

DISNEA EN PACIENTE HIV POSITIVOS

Autores:

Dr. Angel Minguez M.P.Nº 14730/9

Esp. en Infectología M.E.Nº 4519

Exp. Investigación Clínica Farmacológica M.E.Nº 182

Jefe de Servicio Infectología Hospital Misericordia

Dr. German Bernardi M.P.Nº 27669/6

Esp. en Infectología M.E.Nº 11725

Hospital Misericordia

Pres. Sociedad de SIDA (SAISIDA) Filial Córdoba

1. DEFINICION:

1.1. Prevalencia

Los datos epidemiológicos de la Organización Mundial de la Salud al final del año 2017 indican que, aproximadamente, 36,9 millones de personas son portadoras del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). En Argentina se estima que 122000 personas viven con VIH de los cuales el 30 % desconoce su diagnóstico.

1.2. Clasificación

- **VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH):** retrovirus RNA con tropismo por células mononucleares (principalmente linfocitos T CD4). Conlleva gran destrucción inmunitaria e inmunosupresión celular
- **SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA):** expresión final de la infección por VIH. Se define como la aparición de enfermedades definitorias de SIDA (categoría C) y/o inmunodepresión severa (CD4<200).

Clasificación CDC 1993			
Categoría Inmunológica	Categoría clínica		
	A	B	C
1. CD4 > 500/μL (≥29%)	A1	B1	C1
2. CD4 200-500 (14%-28%)	A2	B2	C2
3. CD4 <200/μL (<14%)	A3	B3	C3

Categoría clínica A
1. Infección aguda por VIH.
2. Infección asintomática por VIH.
3. Linfadenopatía generalizada persistente

Categoría clínica C
1. Candidiasis traqueal, bronquial, pulmonar o esofágica.
2. Carcinoma de cervix invasivo.
3. Coccidiomycosis diseminada.
4. Criptosporidiosis extrapulmonar.
5. Criptosporidiosis con diarrea >1 mes
6. Retinitis por citomegalovirus o afectación en un órgano diferente de hígado, bazo y ganglios.
7. Encefalopatía-demenia VIH.
8. Infección herpes simple con úlcera >1 mes o bronquitis, neumonitis o esofagitis.
9. Histoplasmosis diseminada.
10. Isosporidiosis crónica > 1 mes.
11. Sarcoma de Kaposi.
12. Linfoma no Hodgkin (Burkitt, inmunoblástico, células grandes o equivalente).
13. Linfoma cerebral primario.
14. Tuberculosis pulmonar, extrapulmonar o diseminada.
15. Infección por MAC, M. Kansaii, u otras micobacterias diseminada o extrapulmonar.
16. Neumonía Pneumocystis Jirovecii.
17. Neumonía bacteriana recurrente con más de 2 episodios en 1 año.
18. Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
19. Sepsis recurrente por Salmonella no Tiph.
20. Toxoplasmosis cerebral.
21. Síndrome Wasting (caquexia por VIH).

Categoría clínica B
1. Angiomatosis bacilar.
2. Candidiasis orofaríngea (Muguet).
3. Candidiasis vulvo-vaginal persistente, frecuente o que responde mal al tratamiento.
4. Displasia cervical moderada o grave o carcinoma in situ.
5. Fiebre >38,5°C, o pérdida de peso o diarrea de >1 mes de duración por VIH, sin otras causas que lo expliquen.
6. Leucoplasia oral vellosa.
7. Herpes Zoster (dos episodios o uno que afecte a más de un dermatoma)
8. Púrpura trombocitopénica idiopática por VIH.
9. Listeriosis.
10. Enfermedad inflamatoria pélvica especialmente si se complica con absceso tuboovárico.
11. Neuropatía periférica por VIH.
12. Otras enfermedades relacionadas con la infección por VIH.

2. CUADRO CLINICO:

DISNEA EN EL PACIENTE INFECTADO POR VIH

El advenimiento de la terapia antirretroviral de alta eficacia (TARGA) ha aumentado la expectativa de vida en esta población, acercando la brecha de supervivencia entre las personas que viven con el VIH (PVVIH) y la población en general. Estos medicamentos, a través de la reconstitución inmune, también han alterado fundamentalmente la historia natural de esta enfermedad. La proporción de muertes por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), que define infecciones y enfermedades, ha disminuido a favor de cánceres y enfermedades cardiovasculares que no definen al SIDA. De la misma manera, la carga de la enfermedad pulmonar en el VIH se ha desplazado de complicaciones infecciosas como la neumonía bacteriana y *Pneumocystis jirovecii* (PJP) hacia afecciones pulmonares crónicas relacionadas con la edad como lo son el cáncer de pulmón y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Ahora es imprescindible una mayor conciencia y reconocimiento de estas enfermedades pulmonares crónicas en una población de VIH que envejece.

