

## Etiología y tratamiento de las infecciones oportunistas en el SIDA

M. J. REDONDO

RESUMEN: La disregulación de la inmunidad en los pacientes con SIDA se traduce en una incapacidad para controlar las infecciones. Se indican los principales agentes patógenos que producen estas infecciones oportunistas, así como los métodos diagnósticos necesarios, generalmente invasivos, y el tratamiento específico tanto profiláctico como curativo. La dificultad que presenta el diagnóstico diferencial entre los distintos cuadros, debido a la similitud clínica, y a la exasperante persistencia de las infecciones por la aparición de resistencias al tratamiento, así como la alta incidencia de reinfecciones, justifican esta revisión. PALABRAS CLAVE: SIDA. INFECCIÓN OPORTUNISTA. ANTIBIÓTICOS. ANTIMICÓTICOS.

ETIOLOGY AND TREATMENT OF OPPORTUNIST INFECTIONS IN AIS. (SUMMARY): The abnormal regulation of immunity in patients with AIS cause incapability to control infections. We report the main pathogenic agents that produce these opportunist infections and the diagnostic methods, that generally are quite invasive, and the specific treatment, both prophylactic and therapeutic. The interest of the present review is based on the difficulty of the differential diagnosis, due to the clinical similarity and on the persistence of infections because of the appearance of resistances to the drugs and also because of the high rate of reinfections. KEY WORDS: AIS. OPPORTUNIST INFECTIONS. ANTIBIOTICS. ANTIFUNGAL DRUGS.

El virus de la inmunodeficiencia humana, HIV, está constituido por RNA con capacidad para penetrar en el interior del linfocito T4 y gracias a la enzima transcriptasa inversa, este RNA vírico se convierte en DNA que queda integrado en el genoma de la célula, pudiendo ocurrir:

1. Que no se produzca replicación vírica, pero el linfocito queda funcionalmente afectado, y por tanto inútil desde el punto de vista inmunitario.

2. Que se produzca replicación vírica dentro del linfocito T4, destruyéndose la célula infectada, y liberándose los virus,

perpetuándose de esta manera la acción destructora de los mismos.

Con la aniquilación física o funcional de los linfocitos T4 el número de linfocitos en sangre periférica y en tejidos linfáticos disminuye. Al ser los linfocitos T4 los reguladores de la respuesta inmunitaria celular, ésta se verá afectada según la cuantía de la destrucción celular. A este hecho se añade la disregulación en la producción de inmunoglobulina. Como consecuencia de esta disfunción general de la inmunidad aumenta el riesgo de padecer infecciones oportunistas y otras. Las infec-

ciones son similares a las que padecen los enfermos bajo tratamiento inmunosupresor o con inmunodeficiencias congénitas (1).

Característicamente los enfermos con SIDA están infectados concomitantemente con múltiples patógenos oportunistas, que no consiguen erradicarse a pesar de un pronto, agresivo, y apropiado tratamiento antimicrobiano. El comienzo de la infección es generalmente insidioso. A menudo no hay respuestas inflamatorias características como por ejemplo la formación de granuloma. Los patrones radiográficos son inespecíficos, y no ayudan a distinguir entre los diferentes patógenos. Los procedimientos agresivos de diagnóstico, que incluyen técnicas endoscópicas y biopsias de diversos órganos, generalmente están justificados (2).

Los patógenos más importantes y frecuentes aislados del paciente con SIDA son los siguientes:

#### INFECCIONES POR VIRUS

##### A. *Citomegalovirus*

Es uno de los microorganismos que más frecuentemente infecta a los pacientes con SIDA, ya sea por primoinfección o por reactivación de citomegalovirus (CMV) latentes (3, 4). Los típicos hallazgos de inclusiones intranucleares, que indican enfermedad, son encontrados a menudo en diversos tejidos necróticos. La infección puede ser *multivisceral* (coriorretinitis, meningoencefalitis, neumonitis, esofagitis, hepatitis y colitis). Sin embargo, el simple aislamiento del virus en sangre periférica, en ausencia de síntomas o signos, no induce necesariamente que este virus sea el causante del cuadro clínico. Para llegar al diagnóstico de enfermedad producida por CMV se requiere, además evidencia

histopatológica de invasión en la muestra de biopsia, con una excepción: la mayoría de los autores aceptan la *característica coriorretinitis* con hemorragia, exudados y proliferación vascular como enfermedad producida por CMV (2). La retinitis por CMV puede evolucionar hacia la amaurosis y *no tiene un tratamiento eficaz*; si bien en la actualidad se están ensayando agentes tales como el 9-(1,3 dihidroxil-2 propoximetil)guanina (DPHG), con resultados esperanzadores ya que parecen actuar inhibiendo la replicación vírica (2, 5).

