influyen en la prevalencia son el ámbito geográfico y las costumbres sexuales: la diarrea en el paciente infectado por el VIH es más frecuente en el varón homosexual y en países subdesarrollados. La diarrea también puede aparecer como consecuencia del tratamiento con antimicrobianos o ser un efecto secundario del tratamiento antirretroviral (2).

La diarrea en el paciente infectado por el VIH evoluciona hacia la cronicidad con frecuencia y tiene una morbilidad asociada importante. Los pacientes con SIDA y diarrea crónica consumen más recursos médicos, tienen menos calidad de vida, pierden peso con mayor rapidez y su supervivencia es menor. La persistencia de la diarrea durante más de un mes, acompañada de una pérdida de peso no explicada superior a un 10% es una condición incluida en la definición de caso de SIDA. A pesar de que en la era del TARGA su incidencia en las personas infectadas por el VIH ha descendido de manera drástica (3), la diarrea fue la causa del 2,8 % de los ingresos en el estado de New York durante 1998 (4).

#### ETIOLOGÍA

La diarrea aguda en el paciente infectado por el VIH tiene un espectro etiológico similar a la de las personas no inmunodeprimidas (Tabla 1). *Salmonella* spp., *Shigella* spp. y *Campylobacter* spp. son los causantes de los cuadros más graves y es frecuente que cursen con bacteriemia. La posibilidad de una infección por *Clostridium difficile*

debe tenerse siempre en cuenta en pacientes con hospitalización reciente o que han sido tratados con antibióticos recientemente. Los virus entéricos causan el 15%-30% de los cuadros diarreicos agudos. Entre un 25%-40% de los pacientes no hay ninguna causa infecciosa subyacente; en estos casos la diarrea puede estar relacionada con medicamentos, la dieta, o el síndrome del intestino irritable. Hay que tener siempre presente que la diarrea es un efecto secundario frecuente del tratamiento antirretroviral.

Las infecciones por parásitos son una causa frecuente de diarrea crónica en los pacientes más inmunodeprimidos (tabla 2). La afectación del intestino delgado puede estar causada por una infección por *Cryptosporidium*, *Isoospora*, *Giardia* o *Microsporidium*. *Entamoeba histolytica* afecta de forma preferente al ciego, íleon terminal y colon ascendente. El sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado puede producir un síndrome diarreico crónico con cultivo de heces negativo.

*Microsporidium* es un protozoo intracelular obligado que forma esporas muy pequeñas, con una transmisión sobre todo fecal-oral. Incluye más de 90 géneros y miles de especies, pero las que producen infección intestinal asociada al VIH (con menos de 100 linfocitos CD4+ cel/ $\mu$ L) son *Enterocytozoon* y *Encephalitozoon* (5). La más frecuente de éstas, *Enterocytozoon bienewisi*, provoca más del 90% de los casos. Se ha detectado en heces de pacientes sin diarrea, lo que crea cierta incertidumbre a la hora de valorar su papel en la génesis de la diarrea crónica. Hasta en el 28% se detecta conjuntamente con *Cryptosporidium*. *E. bienewisi* produce diarrea crónica, malabsorción y pérdida de peso en pacientes inmunodeprimidos, permaneciendo en los enterocitos del intestino delgado y el epitelio de la vía biliar. Por ello además puede producir colangitis o colecistitis, y elevación de la fosfatasa alcalina. En cambio *Encephalitozoon intestinalis* (*Septata*) puede diseminarse más allá del intestino porque infecta a los macrófagos.

*Cryptosporidium parvum* es un protozoo capaz de producir diarrea autolimitada en huéspedes inmunocompetentes. Penetra en el organismo por vía oral y se elimina por las heces en forma de ooquistes, que son inmediatamente infectantes y tienen una elevada resistencia en el medio ambiente. Prácticamente está ausente de los pacientes con más de 200 linfocitos CD4+ cel/ $\mu$ L. Su espectro clínico abarca desde la eliminación asintomática de ooquistes hasta la diarrea colérica fulminante. Puede presentar complicaciones como colitis, megacolon tóxico y neumatosis intestinal; la infección de la vía biliar, que sucede en el 10%-15%, se manifiesta por colostasis extrahepática. En varios estudios se ha encontrado una relación mayor que la casual entre la candidiasis esofágica y la criptosporidiasis.

