

Neumonía bacterémica por *Pseudomonas aeruginosa* en un paciente con sida

Mario Mendoza Orozco, MD, Profesor Titular, Jefe del Departamento Médico.

Carmelo Dueñas Castell, MD, Profesor Asociado, Departamento de Urgencias.

Eduardo Mercado Pernet, MD, Residente de Medicina Interna.

Hospital de Bocagrande, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Colombia.

Introducción

Las infecciones pulmonares son una causa importante de morbilidad y mortalidad en personas infectadas con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). La neumonía por *Pneumocystis carinii* es la que ha recibido mayor atención, quizás porque fue, junto con el sarcoma de Kaposi, una condición oportunista que se asoció con las primeras descripciones de la enfermedad. Sin embargo, la neumonía bacteriana es la causa principal de complicaciones pulmonares en individuos infectados por el VIH (1, 2, 3). Por esta razón el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Atlanta, Estados Unidos de América (CDC) incluyó en 1993 la neumonía bacteriana recurrente como enfermedad definidora de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en los pacientes con infección por VIH (4).

En este informe presentaremos el caso de un paciente con sida y neumonía bacterémica por *Pseudomonas aeruginosa* adquirida en la comunidad.

Descripción del caso

Se trata de un paciente de 30 años, de sexo masculino, que ingresó al servicio de urgencias del Hospital de Bocagrande de Cartagena en Julio de 2001 por un cuadro de cuatro días de evolución consistente en fiebre alta, no cuantificada, continua, asociada a escalofríos prolongados; astenia, adinamia, dolor abdominal epigástrico intenso, no irradiado, acompañado de vómitos postprandiales de contenido alimenticio y deposiciones diarreicas líquidas, fétidas, sin pujo, tenesmo, moco ni sangre en número de dos a tres al día. Dos días después comenzó a presentar tos con expectoración herrumbrosa acompañada de dolor pleurítico intenso, localizado en el tercio inferior del hemitórax derecho. Dos horas antes de su ingreso presentó una lipotimia, por lo cual fue traído de inmediato al servicio de urgencias.

El paciente sostenía desde hacía varios años una relación monogámica con una pareja sexual masculina VIH positiva. Hacía cuatro meses se le había diagnosticado infección por VIH, y en la evaluación paraclínica inicial presentó células CD4 de 103/mL y carga viral de 570.000 copias/mL. Desde entonces se le inició tratamiento antirretroviral con zidovudina/lamivudina 300/150 mg cada 12 horas más lopinavir/ritonavir 400/100 mg cada 12 horas, y profilaxis primaria con trimetoprim/sulfametozole (TMP/SMZ) 160/800 mg cada 24 horas. Sin embargo, suspendió los antirretrovirales dos semanas antes de iniciar su enfermedad actual, en parte por efectos secundarios menores, pero básicamente por un estado depresivo-ansioso asociado a rechazo tanto del diagnóstico como del tratamiento. Como dato relevante adicional, el paciente mencionó haber estado en tratamiento psiquiátrico "por un cuadro depresivo" unos ocho años antes, sin recidiva hasta ese momento.

A su ingreso se apreciaba en malas condiciones generales, agudamente enfermo, con aspecto tóxico. TA: 100/70 mmHg, FC: 114/min., FR:24/min., T: 39 °C oral, Peso: 60 Kg, Talla: 1,68 m. Piel y mucosas pálidas y secas. Cuello normal. Boca y garganta: mucosas secas, placas blanquecinas en el dorso y los bordes de la lengua que se desprendían al movilizarlas con un bajalenguas, mostrando un fondo ligeramente eritematoso. Tórax simétrico, con matidez, aumento de vibraciones vocales, soplo tubárico, estertores crepitantes finos al final de la inspiración y pectoriloquia en el tercio inferior del hemitórax derecho. Ruidos cardiacos rítmicos, taquicárdicos, sin soplos, frote ni galope. Abdomen: peristalsis presente, dolor a la palpación superficial y profunda en epigastrio e hipocondrio derecho, con defensa voluntaria, pero sin signos de irritación peritoneal; no se palparon masas ni visceromegalias. Genitales externos de aspecto normal. Extremidades sin edema, con buen llenado capilar. SNC: consciente, orientado, muy ansioso,

sin déficit motor ni sensitivo, sin signos meníngeos; reflejos osteotendinosos normales, fondo de ojo normal. Se hicieron las siguientes impresiones clínicas:

1. Neumonía "típica" adquirida en la comunidad, probablemente neumocócica.
2. Sida
3. Enfermedad diarreica aguda para estudio.
4. Deshidratación grado II
5. Candidosis oral
6. Estado depresivo-ansioso

