

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Diagnóstico a primera vista

Neumonía grave en paciente con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

Severe pneumonia in a patient infected with human immunodeficiency virus (HIV)

M. Ángeles Villena-Ruiz^{a,*}, Jose Andrés Arboleda-Sánchez^b, Alfonso del Arco-Jiménez^a y Fernando Fernandez-Sánchez^c

^a Unidad de Medicina Interna, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

^b Unidad de Cuidados Críticos, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

^c Unidad de Microbiología, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

Caso clínico

Varón de 37 años, natural de Oporto, que residía en España desde hacía 8 años. Ex-ADVP (heroína) hacía unos 17 años. Fumador de 20 cigarrillos/día y consumidor esporádico de cannabis. Negaba consumo de alcohol. Diagnosticado de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) hacía unos 10 años, sin seguimiento. Dos meses antes ingresó en otro hospital por neumonía bibasal grave -citomegalovirus (CMV), micobacterias, *Pneumocystis jirovecii* negativos- que requirió ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI) y ventilación mecánica invasiva. En dicho momento su situación viroinmunológica era de: CD4 12 células/ul, CD8 188 células/ul; y la carga viral (CV) para VIH de 31.704 copias/ml. Fue dado de alta con profilaxis con cotrimoxazol y pendiente de comenzar tratamiento antirretroviral.

Acudió al servicio de urgencias de nuestro centro por presentar cuadro febril de una semana de evolución, mialgias, deterioro del estado general, y disnea progresiva hasta hacerse de reposo; sin otra semiología acompañante, salvo una erupción cutánea urticariforme que apareció unos 15 días antes y que mejoró con tratamiento esteroideo (deflazacort 60 mg en pauta descendente durante 9 días). A su llegada, se observó una tensión arterial de 90/60 mmHg, temperatura de 38 °C, SatO₂ 93% con FiO₂ del 100%. A la exploración física presentaba mal estado general y obnubilación. Su frecuencia respiratoria era de 30 rpm, con trabajo respiratorio. Erupción cutánea generalizada eritematodescamativa. En la auscultación cardiorrespiratoria presentaba hipofonesis generalizada con algunos crepitantes finos bibasales. El resto de la exploración fue normal.

En la analítica de urgencias destacaba 14.270 leucocitos (65% N, 13,7% L, 16,8% M, 3%E, 1,5B), Hb 9,5 g/dl, hcto 28,6%, VCM 90,2 fl, HCM 30 pg, siendo el resto normal. La Rx tórax (fig. 1), mostraba

un patrón intersticial retículo-nodular bilateral, sin otros hallazgos. El TAC craneal fue normal, y la ecografía de abdomen presentaba hepatomegalia difusa. Se instauró antibioterapia empírica en urgencias con ceftriaxona 2 g intravenoso al día (1 día) y cotrimoxazol 800/160 mg intravenoso al día (4 días), extrayendo previamente hemocultivos, urocultivo y cultivo de esputos. Ante la ausencia de mejoría, el paciente ingresó en la UCI.