*Isoospora belli* produce un cuadro clínico de diarrea acuosa abundante, superponible al del *Cryptosporidium*. Aparece en pacientes con menos de 100 linfocitos CD4+ cel/ $\mu$ L y se trata con cotrimoxazol eficazmente.

Los varones homosexuales tienen una mayor propensión a desarrollar una colitis invasiva por *E. histolytica*. Su forma de presentación es tórpida, con dolor abdominal y diarrea sanguinolenta, que evoluciona típicamente durante varias semanas. El diagnóstico puede realizarse mediante la identificación de parásitos en heces, aunque a veces es necesario recurrir a la rectosigmoidoscopia. La presencia de signos de colitis

con ulceración superficial distribuida a lo largo de todo el colon sugiere el diagnóstico. En una población con baja prevalencia la serología frente *E. histolytica* puede ser de cierta utilidad.

El tracto gastrointestinal es una importante puerta de entrada desde la cual el *Mycobacterium avium complex* (MAC) puede diseminarse. El mayor factor de riesgo para la infección por MAC es el nivel de linfocitos CD4+, siendo rara en pacientes con linfocitos CD4+ inferiores a 100 cel/ $\mu$ L. Es frecuente que se asocie a fiebre, síntomas constitucionales, anemia, hepatomegalia y fosfatasa alcalina elevada. La presencia de hepatomegalia, adenopatías y engrosamiento de las paredes del intestino delgado en la TAC debe hacernos sospechar su presencia. Los hemocultivos para micobacterias tienen una importante rentabilidad diagnóstica.

Citomegalovirus (CMV) puede producir infección intestinal grave. Frecuentemente ocasiona vasculitis que puede llegar a producir isquemia, perforación colónica y cuadro de abdomen agudo (son la causa del 33% de todas las indicaciones quirúrgicas urgentes en pacientes con SIDA). Ocurre solamente cuando existe inmunodepresión avanzada.

La infección por el VIH del enterocito y la disfunción del sistema inmune local, se han barajado como probable hipótesis para explicar la presencia de diarrea crónica idiopática (enteropatía del VIH). El diagnóstico de enteropatía por el VIH debería establecerse sólo tras haberse descartado otras enfermedades potencialmente tratables (6).

La diarrea crónica en el paciente con infección por el VIH puede estar producida por varios gérmenes de forma simultánea. En un estudio reciente de 155 individuos infectados por el VIH con diarrea crónica, se identificaron 2 ó más patógenos en el 29% de los individuos, siendo los más frecuentes *Microsporidium*, *Cryptosporidium* y CMV (7). La persistencia de los síntomas tras el tratamiento y erradicación de los patógenos identificados es una indicación para investigar la presencia de otros gérmenes.

Actualmente, la terapia antirretroviral, cuando es eficaz, mantiene la competencia inmunológica de los pacientes con infección por el VIH en un nivel que no permite el desarrollo de muchas de las infecciones oportunistas que antes les provocaban diarrea crónica y emaciación. Hay que tener en cuenta que algunos antirretrovirales pueden ocasionar diarrea, que puede afectar hasta a un 40% de los pacientes.

## ENFOQUE DIAGNÓSTICO

La aproximación diagnóstica en la práctica clínica debe estar orientada a identificar una causa infecciosa o una neoplasia susceptible de tratamiento, mediante una utilización juiciosa de los recursos diagnósticos. El enfoque diagnóstico de la diarrea en la persona infectada por el VIH debe integrar los datos obtenidos de una cuidadosa historia clínica, las características del paciente, el grado de inmunodepresión, el espectro etiológico y la información suministrada por los estudios complementarios.