Otra patología causada por el CMV que merece la pena destacar, ya que requiere un diagnóstico clínico y una terapéutica sustitutiva eficaz, es la *adrenatitis*.

##### B. *Virus de Epstein Barr*

La infección produce síntomas clínicos de *neumonitis intersticial linfoide* y probablemente leucoplasia oral (1). También se le ha involucrado en la patogenia de procesos linfoproliferativos de células B (linfoma de Burkitt), de alta incidencia en estos pacientes. Si esto fuera exacto, la terapia antiviral podría convertirse en un componente fundamental del tratamiento de tales linfomas.

##### C. *Herpes simple y herpes zoster*

El herpes simple produce una *infección cutánea* localizada en región genital o perianal, pero a diferencia de los pacientes inmunocompetentes es extensa, de 10 o más centímetros de diámetro, recurrente y severa. El herpes zoster produce infección local o diseminada, en ocasiones precediendo en semanas o meses al síndrome (1, 3, 5). Tanto el aciclovir como la vidaravina intravenosos han resultado eficaces como *tratamiento* en la diseminación en los pacientes con compromiso inmunológico, si bien la recurrencia es la norma. Para la *profilaxis* del herpes mucocutáneo son

útiles el aciclovir, oral o intravenoso, porque reduce el índice de recurrencias, si bien la suspensión de la medicación conlleva a nuevas recidivas (4, 6).

#### D. *Papovavirus*

Es el agente de la *leucoencefalopatía multifocal progresiva*. Esta enfermedad desmielinizante está originada por una infección oportunista causada por el papovavirus humano (virus J5). La sintomatología es progresiva, del tipo «virus lento». La biopsia cerebral es necesaria para la confirmación del diagnóstico. *No hay ningún tratamiento específico* (7).

#### E. *Adenovirus*

Ha sido aislado en heces y orina de pacientes con SIDA, y personas de alto riesgo con linfadenopatía, y más frecuentemente en estudios necrópsicos. El diagnóstico de enfermedad diseminada requiere aislamiento del virus y evidencia histopatológica de invasión. *No existe tratamiento* (5).

### INFECCIONES POR HONGOS

#### 2.A. *Cándida albicans*

Al contrario que en los individuos inmunocompetentes, las infecciones por cán-

TABLA I. AGENTES OPORTUNISTAS EN EL SIDA: VIRUS Y BACTERIAS

AGENTE	CUADRO CLÍNICO	TRATAMIENTO
Citomegalovirus	Diseminación Cotiorretinitis Adrenalitis	DPHG Sustitutivo hormonal
V. E. Barr	Neumonitis intersticial linfoide Leucoplasia oral L. Burkitt?	
H. simple H. zoster	I. Cutánea extensa I. Diseminada	Aciclovir o Vidaravina
Papovavirus	Leucoencefalopatía multifocal progresiva	
Adenovirus	E. Diseminada	
Legionella	Neumonía sinusitis	Amoxicilina o eritromicina
Salmonella	Gastroenteritis	Ampicilina
Nocardia	Diseminación Neumonía Meningoencefalitis	Sulfadiazina o TSX
M. Avium	Similo-Whipple Diseminación	5 Tuberculostáticos
M. Tuberculosis	Diseminación	3 Tuberculostáticos

\* TSX: Trimetoprim-sulfametoxazol

dida no son autolimitadas y leves, sino que dan lugar a *candidiasis oral recidivante*, y a candidiasis del aparato digestivo de tipo invasivo como *esofagitis*, caracterizada por ser muy persistente, pero al contrario que en los pacientes bajo quimioterapia citotóxica, no suele diseminarse. Debido a que tanto el virus del herpes simple como el CMV pueden causar esofagitis, es necesaria la biopsia para asegurar el diagnóstico (2). El *tratamiento* de la candidiasis esofágica consiste en dosis altas de nistatina oral o ketoconazol, sin embargo la recurrencia al suspender el tratamiento es tan frecuente que obliga, en ocasiones, a mantener la medicación antimicótica de forma indefinida (2, 5).