El laboratorio de ingreso mostró un hemograma con leucocitosis de 12.100/mL, neutrófilos 52%, cayados 21%, linfocitos 27%, Hb. 12 g/dL Hcto. 35.3%, VCM. 88 fL; proteínas totales: 8,1 g/dL, albúmina 3,7 g/dL, globulinas 4,3g/dL; coprológico: flora bacteriana aumentada, sin moco ni sangre, negativo para parásitos; urianálisis normal; Glicemia 95 mg/dL, BUN 26 mg/dL, creatinina 2 mg/dL. La radiografía (Rx) de tórax mostró una opacidad redondeada en segmento basal posterior de lóbulo inferior derecho (Figura 1). Espujo herrumbroso, no fétido; con reacción leucocitaria abundante, cocos gram positivos (++) y bacilos gram negativos (+) en la tinción de Gram, tinta china negativa e investigación para BAAR negativa en tres ocasiones.

Previa hidratación parenteral y luego de tomar tres hemocultivos con intervalo de 10 minutos entre cada uno y un urocultivo, se inició manejo con

clindamicina 600 mg por vía intravenosa (IV) cada ocho horas, más ceftriaxona 1g IV cada 12 horas, más fluconazol 200 mg IV cada 48 horas, más acetaminofen 500 mg por vía oral cada seis horas. A pesar de que la presentación clínica de la neumonía sugería más una etiología bacteriana, se decidió incluir la clindamicina para un cubrimiento al menos parcial de *P. carinii*. Sin embargo, debido a la gravedad de la enfermedad y al hallazgo de gérmenes gram negativos en el espujo se decidió cambiar la clindamicina por levofloxacina 500 mg IV cada 24 horas con el fin de ampliar el espectro antimicrobiano. Sólo alcanzó a recibir la primera dosis de clindamicina. Debido a que el dolor abdominal persistía y con el fin de descartar una colecistitis acalculosa, se practicó una ecografía abdominal con énfasis hepatobiliar, que fue normal. A las 72 horas se realizó una Rx de tórax PA de control por picos febriles continuos y muy discreta mejoría clínica, la cual mostró un aumento marcado de la opacidad en la base pulmonar derecha y además borramiento de ambos senos costofrénicos (Figura 2). Una ecografía pleural confirmó la presencia de derrame pleural bilateral de predominio derecho, y la toracentesis diagnóstica mostró líquido pleural cetrino turbio cuya tinción de Gram fue negativa para gérmenes, y tenía pH: 8,0, hematíes frescos: 200/mL, leucocitos: 180/mL, neutrófilos: 24%, linfocitos: 76%, glucosa 92 mg/dL, proteínas.: 5.3 g/dL, colesterol: 49 mg/dL y deshidrogenasa láctica: 828 U/L. Se interpretó como un derrame

FIGURA 1



FIGURA 2



FIGURA 3



paraneumónico no complicado, por lo que se decidió continuar el tratamiento médico y observar atentamente. Los tres hemocultivos y el cultivo de esputo fueron informados entonces como positivos para *Pseudomonas aeruginosa*. El urocultivo fue negativo. Por esta razón se cambió el tratamiento antimicrobiano a piperazilina/tazobactam 4.5 g IV cada ocho horas, más ciprofloxacina 400 mg IV cada 12 horas, más amikacina 1 g IV cada 24 horas. A partir de ese momento el paciente evolucionó con mejoría progresiva. La fiebre, la diarrea y el estado tóxico desaparecieron en 48 horas. Al cuarto día de tratamiento se solicitaron exámenes paraclínicos de control que mostraron Hb: 9.9 g/dL, Hcto:31.3%, VCM: 84.4 fL, leucocitos: 2.700, neutrófilos: 52%, cayados: 2%, linfocitos: 46%, monocitos: 2%, plaquetas 372.000/mL, BUN: 16 mg/dL, creatinina: 0.9 mg/dL. La depuración de creatinina fue de 88 mL/min. Al mejorar el estado clínico y el apetito se reinició el tratamiento antirretroviral y la profilaxis con TMP/SMZ en las dosis anotadas anteriormente. Además se asoció paroxetina 10 mg por vía oral cada 24 horas por persistencia del estado depresivo. Tres días antes de su egreso, la Rx de tórax mostraba una discreta opacidad en la base pulmonar derecha y un pequeño borramiento del seno costofrénico ipsilateral (Figura 3). Fue dado de alta a los 21 días de tratamiento ininterrumpido por vía intravenosa con los antibióticos mencionados, sin modificación de las dosis. No se formularon antibióticos diferentes al TMP/SMZ para que tomara ambulatoriamente.

