

Implicación de los virus respiratorios en la neumonía adquirida en la comunidad en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

Rafael Perelló^a, Asunción Moreno^a, Marta Camps^b, Carlos Cervera^a, Laura Linares^a, Tomás Pumarola^b y María Ángeles Marcos^b

^aServicio de Infecciones. Hospital Clínic-IDIBAPS. Barcelona. ^bServicio de Microbiología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

El papel de los virus respiratorios (VR) en el paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que presenta una neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es poco conocido.

El objetivo de este estudio es determinar la implicación de los VR en la NAC del paciente VIH mediante un estudio prospectivo de 3 años en un hospital terciario.

Se diagnosticaron 67 neumonías, y se detectaron VR en 14, en 8 como únicos microorganismos aislados. Los pacientes con NAC y VR evolucionaron de forma similar a los pacientes con NAC.

La infección por VR en pacientes VIH y NAC no supuso un factor de mal pronóstico evolutivo.

Palabras clave: Virus respiratorios. Neumonía adquirida en la comunidad. VIH.

Human immunodeficiency virus-infected patients with community-acquired pneumonia: implication of respiratory viruses

The role of respiratory viruses in community-acquired pneumonia (CAP) in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients has not been extensively investigated.

The objective was to study the implication of respiratory viruses in HIV patients with CAP, through a prospective, three-year study in a third-level hospital.

Respiratory viruses were implicated in 14 of the 67 cases of CAP diagnosed and were the only microorganism isolated in 8 of them. Evolution of the disease was similar in patients with CAP associated with respiratory virus infection and those with CAP alone.

Respiratory virus infection in HIV-infected patients with CAP is not associated with a poorer prognosis.

Key words: Respiratory viruses. Community-acquired pneumonia. HIV.

Correspondencia: Dr. R. Perelló.
Servicio de Infecciones. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: rperello@clinic.ub.es

Manuscrito recibido el 16-11-2006; aceptado el 4-4-2007.

Introducción

La infección respiratoria es uno de los problemas más frecuentes en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En la era previa al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), la etiología más frecuente de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) era la causada por *Pneumocystis jirovecii*, que acontece fundamentalmente en pacientes con $< 200 \text{ CD4}/\mu\text{l}$ en sangre periférica¹. Tras la introducción del TARGA y la consiguiente recuperación inmunológica, la incidencia de *P. jirovecii* es muy baja, y ha aumentado de forma exponencial la etiología bacteriana, fundamentalmente por *Streptococcus pneumoniae* como primera causa de NAC². En un estudio de nuestro grupo, fue la primera causa etiológica de neumonía (el 47% de todos los episodios) y supuso una incidencia de 12 episodios por 100 admisiones^{3,4}. La proporción de infección de virus respiratorios (VR) no está bien establecida debido sobre todo a que las técnicas de diagnóstico utilizadas hasta hace pocos años han dado bajo rendimiento. Tampoco es bien conocido el pronóstico de la infección respiratoria por los VR en este grupo de pacientes. Por ello, hemos considerado relevante ampliar el estudio etiológico en los pacientes con VIH y NAC con el objetivo de evaluar la morbimortalidad de la infección respiratoria por o asociada a VR, y su relación con el estado inmunológico y vírico del paciente.