Clasificación:

Disnea por infección:

Las neumonías bacterianas son unas de las principales causas de ingreso hospitalario. Estas personas tienen una mayor probabilidad de desarrollar neumonías que una población seronegativa con similares factores de riesgo. También es importante resaltar que la incidencia de enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* es 150-300 veces mayor que en la población general.

Las infecciones por ***Pneumocystis jirovecii*** (PJP) y ***Mycobacterium tuberculosis*** (TBC) son unas de las principales entidades clínicas diagnósticas de Sida en nuestro país y frecuentemente son la forma de debut de la infección.

- Infecciones Bacterianas: Bronquitis y Neumonía Aguda de la Comunidad (causa más frecuente)

Generalmente ocurren en pacientes con $CD4 > 200 \text{ cel/mm}^3$ y sintomatología de evolución aguda (<72 hs) con fiebre, escalofríos, disnea, expectoración mucopurulenta y dolor en puntada de costado. Los gérmenes más frecuentes son los propios de la comunidad por lo cual es importante considerar la infección por *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* (éste último, en especial, entre los toxicómanos activos) como bacterias predominantes.

- Infecciones Fúngicas: *Pneumocystis Jiroveci* (PJP), *Criptococo* (generalmente diseminada), *Aspergillus* (neutropenicos, corticoides), *Candida* e *Histoplasma* (menos frecuentes)

En pacientes con $CD4 < 200 \text{ cel/mm}^3$ y sintomatología subaguda (más de una semana de evolución) la Neumonía por PJP es la manifestación más frecuente. En general, se presenta con fiebre, tos no productiva o a veces con expectoración mucosa, disnea progresiva que puede llegar incluso a la asfixia. En la auscultación pulmonar pueden encontrarse estertores finos diseminados aunque a veces es normal. La radiografía de tórax se caracteriza por infiltrados intersticiales difusos. Sin embargo no es raro encontrar placas normales (20 % casos). La elevación de la LDH y los gases arteriales con hipoxemia e hipercapnia sugieren la presencia del germen

- Infecciones Virales: Citomegalovirus, Virus Varicela Zoster.
- Infecciones por Micobacterias: *M. tuberculosis* y *Micobacterias Atípicas*. En nuestro país la TBC es muy frecuente, siendo sus presentaciones mas comunes son la miliar y la extrapulmonar.

Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (IRIS): también denominado Síndrome de Reconstitución inmune, describe un empeoramiento paradójico del estado clínico relacionado con la recuperación del sistema inmunológico después del inicio del TARGA en pacientes infectados por VIH.

Entre las infecciones, las micobacterianas, particularmente *M. tuberculosis* y *MAC*, son las más frecuentes. Infecciones fúngicas que incluyen *Criptococcus* y *PJ* o infecciones virales como el *citomegalovirus* también puede estar asociada con IRIS. El inicio del TARGA en estrecha proximidad al tratamiento para una infección oportunista aumenta el riesgo de IRIS.

Los síntomas comunes de presentación de IRIS consisten en fiebre y linfadenopatía. Patrones radiológicos específicos de enfermedad torácica incluyen infiltrados pulmonares, nódulos o masas y derrame pleural. El diagnóstico de IRIS es básicamente por exclusión de otras causas. La mayoría de los casos IRIS ocurren dentro de los primeros 1 a 3 meses después del inicio del TAR.

Disnea de origen NO Infeccioso:

Neoplasias: Sarcoma de Kaposi (suele asociarse a afectación mucocutanea), Linfoma No Hodgkin. En pacientes con buena inmunidad, las neoplasias se van equiparando progresivamente a las de la población no VIH, como el adenocarcinoma pulmonar, tumor de células pequeñas, aumento de la incidencia del linfoma de Hodgkin, etc. La incidencia de neoplasias no definitorias de sida, como el cáncer de pulmón, ha aumentado desde la introducción del TARGA. El

cáncer de pulmón representa actualmente la primera causa de mortalidad por neoplasia no asociada a sida en la población de personas que viven con VIH.

Las causas del incremento del riesgo de neoplasias no definitorias de sida no están claramente definidas. En el caso del cáncer de pulmón, parece que el tabaquismo es el factor de riesgo más importante. No está claro si una mayor prevalencia del hábito tabáquico entre los pacientes con infección VIH que en la población general explica todo el aumento del riesgo o si existe un efecto independiente de la infección VIH

Otras: Trombo Embolismo Pulmonar, Hipertensión Pulmonar, Insuficiencia Cardíaca, etc..