El grado de inmunodepresión y el tratamiento antirretroviral son dos factores distintivos para evaluar la diarrea en este particular tipo de paciente (8). Es imprescindible

tener en cuenta la alta frecuencia de infecciones intestinales múltiples en enfermos con inmunodepresión avanzada, así como los efectos indeseables que produce el tratamiento antirretroviral.

En la historia clínica es importante valorar la intensidad, duración de los síntomas y los fármacos utilizados por el paciente, incluyendo el empleo inadvertido de catárticos (megadosis de vitamina C, medicamentos que contienen lactosa, comidas ricas en sorbitol). Es importante investigar la presencia de síntomas sugestivos de intolerancia a la lactosa o a las grasas. La asociación de síntomas digestivos altos, dolor umbilical, deposiciones abundantes y pastosas sugieren una afectación del intestino delgado con malabsorción, que en pacientes con linfocitos CD4+ <150 cel/μL pueden orientar hacia la posibilidad de una infección por *Cryptosporidium*, *Microsporidium*, *I. belli* o *Giardia*. El dolor en hemiabdomen izquierdo, asociado a deposiciones poco abundantes, tenesmo y hematoquecia son más frecuentes en la afectación del intestino grueso por citomegalovirus, *Shigella* o *Campylobacter*. La utilización previa de antibióticos debe alertarnos sobre la posibilidad de *C. difficile*. Siempre hemos de tener en cuenta las costumbres sexuales de los pacientes, viajes, su procedencia geográfica, exposición a animales, contacto con personas enfermas o el cuidado de niños pequeños. Siempre hay que valorar la presencia de fiebre o síntomas sistémicos de infección o neoplasia. La exploración ofrece poca información para el diagnóstico etiológico de la diarrea en el paciente infectado por el VIH; únicamente la pérdida reciente de peso orienta hacia gérmenes que cursan con malabsorción y/o diarrea crónica.

La evaluación inicial incluye:

1. Examen en fresco de heces recientes para evaluar la presencia de leucocitos, hemáties o trofozoitos móviles. Debe hacerse sobre un mínimo de tres muestras. La presencia de leucocitos sugiere una infección por gérmenes que causan diarrea inflamatoria y la sospecha diagnóstica puede restringirse aún más en presencia de sangre (tablas 1 y 2).
2. Determinación de sangre oculta en heces.
3. Coprocultivos.
4. Estudio parasitológico en al menos tres muestras de heces para la identificación de huevos y parásitos.
5. Tinciones modificadas para bacilos ácido-alcohol resistentes, y tinciones adecuadas para identificar oocistos de *Cryptosporidium*, *Microsporidium*, *I. belli*, en pacientes con linfocitos CD+ <200 cel/μL. También debe repetirse al menos tres veces.
6. Determinación de citotoxina de *C. difficile*.
7. Hemocultivos, si el paciente tiene fiebre o síntomas de infección sistémica. Hemocultivos para micobacterias si el paciente está intensamente inmunodeprimido o hay datos que sugieran infección por MAC.

Es importante la recolección, el transporte adecuado de las muestras para estudio y una comunicación fluida con el microbiólogo para obtener el mayor rendimiento posible del estudio.

Cuando en la evaluación inicial identificamos un patógeno potencial, debe administrarse el tratamiento específico dirigido al germen causante de la diarrea. Si la investigación inicial es negativa, o si tras erradicar el germen implicado, persiste una diarrea importante la evaluación posterior debe de individualizarse en cada caso (9).