Evolución

Presentó insuficiencia respiratoria severa que precisó ventilación mecánica invasiva. Se modificó la antibioterapia empírica, prescribiéndose piperacilina/tazobactam 4g/500 mg intravenoso cada 8 horas (7 días), cotrimoxazol 800/160 mg intravenoso al día (4 días), fluconazol 400 mg intravenoso al día (7 días) y vancomicina 1 g intravenoso cada 12 horas (5 días). En todo momento el paciente se mantuvo febril, con una temperatura en torno a 39 °C. La serología bacteriana para neumonías atípicas (*Coxiella burnetii*, *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*), VHB, VHC, sífilis, *Toxoplasma*, CMV y virus de Epstein-Barr, fueron negativas. Antigenuria para neumococo y *Legionella* negativas. En varias muestras de esputo se observaba flora habitual, siendo negativa la presencia de BAAR. Su situación inmunológica en dicho momento era de CD4 57 células/ul, CD8 768 células/ul, CD4/CD8 0,07; la CV para VIH de 1.103.646 copias/ml, y dada la mala situación clínica se decidió comenzar tratamiento antirretroviral con lopinavir/ritonavir 400/100 mg (solución oral 5 ml por SNG) cada 12 horas, 3TC 300 mg (solución oral 30 ml por SNG) y ddI 400 mg (solución oral 24 ml por sonda nasogástrica) (3 días). Los hemocultivos fueron negativos. Al 5.º día de estancia en UCI, se informó desde microbiología de la presencia en el broncoaspirado (BAS) de abundantes larvas compatibles morfológicamente con *Strongyloides stercoralis* (*S. stercoralis*) (fig. 2), comenzando tratamiento con albendazol 400 mg cada 12 horas por sonda nasogástrica (2 días). La tecnología empleada para la identificación incluyó tinciones de gram y azul de metileno sobre muestra directa de BAS. Posteriormente se comprobó por PCR

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mavillena@hotmail.com (M.Á. Villena-Ruiz).

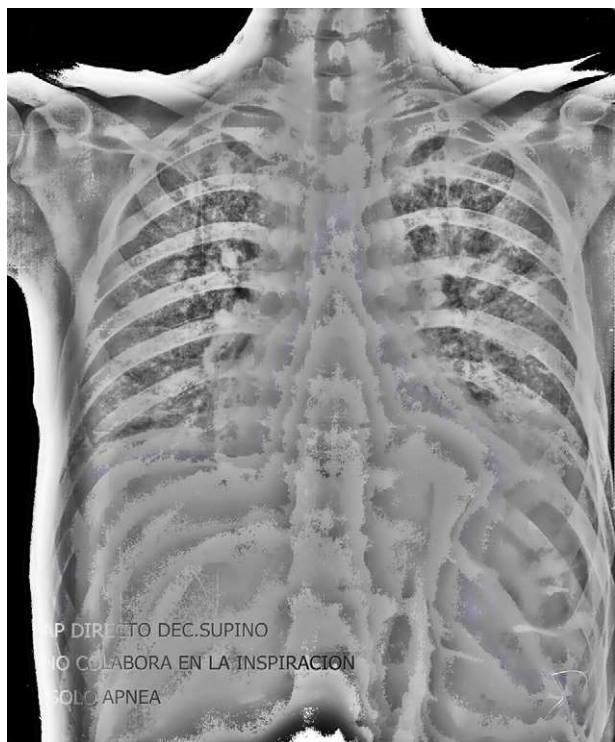


Figura 1. Radiografía de tórax: patrón intersticial retículo-nodular bilateral de forma difusa.

doble (NESTED) que amplifica *primers* de la región *Internal Transcribed Spacer* (IST) y confirmación mediante secuenciación (IVAMI, Valencia, España).

Durante toda su evolución presentó anemia persistente y progresiva, con necesidad de hemoterapia (hasta 16 concentrados de hematíes) sin evidencia de sangrado, ni parámetros de hemólisis. Finalmente presentó repercusión hemodinámica precisando medicaciones vasoactivas y fallo multiorgánico, produciéndose el éxitus al 8.º día de estancia en el hospital. No fue realizado el estudio necrópsico por negativa de la familia. Respecto a resultados posteriores, los cultivos de esputo y broncoaspirado fueron negativos para micobacterias y *P. jirovecii*.