Métodos

Estudio prospectivo de 3 años de duración. Se han incluido en el estudio a todos los pacientes, con infección por VIH, diagnosticados de NAC, que acudieron a un hospital universitario de tercer nivel de 850 camas. A todos ellos se les había practicado un frotis nasofaríngeo (FNF) para detección de VR. Se excluyeron los pacientes diagnosticados de *P. jirovecii* y/o infección tuberculosa. La práctica del FNF y la recogida de datos posterior fueron realizadas por un médico becario en horario de 9:00 a 15:00 h, excluyendo festivos y fines de semana, tanto en el servicio de urgencias como en las plantas de hospitalización. A todos ellos, además del FNF, se les practicó hemocultivos, Gram de esputo (cuando el paciente expectoraba), y si éste era de buena calidad, según los criterios de Murray se procedía al cultivo del mismo, determinación de antígeno urinario de *S. pneumoniae* (Binax NOW *S. pneumoniae* Urinary Antigen Test) y *Legionella pneumophila* (Binax NOW *Legionella* Urinary Antigen Test). Los FNF fueron obtenidos insertando un escobillón en ambas fosas nasales paralelamente al paladar (Mini-Tip Culture Direct, Becton-Dickinson Microbiology Systems, MD 21152, EE.UU.) y un segundo escobillón de la zona tonsilar y faríngea posterior (Viral Culturette, Direct, Becton-Dickinson Microbiology Systems, MD, EE.UU.); ambos escobillones se introdujeron en un tubo con medio de transporte para virus⁵. Dentro de las 24 h de su recogida, las muestras fueron procesadas para detección

TABLA 1. Identificación microbiológica

| Patógenos respiratorios | N |
|-----------------------------------|----|
| Bacterias | |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> * | 34 |
| <i>Legionella pneumophila</i> | 2 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 3 |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | 1 |
| Virus | |
| Rinovirus | 6 |
| Adenovirus | 5 |
| Virus de la gripe A (VGA) | 2 |
| Virus de la gripe B (VGB) | 1 |

*Dos pacientes con *Streptococcus pneumoniae* presentaron coinfección por *Haemophilus influenzae* y por *Legionella pneumophila*, respectivamente.

de antígeno mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) (Chemicon internacional Temula, California, EE.UU.), y aislamiento de virus en cultivo celular para la detección de virus gripales A y B (VGA, VGB), virus respiratorio sincitial (VRS), virus parainfluenza 1-3 (VPI) y adenovirus, congelándose una alícuota para el posterior estudio de detección genómica. La detección de ácidos nucleicos se realizó mediante dos ensayos de retrotranscripción-reacción en cadena de la polimerasa *nested* (RT-PCR), múltiples e independientes, con una de las cuales se estudiaron los VGA, VGB, VGC, VRS tipo A, VRS tipo B y adenovirus, y con la otra RT-PCR, los rinovirus, enterovirus, coronavirus 229E, coronavirus OC43 y VPI 1-4⁶. Definimos la NAC siguiendo los criterios de la Infectious Diseases Society of America (IDSA)⁷. Se recogieron los datos analíticos de linfocitos CD4 (últimos previos al ingreso), carga viral (CV), expresada en logaritmo decimal y tratamiento con TARGA.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresan como frecuencias y porcentajes y se compararon mediante el test de chi al cuadrado o el estadístico exacto de Fisher cuando fue necesario. Las variables continuas se expresan como medianas y rango intercuartil y se compararon con el test no paramétrico de Mann y Whitney. Un valor de $p < 0,05$ bilateral se consideró significativo. Todos los estadísticos se calcularon con el paquete SPSS versión 12.0 (Chicago, Illinois, EE.UU.).

Resultados

Se incluyeron un total de 67 episodios de NAC, de los que 44 pacientes (65,7%) eran varones y 23 eran mujeres (34,3%). La mediana de edad fue de 41,23 años (rango intercuartil [RIQ]: 10,61). En la tabla 1 se recogen los

microorganismos aislados responsables de la NAC. En 40 casos (59,7%) la neumonía fue bacteriana, y el microorganismo aislado con mayor frecuencia fue *S. pneumoniae* en 34 (85%) episodios, *Haemophilus* spp. en 2 casos (5%), *Legionella* spp. y *S. pyogenes* en 1 caso (2,5%), respectivamente. Dos pacientes tuvieron coinfección bacteriana por *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, y *Legionella* spp. y *S. pneumoniae*, respectivamente. La bacteria que en más ocasiones se aisló en los hemocultivos fue *S. pneumoniae* en 13 episodios, lo que representa el 38% de las NAC neumocócicas. En 14 pacientes (20,8%) se identificó algún VR, 6 rinovirus, 5 adenovirus, 2 VGA y 1 VGB. Se identificó coinfección vírica y bacteriana en 6 pacientes (8,9%) y en 8 casos (11,9%) la etiología identificada fue vírica (v. tabla 1). La máxima incidencia de VR fue durante el mes de febrero con un total de 6 casos.