En función de los síntomas podemos elegir entre varias opciones:

1. Sospecha de afectación del intestino delgado.
  - Endoscopia alta, biopsia del tracto gastrointestinal superior y aspirado duodenal. Deben obtenerse muestras para anatomía patológica y para cultivo de bacterias, virus, hongos y micobacterias. Hay que biopsiar todas las lesiones sospechosas. Si no hay lesiones mucosas deben tomarse varias muestras al azar de la mucosa del intestino delgado. La endoscopia es diagnóstica en la mayoría de los casos de infección por *Microsporidium* y su rentabilidad baja al 50 % en infecciones por *Giardia*, *Cryptosporidium* o MAC (10).
  - La biopsia del intestino delgado es útil para identificar parásitos presentes de forma intermitente en las heces, demostrar la existencia de atrofia vellosa o la presencia de macrófagos con MAC.
2. Sospecha de afectación del colon.
  - Rectosigmoidoscopia, que puede aprovecharse, si se realiza sin preparación, para obtener muestras para estudios microbiológicos. Deben biopsiarse todas las lesiones sospechosas. Si no hay lesiones mucosas deben tomarse varias muestras al azar de la mucosa rectal, que pueden permitir la identificación de inclusiones víricas (CMV), parásitos o infiltración por MAC. La realización de colonoscopia completa sólo debe hacerse en casos muy seleccionados, ya que su relación coste-eficacia es controvertida (11,12). Si se realiza, deberían obtenerse muestras del íleon terminal.
  - Test del aliento con determinaciones de C14 o hidrógeno, en caso de sospecha de sobrecrecimiento bacteriano.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la diarrea en el paciente infectado por el VIH, en aquellos casos en los que hemos identificado uno o varios gérmenes causales, está resumido en las tablas 1 y 2. En algunos casos seleccionados (figuras 1-2) puede optarse por un tratamiento antimicrobiano empírico, en espera del resultado de los estudios diagnósticos.

La rehidratación oral, mediante la fórmula de la OMS, permite aportar cantidades adecuadas de agua, glucosa y electrolitos, favoreciendo el restablecimiento de la función del epitelio intestinal. Las bebidas para deportistas generalmente contienen una cantidad inadecuada de electrolitos, por lo que no son un buen sustituto. La intolerancia a la lactosa es frecuente, por lo que es recomendable suprimir la leche y los derivados lácteos; algunos yogures bioactivos naturales son mejor tolerados.

Independientemente del tratamiento específico, el tratamiento sintomático, basado en la utilización juiciosa de medidas de tratamiento inespecíficas, es aconsejable para mejorar los síntomas y la calidad de vida del paciente. Para evitar el riesgo de

desencadenar un megacolon tóxico no deben emplearse en pacientes con fiebre, diarrea sanguinolenta, en presencia de leucocitos o hematíes en el examen en fresco de heces, ni en pacientes con dolor abdominal intenso o con signos de irritación peritoneal.

La fibra dietética y los suplementos de fibra pueden ser útiles como tratamiento sintomático. La fermentación bacteriana de la fibra suministra ácidos grasos de cadena corta que favorecen la función del epitelio del colon. La colestiramina, aunque puede ser de cierta utilidad, interfiere la absorción de múltiples fármacos y sólo debe emplearse en casos muy seleccionados.

Los medicamentos que disminuyen la motilidad intestinal ofrecen un alivio sintomático útil en muchos casos. Su empleo puede producir algunos efectos indeseables que hay que tener en cuenta, tales como sequedad de boca, náuseas, vómitos o retraso en el vaciamiento gástrico. Los fármacos más empleados son el difenoxilato (1-2 comprimidos/6 horas) y la loperamida (4 mg, seguido de 2 mg después de cada deposición). En pacientes con diarrea asociada al tratamiento con nelfinavir puede ser útil la utilización de gluconato cálcico o enzimas pancreáticos.

La eficacia del tratamiento antirretroviral de alta eficacia juega un papel fundamental en el tratamiento de la diarrea crónica idiopática y en el control de infecciones oportunistas con pocas opciones terapéuticas. En estudios retrospectivos su utilización se ha asociado a una disminución en la frecuencia de diarrea, un descenso en el número de recidivas y en un aumento significativo de peso en los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral. Su eficacia ha hecho que la utilización de octreótido o de la nutrición parenteral sean de uso excepcional en la actualidad.