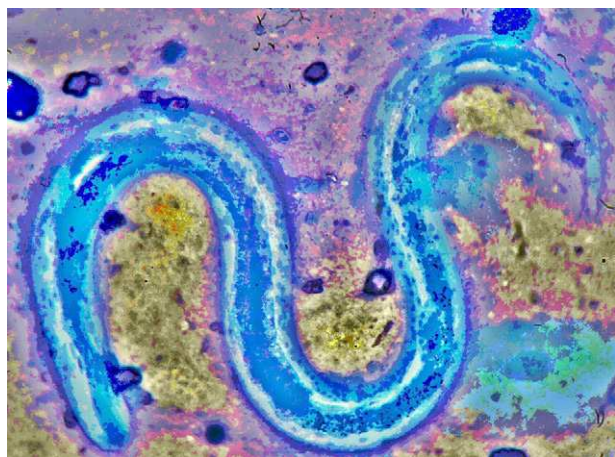


Figura 2. Tinción de azul de metileno (100X) sobre muestra directa de aspirado bronquial, donde se aprecia la estructura interna del parásito *Strongyloides stercoralis*.

Diagnóstico

Síndrome de hiperinfección a nivel pulmonar por *Strongyloides stercoralis* en paciente con infección por VIH.

Comentario

El *S. stercoralis* es un nematodo localizado en el intestino delgado humano. Posee la capacidad de producir larvas infecciosas dentro del organismo, lo que facilita la producción de ciclos de autoinfección. Es endémica en regiones tropicales y subtropicales. Focos endémicos han sido descritos en países industrializados como EE. UU., Japón, Italia, Francia y Portugal. En España, hay casos descritos en la Costa Mediterránea. Aunque nuestro paciente era natural de Portugal, desde hacía 8 años residía en el sur de España, y no había viajado desde entonces. Como probable vía de infección del paciente, refería baños en arroyos de agua estancada en la zona de Manilva. El bajo nivel socioeconómico, alcoholismo, raza blanca, sexo masculino, contacto con suelo contaminado, así como personas institucionalizadas (centros penitenciarios o psiquiátricos) se han asociado a un mayor riesgo de esta infección¹.

Las larvas rabditiformes eliminadas por las heces se transforman en larvas filariformes infecciosas, que penetran la piel intacta o mucosa, alcanzando los pulmones a través de la circulación y posteriormente el intestino delgado con la deglución. A este nivel, maduran a hembra partenogénica (capaz de desarrollar huevos embrionados por sí misma sin la participación del macho) que coloca los huevos en la mucosa intestinal, los cuales eclosionan liberando larvas rabditiformes que se eliminan con las heces. Otra posibilidad es que las larvas rabditiformes se transformen en filariformes, atravesando la mucosa y comenzando un nuevo ciclo de autoinfección¹.

Clínicamente se puede manifestar como estrongiloidiasis aguda, en forma de reacción cutánea local en el lugar de entrada de la larva, síntomas pulmonares con tos e irritación traqueal simulando una bronquitis (síndrome de Loeffler) y síntomas gastrointestinales (diarrea, estreñimiento, dolor abdominal). La infección crónica, en la mayoría de los casos cursa de forma asintomática o manifestarse por síntomas cutáneos, gastrointestinales o pulmonares, pudiendo llevar al «síndrome de hiperinfección», que se describe como una autoinfección acelerada con un incremento notable de parásitos fuera del tracto digestivo. Por último, la forma diseminada es aquella en la que hay afectación de otros órganos, más allá del ciclo de autoinfección pulmonar.

Entre las diferentes situaciones que pueden favorecer el síndrome de hiperinfección o las formas diseminadas, destacan el uso de fármacos inmunosupresores principalmente los corticoides, que son los que más específicamente se asocian a una transformación de estrongiloidiasis crónica a síndrome de hiperinfección. Otro factor de riesgo importante para esta situación es la infección por HTLV-1. En nuestro caso, a pesar de que el paciente era ex-ADVP y procedía de un país con elevada inmigración subsahariana (donde la prevalencia de este virus es elevada), no se solicitó la serología para HTLV-1, dado el antecedente del consumo previo de corticoides y a la rápida evolución fatal que presentó el caso, no permitiendo ampliar el estudio. Otros factores de riesgo descritos son la presencia de neoplasias hematológicas, trasplante renal y de médula ósea, VIH, hipogammaglobulinemia y la malnutrición¹.