En 19 pacientes no hubo diagnóstico microbiológico. *S. pneumoniae* fue la bacteria asociada con mayor frecuencia a VR (5 casos). Un total de 9 pacientes requirieron ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI). De ellos, en 7 la etiología fue bacteriana, y se identificó *S. pneumoniae* en 6 ocasiones. De los pacientes ingresados en la UCI, 2 requirieron ventilación mecánica asistida y 1 de ellos falleció; se identificó un rinovirus como único patógeno responsable. La mediana de CD4, el logaritmo decimal medio de la CV y el uso de TARGA fueron similares en los pacientes con y sin VR.

En la tabla 2 se recogen las características clínicas y evolutivas de los pacientes con y sin infección por VR.

Discusión

La presentación clínica y evolutiva de la infección pulmonar por VR en pacientes infectados por VIH es similar a los no infectados, a excepción de la ocasionada por adenovirus, que suele tener peor pronóstico⁸. En niños la infección por VPI condiciona un factor de mal pronóstico evolutivo en las infecciones del tracto respiratorio inferior, y se observa también que la infección por VRS condiciona un aumento de la mortalidad cuatro veces superior con respecto a los no infectados⁹, y es responsable con frecuencia de infección nosocomial en los niños del continente africano¹⁰. Hay escasos estudios realizados en adultos con infección por VIH e infección por VR. Por el contrario, sí existen en pacientes con cáncer y enferme-

TABLA 2. Características clínicas de los pacientes con y sin infección por virus respiratorio

| | Infección por VR (n = 14) | No infección por VR (n = 53) | p |
|------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|-------|
| Sexo varón (%) | 7 (50%) | 37 (70%) | 0,210 |
| Mediana de edad (RIQ) | 38,7 (12,13) | 41,6 (10,36) | 0,423 |
| Mediana de CD4 (RIQ) | 229,5 (346) | 228,5 (482) | 0,755 |
| Logaritmo medio de CV | 4,04 | 3,68 | 0,408 |
| Uso de TARGA | 5 (36%) | 22 (41,5%) | 0,694 |
| Diagnóstico de neumonía bacteriana | 6 (43%) | 34 (64%) | 0,149 |
| Hemocultivos positivos | 3 (21,4%) | 15 (28,3%) | 0,859 |
| Ingreso en UCI | 1 (7%) | 8 (15%) | 0,672 |
| Requerimiento de ventilación | 1 (7%) | 1 (2%) | 0,377 |
| APACHE II (RIQ) | 10,5 (6) | 11,0 (6) | 0,386 |
| Fallecimiento | 1 (7%) | 0 | 0,209 |
| Mediana de días de ingreso (RIQ) | 5,0 (23,0) | 7,0 (5,0) | 0,076 |

CV: carga viral; RIQ: rango intercuartil; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; UCI: unidad de cuidados intensivos; VR: virus respiratorio.

dades hematológicas en las que la infección por VRS comporta un mal pronóstico¹¹. Miller et al¹² estudiaron 44 pacientes infectados por el VIH e infección respiratoria comunitaria, para evaluar el papel patogénico de los VR, únicamente durante los meses de invierno. No identificaron ningún VR, por lo que cuestionan el diagnóstico sistemático de los VR. Nuestra serie analizó las NAC a lo largo de todos los meses del año y hemos observado que la mayor incidencia de VR se produce en el mes de febrero.

En función de los resultados obtenidos en nuestro estudio, los pacientes con VR tuvieron una evolución similar a los pacientes con patología pulmonar por otros microorganismos. Tampoco hubo diferencias en cuanto a los días de ingreso hospitalario. Hemos observado que la detección de VR es independiente del número de linfocitos CD4 que presente el paciente, del logaritmo de su carga viral y del tratamiento con o sin TARGA. Sin embargo, el tamaño de la muestra de nuestro estudio es insuficiente para extraer resultados definitivos.