Tabla 1. **Diarrea aguda**

AGENTE	FRECUENCIA	CLÍNICA	DIAGNOSTICO	TRATAMIENTO
<i>Salmonella</i>	5-15%. Más frecuente con linfocitos CD4+ bajos	Diarrea acuosa, fiebre, leucocitos en heces +/-	Coprocultivo Hemocultivo	Ciprofloxacino, 750 mg/12 h, 14 d.
<i>Shigella</i>	1-3%	Diarrea acuosa, fiebre, heces sanguinolentas, leucocitos en heces +	Coprocultivo	Ciprofloxacino 500 mg/12 h, 3 días. Antiperistálticos contraindicados
<i>Campylobacter</i>	4-15%	Diarrea acuosa o sanguinolenta, fiebre. Leucocitos en heces +/-	Coprocultivo	Eritromicina 500 mg/6 h, 5 días. Ciprofloxacino 500 mg/12 h, 5 d.
<i>Clostridium difficile</i>	3-15%. 50% en hospitalizados	Diarrea acuosa, colitis, megacolon tóxico, fiebre, leucocitosis. Tratamiento antibiótico previo. Leucocitos en heces +/-	Test de toxina en heces Endoscopia TAC	Metronidazol 250-500 mg/6 h, 14 d. Vancomicina 125 mg/6 h, 10-14 d. Antiperistálticos contraindicados
<i>E. coli entero-adhesivo</i>	10-20%	Diarrea acuosa, malabsorción	Ninguno útil	-
Virus entéricos	4-15%	Diarrea acuosa, de carácter crónico en el tercio de los casos	Ninguno útil actualmente	Soporte sintomático
Idiopática	25-40%	Variable. Causas no infecciosas: medicación, dieta, colon irritable	Todos los tests diagnósticos son negativos	Si diarrea aguda grave: ciprofloxacino 500 mg/12 h más metronidazol 250-500 mg/6 h, 5 d.

(+) positivos; (-) negativos

Tabla 2. **Diarrea crónica**

Linfocitos CD4+	AGENTE	FRECUENCIA	CLÍNICA	DIAGNOSTICO	TRATAMIENTO
	<i>Giardia</i>	1-3%	Enteritis. Diarrea acuosa. Malabsorción, flatulencia	Estudio parasitológico en heces	Metronidazol 250 mg/8 h, 10 d.
Cualquiera	<i>Entamoeba</i>	1-3%	Colitis, heces sanguinolentas. No fiebre. Muchos portadores asintomáticos	Estudio parasitológico en heces	Metronidazol 750 mg/8 h, 10 d. Luego yodoquinol 650 mg/8 h, 21 d.