A pesar de que la infección por VIH se considera un factor de riesgo, es sorprendente los pocos casos de hiperinfección descritos en la literatura, incluso en zonas endémicas; hasta 2004 unos 30 casos descritos¹. Aunque determinadas formas de inmunosupresión como el consumo de inmunosupresores (principalmente corticoides) aumentan el desarrollo del síndrome de hiperinfección o de formas diseminadas; no ocurre lo mismo con la situación

de inmunosupresión que produce el VIH. Esto es debido a que la infección diseminada requiere el desarrollo directo de las larvas rabditiformes en larvas filariformes; para lo cual probablemente es necesario un adecuado nivel de CD4; ya que se ha observado que un nivel bajo de CD4 se asocia a un aumento de las larvas rabditiformes y una menor proporción de larvas filariformes². Sin embargo, se ha observado una mayor proporción de parásitos a nivel intestinal en pacientes con infección por VIH, fundamentalmente *Cryptosporidium*, *I. Belli* y *S. stercoralis*; igualmente esto se relaciona con los niveles de CD4 de forma inversamente proporcional³. Se ha observado que el patrón de citoquinas también puede contribuir a la menor asociación del síndrome de hiperinfección y la infección por VIH. En las infecciones por helmintos (*S. stercoralis* u otros helmintos) se ha descrito una mayor respuesta Th2⁴; de igual forma ocurre en la infección por VIH, en la que también existe un predominio de la respuesta Th2 sobre la Th1. Se postula que la respuesta Th2 aumenta la replicación del VIH, además de contribuir a un menor desarrollo al síndrome de hiperinfección⁵. Concretamente en la infección por HTLV-1 y *S. stercoralis* existe una mayor respuesta Th1, y como se mencionó previamente estos pacientes tienen mayor riesgo de síndrome de hiperinfección⁶.

La afectación pulmonar se puede manifestar con tos, disnea, asma y hemoptisis⁷. Aunque no se pudo confirmar, en nuestro paciente la sospecha de hemorragia pulmonar era bastante alta, dada la anemia persistente que presentó, acompañada del fallo respiratorio progresivo. En pacientes con mayor riesgo puede evolucionar a síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) precisando ventilación mecánica invasiva⁷. Radiológicamente puede aparecer con un patrón mal definido, condensaciones difusas y migratorias, neumonía extensa, hemorragia alveolar, SDRA, y más raro es el patrón miliar, derrame pleural, o cavitación como consecuencia de sobreinfección bacteriana.

La eosinofilia periférica suele estar ausente durante el síndrome de hiperinfección; tanto la presencia de eosinopenia, como leucopenia, se asocian a un peor pronóstico¹. Nuestro paciente no presentó eosinofilia. El diagnóstico se basa principalmente en buscar las larvas filariformes en heces, esputo, lavado broncoalveolar, o cualquier otra muestra en la que exista posible migración de larvas.

La strongiloidiasis siempre debe ser tratada, aunque el paciente no tenga síntomas, con el fin de evitar complicaciones posteriores. La ivermectina (dosis 200 µg/kg/día vía oral durante 2 días) es el fármaco de elección, ya que se ha observado que es superior a tiabendazol respecto a la eficacia, además presenta menos efectos secundarios⁸. Otras alternativas terapéuticas son el tiabendazol (dosis 25 mg/kg vía oral 2 veces al día, durante 3 días) que hasta hace pocos años era considerado el régimen de elección; y el albendazol (dosis 400 mg vía oral cada 12 horas). En cuanto al tratamiento de la strongiloidiasis diseminada y el síndrome de hiperinfección es necesario prolongarlo durante una semana⁹. Referente a la vía de administración, mencionar que frecuentemente la strongiloidiasis se asocia a íleo paralítico, además son pacientes que pueden llegar a estar gravemente enfermos, por lo que la vía de administración se puede ver comprometida. Aunque existe poca experiencia en el