FIGURA 4



20 días después se atendió en una consulta ambulatoria de control en el consultorio particular de uno de nosotros (MMO). Se encontraba asintomático, sin síntomas depresivos y había aumentado 5 Kg de peso. Una Rx de tórax tomada un mes después fue normal (Figura 4). El hemograma de control mostró Hb 10.8 g/dL, Leucocitos 7.200 /mL, neutrófilos 57%, linfocitos 43%, plaquetas 260.000 /mm³, GOT 25 U/L, GPT 22 U/L. En controles posteriores, el último de los cuales se realizó en junio de 2002, el paciente ha continuado asintomático, sin recidiva de fiebre ni síntomas respiratorios y con buena tolerancia y adherencia al tratamiento antirretroviral. Por razones extramédicas no se han realizado hasta el momento controles de carga viral ni recuento de células CD4.

Discusión

La neumonía bacteriana es la complicación más frecuente en individuos con infección por VIH, y a menudo se presenta antes del inicio de las infecciones oportunistas clásicas (1, 2, 3, 4). Afecta a pacientes con cualquier recuento de células CD4, pero su frecuencia se incrementa en la medida en que éstas declinan. El espectro de agentes patógenos es muy amplio, pero *Streptococcus pneumoniae* continúa siendo el agente causal más frecuente también en este grupo de pacientes. Los factores de riesgo reconocidos son tabaquismo, uso de drogas ilícitas, conteo de células CD4 menor de 200/mL, hospitalizaciones previas por neumonía y

ausencia de profilaxis con TMP/SMZ (1, 3, 5). La neumonía por bacilos gram negativos ocurre con más frecuencia en pacientes hospitalizados, pero no es inusual que sea adquirida en la comunidad. Los agentes más frecuentes son *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter aerogenes*. Los factores predisponentes usuales, además de hospitalización, son enfermedad avanzada, neutropenia y uso de catéteres venosos centrales. Varios estudios de neumonía bacteriana adquirida en la comunidad en pacientes con infección por VIH han identificado a *P. aeruginosa* como patógeno causal (3, 5, 6, 7). Los factores de riesgo asociados que se han reconocido incluyen conteo de células CD4 menor de 100/mL, administración previa de antibióticos y corticosteroides, enfermedad avanzada y uso de catéteres venosos y urinarios (1, 8, 9).

Los hallazgos clínicos de neumonía bacteriana en pacientes con infección por VIH son similares a los encontrados en pacientes inmunocompetentes. Consisten en fiebre de inicio súbito, escalofríos, disnea, dolor torácico pleurítico y tos productiva; en la producida por *P. aeruginosa* usualmente el paciente se aprecia severamente comprometido. Además de lo anterior se encuentran grados variables de cianosis y compromiso del estado mental. El examen físico revela taquicardia, taquipnea y fiebre; la hipotensión anuncia el desarrollo de sepsis severa y la consolidación lobar se observa en 2/3 de pacientes. Los infiltrados difusos pueden ocurrir en 40% de los pacientes (5, 7, 8, 9).

La evaluación diagnóstica inicial de las personas infectadas por el VIH con sospecha clínica de neumonía requiere Rx de tórax, examen del esputo y hemocultivos, además de hemograma, pruebas de función renal y otros exámenes paraclínicos pertinentes según cada caso en particular. La Rx de tórax es imprescindible para establecer el diagnóstico, para la formulación de diagnósticos diferenciales y para definir estrategias de tratamiento. Como la incidencia de bacteremia en pacientes con neumonía bacteriana e infección por VIH es alta, se recomienda realizar hemocultivos a todos los pacientes, así como gram y cultivo de esputo. El patrón radiográfico en la neumonía por *P. aeruginosa* se describe como infiltrados nodulares difusos bilaterales con pequeñas áreas radiolúcidas, congestión vascular pulmonar, edema pulmonar, bronconeumonía necrotizante y ocasionalmente empiema. En nuestro caso no se encontró ninguno

de esos patrones, sino una neumonía lobar clásica que inicialmente nos hizo considerar la etiología neumocócica como la más probable.