Tabla 2. **Diarrea crónica**

Linfocitos CD4+	AGENTE	FRECUENCIA	CLÍNICA	DIAGNOSTICO	TRATAMIENTO
Cualquiera	Sobrecrecimiento bacteriano	?	Diarrea acuosa, malabsorción, caquexia. Asociación con hipoclorhidria	Test del hidrógeno en el aliento. Cultivo del aspirado duodenal	Amoxicilina-clavulánico, 500-125 mg/8 h. Doxiciclina 100 mg/12 h.
	Idiopática	20-30%	Más frecuente con < 200/μL linfocitos CD4+. Diarrea acuosa, malabsorción, y leucocitos en heces	Biopsia sin causa infecciosa identificable	Tratamiento de soporte y nutricional
	TAR	15-50%	Diarrea acuosa moderada, indolora, sin clínica constitucional.	Sin causa identificable	Loperamida. Carbonato cálcico
<200/μL	<i>Cryptosporidium</i>	10-30%	Enteritis, diarrea acuosa. Fiebre variable. Dolor abdominal y heces abundantes. Malabsorción. Leucocitos en heces -	Tinciones modificadas específicas, para mostrar micobacterias u oocitos	No hay tratamiento que haya demostrado mejor rendimiento que el placebo. El TAR es eficaz
<100/μL	<i>Microsporidium</i>	15-30%	Enteritis, diarrea acuosa, sin fiebre. Malabsorción. Caquexia. Remite en meses. Leucocitos en heces -	Biopsia (Examen microscópico o Giemsa). Fluorescencia con calcoflúor	Albendazol 400-800 mg/12 h, 3 semanas. Fumagilina 20 mg/8 h, 2 semanas
	<i>Isoospora</i>	1-3%	Enteritis, diarrea acuosa, sin fiebre. Caquexia y malabsorción. Sin leucocitos fecales	Tinción de heces para oocitos o micobacterias	Trimetoprim-sulfametoxazol, 160/800 mg/6 h 10 d. Pirimetamina 50-75 mg más ácido fólico 10 mg al día
<50/μL	CMV	15-40%	Colitis y/o enteritis. Fiebre, calambres, perforación, hemorragia, úlceras. Sangre en heces posible. Leucocitos +	Biopsia. TAC (enteritis y/o pancolitis o afectación segmentaria)	Ganciclovir iv, 5 mg/kg/12 h. Foscarnet iv, 90 mg/kg/12 h. 3-6 semanas.
	MAC	10-20%	Enteritis, diarrea acuosa, fiebre y caquexia. Dolor abdominal difuso. Leucocitos en heces +	Hemocultivo. Biopsia intestinal. TAC (datos sugestivos)	Claritromicina 500 mg/12 h más etambutol 15 mg/kg/d más rifabutina 300 mg/d.
Cualquiera	TAR	15-50%	Diarrea acuosa moderada, indolora, sin clínica constitucional	Sin causa identificable.	Loperamida Carbonato cálcico