3. ESTUDIOS A SOLICITAR

OBLIGATORIOS:

- Estudio analítico: hemograma completo, recuento de plaquetas, VSG, glucemia, urea, creatinina, transaminasa, fosfatasa alcalina, LDH, ionograma y tiempo de coagulación
- Rx. de tórax en dos proyecciones
- Gasometría
- ECG
- Microbiología: muestras de esputo para tinción de Gram y cultivo de Gérmenes Comunes, directo y cultivo para micobacterias en forma seriada (al menos 2 muestras), y si está disponible se realizará esputo inducido para *P.jrovecii*. Se obtendrán Hemocultivos x 2.
- Recuentos de CD4: si no se encuentra disponible o no está actualizado en los últimos 3 meses.

FACULTATIVOS:

- Ecocardiograma, fondo de ojo, tomografía axial computada, determinación de dimero-D, estudios microbiológicos de mayor complejidad, serologías específicas y fibrobroncoscopia entre otros, quedando a consideración del profesional médico y de acuerdo a la sospecha diagnóstica otros estudios específicos.

4. CONDUCTA MEDICA INICIAL EN UN PACIENTE VIH+-CON DISNEA

EF, GSA y RxT: Normales	GSA pO ₂ < 75 mmHg y RxT normal	GSA Normal/anormal y RxT anormal		
		Patrón radiológico		
ETIOLOGÍA	ETIOLOGÍA	INTERSTICIAL	ALVEOLAR	PNEUMOTÓRAX
<p>Bronquitis aguda</p> <p>Anemia</p> <p>Ansiedad/Sociopatía</p>	<p>Tromboembolismo pulmonar</p> <p>Asma</p> <p>Trastornos metabólicos</p> <p>Fármacos</p> <p>Considerar PJP * y TBC</p>	<p><u>Bilateral y difuso</u></p> <p>PJP Sarcoma de Kaposi</p> <p><u>Retículo-nodulillar</u></p> <p>TBC</p>	<p><u>Bilaterales</u></p> <p>IC-EAP</p> <p>Endocarditis/embolia séptica</p> <p><u>Focal-Neumonía</u></p> <p>Neumococo H. influenzaeS. Aureus (>%ADVP) Pseudomona,CMV Criptococo Sarcoma de Kaposi TBC ,Aspergillus Toxoplasma Leishmania</p> <p><u>Cavidades</u>TBC M. Kansasi, PseudomonaNocardia, S. aureus, PJP,Rhodococcus Serotipos de neumococo</p>	<p>PJP TBC</p> <p><u>DERRAME PLEURAL</u> TBC</p> <p>Metaneumónico Sarcoma de Kaposi (hemático)</p> <p><u>NEOPLASIAS</u></p> <p>Linfomas</p> <p>Carcinoma broncogénico</p>
<p>ACTITUD</p> <p>Valorar determinación de Hto.</p> <p>Conducta expectante o Tratamiento con:</p>	<p>ACTITUD</p> <p>Ingreso hospitalario</p> <p>Oxigenoterapia</p> <p>Tratamiento etiológico</p>	<p>ACTITUD</p> <p>Ingreso hospitalario</p> <p>Tratamiento empírico o dirigido:</p> <p>CD4 > 200: Cefalosporina 3º generación (ceftriaxona) o b-lactámico + inhibidorde b-lactamasa (ampicilina-sulbactam) + Macrolido o doxiciclina. Evaluar 4 drogas anti-TBC</p>		

<p>Amoxicilina +ácido clavulánico 500 mg cada 8 horas (5-7 días)</p>		<p>CD4 < 200: TMP-SMX + b-lactámico+inhibidor de b-lactamasao Cefalosporina 3º generación(ceftriaxona)+ Macrolido o doxiciclina. Evaluar 4 drogas anti-TBC.</p> <p><u>*Consideraciones Terapéuticas PJP::</u></p> <p>Forma Leve – Moderada (pO2> 70 mmhg): Trimetoprima –sulfametoxazol (TMP/SMX) 15 mg/kg de Trimetoprim cada 6-8 horas vía oral por 21 días.</p> <p>Forma Severa (pO2 < 70 mmhg): TMP/SMX (15 mg/kg de TMP) via endovenosa cada 6 horas por 21 días plus prednisona 40 mg via oral cada 12 horas los días 1-5, luego 40 mg cada 24 horas los días 6-10, y finalmente 20 mg cada 24 horas los días 11-21.</p> <p>Reacciones adversas TMP/SMX (25-50 % casos): rash, fiebre, hepatitis, leucopenia, anemia hemolítica, síntomas gastrointestinales,etc.</p>
---	--	---