La coinfección de VR con otros patógenos como responsables de la NAC la encontramos en el 9% de nuestra serie. *S. pneumoniae* fue la bacteria responsable del mayor número de NAC y en la que se detectó mayor número de coinfecciones con VR. Este fenómeno ha sido bien estudiado en niños, en los que se ha observado que la administración de vacuna antineumocócica (PncCv) prevenía hasta en un 31% los episodios de neumonía incluidas las originadas por VR. Sin embargo, en los pacientes con infección por VIH la disminución no fue tan significativa¹³. En un estudio publicado por Whitney et al¹⁴, sobre una población de 16 millones de habitantes, durante el período comprendido entre 1998 y 2001, los autores observaron una disminución significativa de las infecciones neumocócicas, tanto en población infantil vacunada con PncCv como en los adultos. En nuestra serie ninguno de los pacientes estaba vacunado contra el *S. pneumoniae*, y se detectaron hemocultivos positivos para *S. pneumoniae* en el 21% de los casos con VR.

La práctica de un FNF a todos los pacientes con infección por el VIH y clínica de NAC, contribuiría a contestar en un futuro los interrogantes planteados sobre si la coin-

fección de VR y *S. pneumoniae* puede suponer un peor pronóstico y requerir de medidas terapéuticas adicionales.

Agradecimientos

Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI) (RD06/0008).

Bibliografía

1. Miller R. HIV-associated respiratory diseases. *Lancet*. 1996;348:307-12.
2. Danés C, González-Martín J, Pumarola T, Rañó A, Benito N, Torres A, et al. Pulmonary infiltrates in immunosuppressed patients: analysis of a diagnostic protocol. *J Clin Microbiol*. 2002;40:2134-40.
3. Benito N, Rañó A, Moreno A, González J, Luna M, Agustí C, et al. Pulmonary infiltrates in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era in Spain. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;27:35-43.
4. Benito N, Moreno A, Filella X, Miró JM, González J, Pumarola T, et al. Inflammatory responses in blood of HIV-infected patients with pulmonary infections. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2004;11:608-14.
5. Marcos MA, Camps M, Pumarola T, Martínez JA, Martínez E, Mensa J, et al. The role of viruses in the aetiology of community-acquired pneumonia in adults. *Antivir Ther*. 2006;11:351-9.
6. Coiras MT, Aguilar JC, García ML, Casas I, Pérez-Brena P. Simultaneous detection of fourteen respiratory viruses in clinical specimens by two multiplex reverse transcription nested-PCR assays. *J Med Virol*. 2004;72:484-95.
7. Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM Jr. Community acquired pneumonia in adults: guidelines for management. *Clin Infect Dis*. 1998;26:811-38.
8. King JC Jr. Community respiratory viruses in individuals with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med*. 1977;102:19-24. Discussion 25-6.
9. Madhi SA, Ramasamy N, Petersen K, Madhi A, Klugman KP. Severe lower respiratory tract infections associated with human parainfluenza viruses 1-3 in children infected and noninfected with HIV type 1. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21:499-505.
10. Madhi SA, Ismail K, O'Reilly C, Cutland C. Importance of nosocomial respiratory syncytial virus infections in an African setting. *Trop Med Int Health*. 2004;9:491-8.
11. Ebbert JO, Limper AL. Respiratory syncytial virus pneumonitis in immunocompromised adults: clinical features and outcome. *Respiration*. 2005;72:263-9.
12. Miller RF, Loveday C, Holton J, Shaevell Y, Patel G, Brink NS. Community-based respiratory viral infections in HIV positive patients with lower respiratory tract disease: a prospective bronchoscopic study. *Genitourin Med*. 1996;72:9-11.
13. Madhi SA, Klugman KP, Vaccine Trialist Group. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated. *Nat Med*. 2004;10:811-3.
14. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennet NM, Lynfield R, et al. Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med*. 2003;1:1737-46.