(+) positivos; (-) negativos

Figura 1. Diarrea Aguda

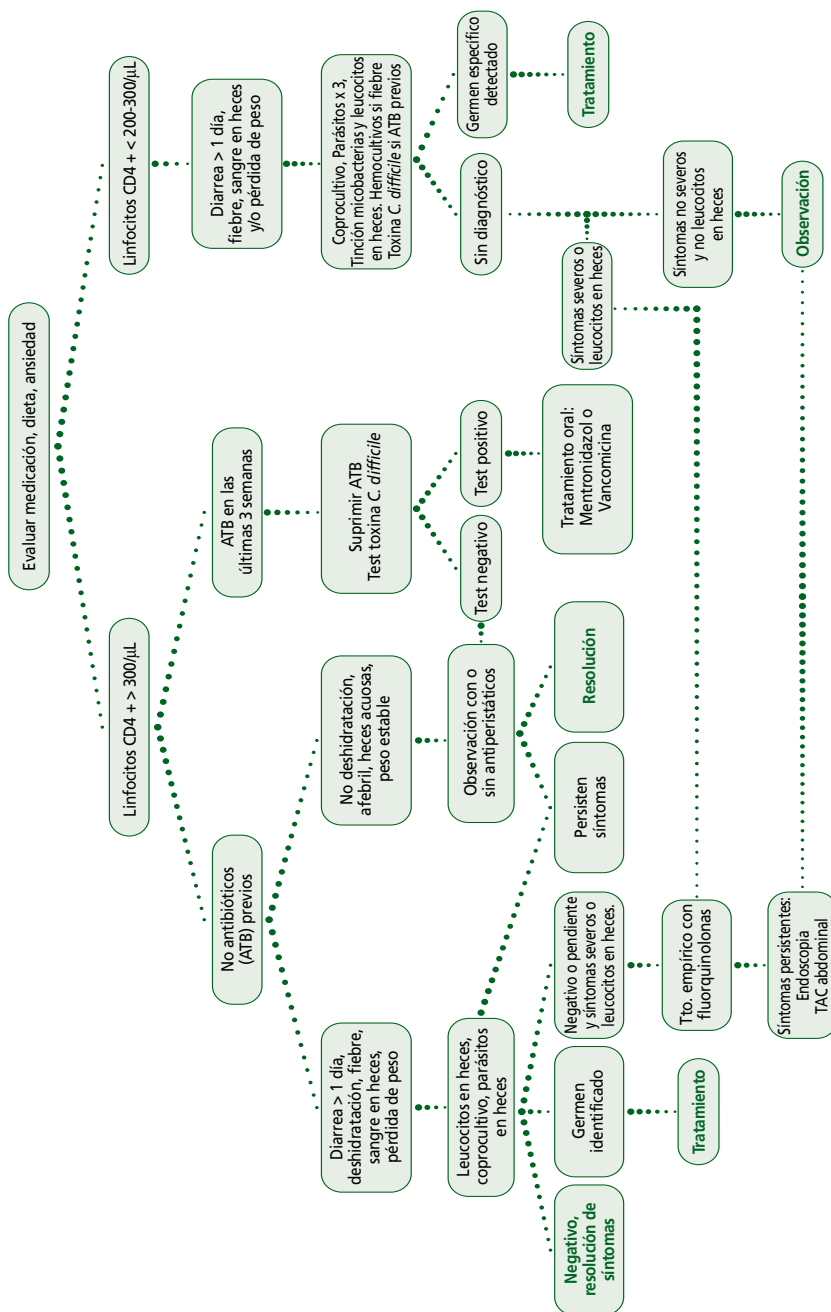
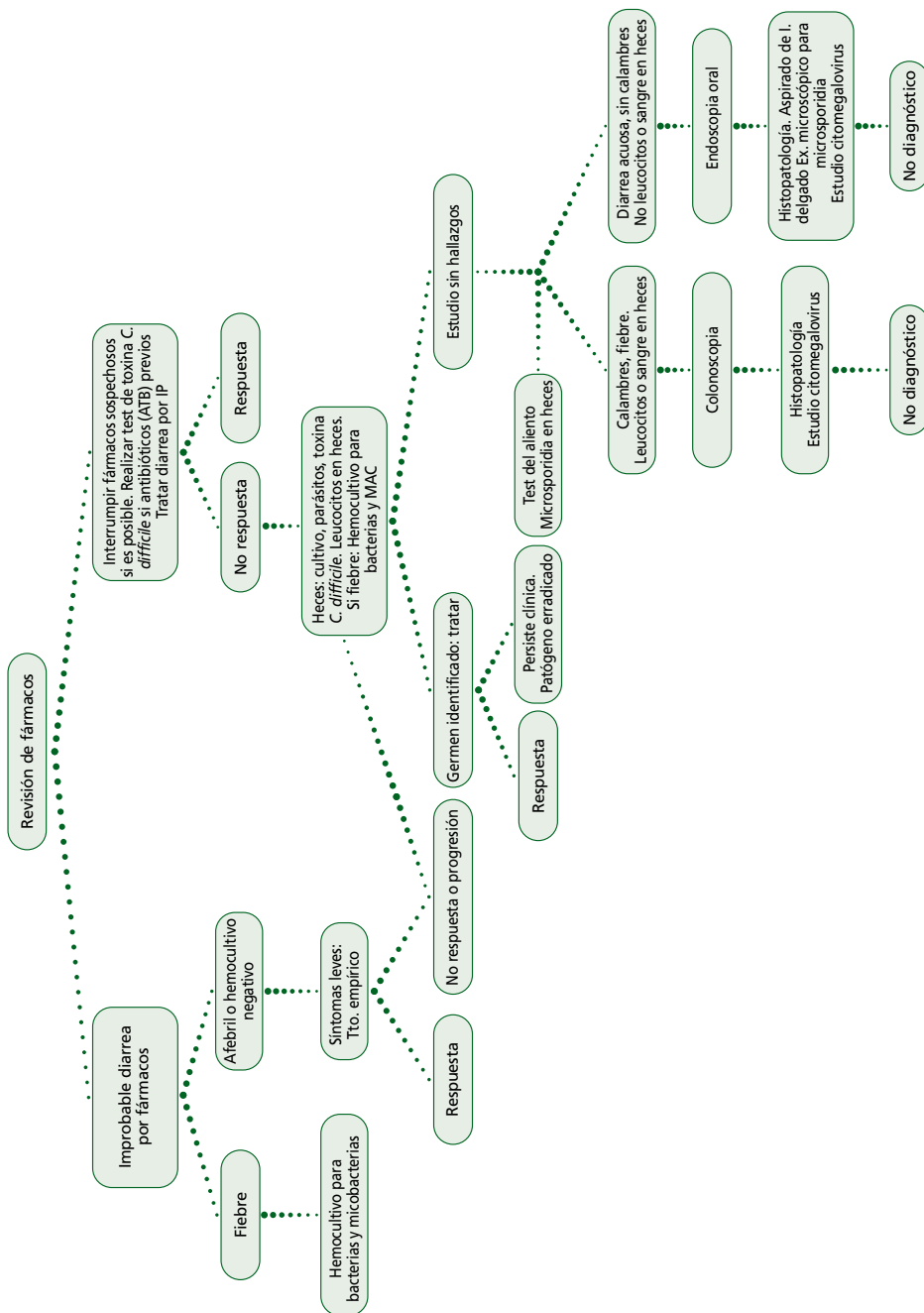