TA: tensión arterial ,RxT: radiografía de tórax, PJP: neumonía por neumocystisjirovecii, TBC: tuberculosis, IC: insuficiencia cardíaca, EAP: edema agudo de pulmón, Hto: hematocrito, ADVP

-Anamnesis y examen físico: detallando situación inmunológica (recuento de linfocitos CD4 y carga viral) y estadio de la infección, Enfermedades previas (tuberculosis, hepatitis, candidiasis, neumonías), Tratamientos que se realizan o se han realizado, tanto para la infección por VIH como profilaxis (PJP, toxoplasma), antecedentes de inmunización (gripe, neumococo), conocimiento de adicciones, , Existencia de afecciones pulmonares previa: adictos a drogas por vía parenteral, FC: frecuencia cardíaca, Tª: temperatura, CMV: Citomegalovirus, GSA: Gasometrías

5. NIVELES DE ATENCIÓN:

a) *Sin indicación de Hospitalización*: es importante asegurar un control clínico por médico de cabecera o en consulta externas en 72 hs. Valorar control radiológico a las 4 semanas ambulatoriamente

b) *Ingreso hospitalario*:

- Realizar controles analíticos para evolución a las 72h y a los 7 días.
- Solicitar Rx de control a las 48h de comenzado el tratamiento
- Comprobar mediante oximetría y/o gasometría arterial la correcta función respiratoria.

6. CONTROL Y SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO:

Criterios de cambio medicación vía endovenosa a oral:

Los pacientes deben ser rotados de terapia endovenosa a vía oral cuando se encuentren hemodinámicamente estables y con mejoría clínica, tolerando ingesta oral y con función gastrointestinal normal

Criterios de estabilidad clínica:

- Temperatura < 37,8°
- Frecuencia cardíaca < 100 ppm
- Frecuencia respiratoria < 24 rpm
- Presión Arterial sistólica > 90 mmhg
- Tolerancia alimentación vía oral
- Saturación de oxígeno > 90 %
- Estado mental normal

7. Riesgos de iatrogenia:

- Inadecuada valoración del sujeto según criterios de hospitalización
- Incorrecta elección del tratamiento antimicrobiano
- Omisión de estudios microbiológicos específicos
- Retraso del inicio del tratamiento antimicrobiano

.Bibliografía:

1. Rodríguez R., Clotet E., Miró Andreu O.: Documento de consenso de la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida /SEMES/GESIDA sobre Urgencias y VIH. Grupo de expertos del Plan Nacional sobre SIDA, Sociedad Española de Medicina de Urgencias y de emergencias y de GESIDA. 2012 Pag 1-132
2. Fanjul F., Melchor Riera J.: Tratamiento de la Neumonía VIH. Protocolo de la Comisión de Infección Hospitalaria y política de antibióticos.. Servicio Medicina Interna-Infecciosas. Hospital Universitat Son Dureta. 2011. Pag 1-6
3. Kaplan J., Benson C., Holmes K., Brooks J., Pau A., Masur H.: Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports 2009 / Vol. 58 / No. RR-4. Pag 6-35
4. Gatell J., Clotet B., Palter D., Miró J., Mallolas J.: Algoritmo de la afección Pulmonar Tos y/o Disnea y/o alteraciones en la radiografía de torax. Guía práctica del Sida Clínica, diagnóstico y tratamiento Edición 2013 Editorial Antares Pag 256-257
5. Beyrer C., Kamarulzaman A.: Consolidated Guidelines on HIV Prevention, Diagnosis, Treatment and Care for key Populations. World Health Organization. July 2014
6. Estébanez-Muñoz M, Soto-Abánades B C, Ríos-Blanco C, J, Arribas J. Updating Our Understanding of Pulmonary Disease Associated With HIV Infection. Archivos de Bronconeumología. 2012 Vol. 48. Núm. 4. Pág 105-140
7. Leung J, Wilcox P. Pulmonary Complications in Human Immunodeficiency Virus Infection Pulmonary Medicine
8. N. Benito, A. Moreno, J.M. Miro, A. Torres. Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century. European Respiratory Journal 2012 39: 730-745; DOI: 10.1183/09031936.00200210
9. ONUSIDA. Estadísticas Mundiales sobre el VIH de 2017. Hoja Informativa- Julio 2018. Disponible en: <http://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>
10. Boletín N°34 sobre el VIH, sida e ITS en la Argentina. Dirección SIDA e ITS. Ministerio Salud Argentina Diciembre 2017
11. Masur H, Brooks JT, Benson CA, Holmes KK, Pau AK, Kaplan JE. Prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Updated Guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, and HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2014 May;58(9):1308-11