El abordaje terapéutico incluye medidas generales de sostén, suplemento de oxígeno y soporte ventilatorio en casos necesarios. Para el manejo antimicrobiano específico contra *P. aeruginosa* disponemos en nuestro medio de penicilinas como la piperacilina, sola o en combinación con tazobactam; cefalosporinas como la ceftazidima, cefepime y cefoperazona, esta última sola o en combinación con sulbactam; monobactámicos como el aztreonam; aminoglicósidos como la amikacina, la gentamicina y la tobramicina; carbapenémicos como la tienamicina y el meropenem y fluoroquinolonas, en especial la ciprofloxacina, que es el antibiótico de esta clase con mayor actividad contra este microorganismo (10). Las nuevas quinolonas "respiratorias" como la levofloxacina y la moxifloxacina tienen mayor actividad contra *S. pneumoniae* y microorganismos intracelulares "atípicos" como *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*, pero su actividad contra *P. aeruginosa* es significativamente menor (10). Una recomendación tradicional ha sido combinar un betalactámico antipseudomonas, un carbapenémico o aztreonam con un aminoglicósido. Con esta combinación no sólo se pretende buscar sinergia antimicrobiana, sino además prevenir la aparición de resistencia durante el tratamiento. Como norma general en infecciones graves se recomienda utilizar como mínimo dos antibióticos por vía intravenosa; en el caso específico de la neumonía la duración mínima del tratamiento debe ser de tres semanas, ya que pueden presentarse recaídas con tratamientos más cortos.

En nuestro caso observamos una discreta mejoría inicial que atribuimos al uso de levofloxacina, ya que ni la ceftriaxona ni la clindamicina tienen actividad contra *Pseudomonas*. Por esta razón decidimos no suspender el uso de fluoroquinolonas en un paciente grave que había mostrado una respuesta parcial a un antibiótico de esta clase, sino cambiarla por ciprofloxacina, que como ya habíamos mencionado es mucho más activa contra este germen. Adicionalmente utilizamos piperacilina/tazobactam, y por la gravedad del caso decidimos adicionar también amikacina.

Reconocemos que este esquema de triple terapia antipseudomonas no es ortodoxo, y que quizás

hubiéramos obtenido un resultado similar con la asociación más reconocida de un betalactámico como piperacilina/tazobactam más amikacina, pero lo cierto es que en este caso en particular la respuesta fue excelente desde todo punto de vista: no sólo en la rapidez de la defervescencia de los síntomas sino también en la ausencia de efectos secundarios adversos y además en la ausencia de recaídas a largo plazo.

Por último, con este caso queremos llamar la atención sobre la posibilidad de que la *P. aeruginosa* sea el agente causal de neumonía bacteriana severa

adquirida en la comunidad en pacientes con infección avanzada por VIH, lo que significa que el tratamiento inicial empírico en estos pacientes debería hacerse siguiendo las recomendaciones para el grupo IV b de la Sociedad Americana del Tórax, que incluye un betalactámico antipseudomonas más ciprofloxacina como primera elección; o más un aminoglicósido, en combinación con una quinolona "respiratoria" o un macrólido (8). El no tener en cuenta a este microorganismo a la hora de decidir el inicio de un tratamiento antimicrobiano empírico, puede tener graves consecuencias en este grupo de pacientes. Ⓞ

Referencias

1. **Fallon J.** Pulmonary manifestations of human immunodeficiency virus infection. En: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, Eds. Principles and practice of infectious diseases 5th Ed., Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p.1415-26
2. **Afessa B, Green W, Chiao J, Frederick W.** Pulmonary complications of HIV infection. Autopsy findings. Chest 1998; 113: 1225-9
3. **Afessa B, Green B.** Bacterial pneumonia in hospitalized patients with HIV infection: the pulmonary complications, ICU support, and prognostic factors of hospitalized patients with HIV (PIP) study. Chest 2000; 117: 1017-22
4. **Centers for disease control and prevention:** 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992; 41 (Nº RR-17), 001.
5. **Hirschtick R, Glassroth J, Jordan MC et al.** Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1995; 333: 845-51.
6. **Park DR, Sherbin DL, Goodman MS et al.** The etiology of community-acquired pneumonia at an urban public hospital: influence of human immunodeficiency virus infection and initial severity. J Infect Dis 2001; 184: 268-77.
7. **Baril L, Astagneau P, Nguyen J et al.** Pyogenic bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus-infected inpatients: a clinical, radiological, microbiological, and epidemiological study. Clin Infect Dis 1998; 26: 964-71
8. **Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia.** Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1730-54.
9. **Pollack M.** *Pseudomonas aeruginosa*. En: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases 5th Ed., Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p.2310-35
10. **Giamarellou H., Antoniadou A.** Antipseudomonal antibiotics. Med Clin North Am 2001; 85: 19-42.