Figura 2. Diarrea Crónica (Linfocitos CD4+ < 300/ $\mu$ L)



## Bibliografía

1. Weber R, Ledergerber B, Zbinden R, et al. Enteric infections and diarrhea in human immunodeficiency virus-infected persons: prospective community-based cohort study. *Swiss HIV Cohort Study. Arch Intern Med* 1999; 159:1473-80.
2. Kartalinja M, Sande MA. Diarrhea and AIDS in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 1998; 28:701-7.
3. Bini EJ, Cohen J. Impact of protease inhibitors on the outcome of human immunodeficiency virus-infected patients with chronic diarrhea. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3553-9.
4. Anastasi JK, Capili B. HIV and diarrhea in the era of HAART: 1998 New York State hospitalizations. *Am J Infect Control* 2000; 28:262-6.
5. Didier ES. Microsporidiosis. *Clin Infect Dis* 1998;27:1-8.
6. Ulrich R, Zeitz M, Heise W, et al. Small intestine structure and function in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV): Evidence for HIV-induced enteropathy. *Ann Intern Med* 1989; 111:15-21.
7. Blanshard C, Francis N, Gazzard BG. Investigation of chronic diarrhoea in acquired immunodeficiency syndrome: a prospective study of 155 patients. *Gut* 1996; 39:824-32.
8. Monkemuller KE, Wilcox CM. Investigation of diarrhea in AIDS. *Can J Gastroenterol* 2000; 14:933-40.
9. Wilcox CM, Schwartz DA, Cotsonis G, Thompson SE 3rd. Chronic unexplained diarrhea in human immunodeficiency virus infection: determination of the best diagnostic approach. *Gastroenterology* 1996; 110:30-7.
10. Wei SC, Hung CC, Chen MY, Wang CY, Chuang CY, Wong JM. Endoscopy in acquired immunodeficiency syndrome patients with diarrhea and negative stool studies. *Gastrointest Endosc* 2000; 51:427-32.
11. Cohen J, West AB, Bini EJ. Infectious diarrhea in human immunodeficiency virus. *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 30:637-64.
12. Kearney DJ, Steuerwald M, Koch J, Cello JP. A prospective study of endoscopy in HIV-associated diarrhea. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94:556-9.
13. Molina JM, Tourneur M, Sarfati C, et al. Fumagillin treatment of intestinal microsporidiosis. *N Engl J Med* 2002; 346:1963-9.