campo de la medicina de la administración de antihelmínticos por vía parenteral, hay estudios que sugieren la eficacia de la administración de ivermectina por vía subcutánea¹⁰. Por último mencionar, que debido a que la bacteriemia de origen intestinal frecuentemente aparece en el síndrome de hiperinfección (probablemente por las úlceras intestinales ocasionadas por las larvas filariformes)¹, también va a ser necesaria la asociación de un antibiótico al tratamiento antiparasitario. El aislamiento de contacto, mediante el uso de guantes, mascarilla y batas es necesario para el manejo de estos pacientes en el ámbito hospitalario para evitar la transmisión de las larvas¹.

Finalmente, haciendo una visión retrospectiva de nuestro caso, debemos mencionar que se trataba de un paciente inmunodeprimido, no solo por la infección por VIH, si no por el consumo de esteroides en las semanas previas por la erupción urticariforme. Probablemente las lesiones cutáneas formaban parte del inicio del síndrome de hiperinfección por *S. stercoralis*. En ningún momento se sospechó el cuadro, dada la ausencia de eosinofilia y antecedentes epidemiológicos típicos, por lo que el diagnóstico nos lo aportó la presencia de larvas filariformes en el lavado broncoalveolar. Dado que el tratamiento antirretroviral se inició menos de 24 horas antes del diagnóstico del síndrome de hiperinfección, nos parece poco probable que un posible cuadro de restauración inmune haya sido el causante de la mala evolución del paciente, más que el propio síndrome de hiperinfección; aunque dicha posibilidad no queda del todo descartada. Hay que destacar la ausencia de guías de práctica clínica al respecto. A partir de nuestra experiencia nos gustaría transmitir la necesidad de aumentar el grado de sospecha de esta patología en pacientes sin antecedentes epidemiológicos típicos, con diferentes situaciones de inmunosupresión, y que estas pueden alterar algunas características típicas de estas enfermedades.

Bibliografía

1. Keiser PB, Nutman TB. Strongyloides stercoralis in the immunocompromised population. Clin Microbiol Rev. 2004;17:208–17.
2. Viney ME, Brown M, Omoding NE, Bailey JW, Gardner MP, Roberts E, et al. Why does HIV infection not lead to disseminated strongyloidiasis? J Infect Dis. 2004;190:2175–80.
3. Assefa S, Erko B, Medhin G, Assefa Z, Shimelis T. Intestinal parasitic infections in relation to HIV/AIDS status, diarrhea and CD4 T-cell count. BMC Infectious Diseases. 2009;9:155.
4. Borkow G, Bentwich Z. HIV and helminth co-infection: is deworming necessary? Parasite Immunology. 2006;28:605–12.
5. Petithory JC, Derouin F. AIDS and strongyloidiasis in Africa. Lancet. 1987;1:921.
6. Satoh M, Toma H, Sato Y, Takara M, Shiroma Y, Kiyuna S, et al. Reduced efficacy of treatment of strongyloidiasis in HTLV-1 carriers related to enhanced expression of IFN-γ and TGF-β1. Clin Exp Immunol. 2002;127:354–9.
7. Vijayan VK. Parasitic lung infections. Curr Opin Pulm Med. 2009;15:274–82.
8. Igual-Adell R, Oltra-Alcaraz C, Soler-Company E, Sánchez-Sánchez P, Matogo-Oyana J, Rodríguez-Calabuig D. Efficacy and safety of ivermectin and thiabendazole in the treatment of strongyloidiasis. Expert Opin Pharmacother. 2004;5:2619–25.
9. Mirdha BR. Human strongyloidiasis: often brushed under the carpet. Trop Gastroenterol. 2009;30:1–4.
10. Marty FM, Lowry CM, Rodríguez M, Milner DA, Pieciak WS, Sinha A, et al. Treatment of human disseminated strongyloidiasis with a parenteral veterinary formulation of ivermectin. Clin Infect Dis. 2005;41:5–8.