#### B. *Cryptococcus neoformans*

Esta levadura produce en los pacientes con SIDA, neumonías, meningitis o infección generalizada (1, 3). El *tratamiento* de elección en la infección respiratoria es la anfotericina B intravenosa, y en la infección del SNC se debe asociar flucitosina, a menudo con una limitación en su uso debido a la leucopenia que presentan estos pacientes (4). Los enfermos de SIDA presentan niveles séricos y de líquido cefalorraquídeo astronómicamente altos, los cuales pueden ser disminuidos, pero no erradicados con la terapia (2, 5).

#### C. *Aspergillus*

Aunque de forma esporádica, se han presentado casos de *aspergillosis pulmonar invasiva*. Este hongo produce necrosis y hemorragia del parénquima pulmonar. Puede diseminarse por vía hematogena pero los hemocultivos son siempre negativos (8). Sólo el 50 % de los pacientes muestran títulos elevados de anticuerpos, lo que dificulta sobremanera el diagnóstico, que precisará el cultivo del líquido procedente de lavado broncoalveolar; y la biopsia debe ser considerada para descartar

enfermedad invasiva (5). El único *tratamiento* es la anfotericina B (4).

#### 2.D. *Histoplasma capsulatum*

Este agente produce *infección diseminada* oportunista en áreas endémicas como New York. La sintomatología es inespecífica, como fiebre y hepatoesplenomegalia (5). El diagnóstico precisa documentación con extensión y cultivo de sangre periférica y médula ósea. El *tratamiento* se realiza con anfotericina B, y la profilaxis con la administración prolongada de ketoconazol (4, 5).

### INFECCION POR PROTOZOOS

#### A. *Pneumocystis carinii*

La *neumonía* por *neumocystis carinii* es la infección más importante, por su frecuencia y gravedad, en los enfermos afectados de SIDA. La mitad de los casos de SIDA tienen esta forma de presentación. Tiene una mortalidad del 30 %. Suele cursar de forma insidiosa y subaguda. La auscultación cardiopulmonar y la gasometría pueden ser normales, a pesar de tener una capacidad de difusión alterada en las pruebas de función pulmonar (2). La radiología muestra un patrón de *neumonía* intersticial, aunque en el 10 % de los casos no hay manifestaciones radiológicas, y el diagnóstico definitivo requerirá observación del parásito en secreciones bronquiales obtenidas mediante lavado broncoalveolar, o en biopsia transbronquial (1, 3). Otra patología frecuente producida por el parásito es la *coriorretinitis*.

El *tratamiento* de elección es el trimetoprim-sulfametoxazol (TSX), eficaz en el 70 % de los pacientes, si bien las recidivas, y la aparición de efectos secundarios (trombopenia, leucopenia, exantema y

TABLA II. HONGOS, PROTOZOOS Y HELMINTOS  
AGENTES OPORTUNISTAS EN EL SIDA: HONGOS, PROTOZOOS Y HELMINTOS

AGENTE	CUADRO CLÍNICO	TRATAMIENTO
C. Albicans	Estomatitis, Esofagitis	Nistatina o Ketoconazol
Cryptococcus	Diseminación	Anfotericina B
Aspergillus	Necrosis pulmonar	Anfotericina B
Histoplasma	Diseminación	Anfotericina B
P. Carinii	Neumonía	TSX o Pentamidina
Toxoplasma	Coriorretinitis, Meningoencefalitis	Sulfadiazina y Pirimetamina
Cryptosporidium	Diarrea crónica	Espiramicina
Isospora Belli	Diarrea recurrente	TSX
Leishmania D.	Leishmaniosis	Estiboglucamato
Estrongiloides	P. Extraintestinal	Tiabendazol
Giardia L.	Giardiasis intestinal	Metronidazol

\* TSX: Trimetoprim-sulfametoxazol

fiebre) que en algunas series alcanza hasta el 60 %, obliga a menudo a suprimir el fármaco, y cambiarlo por pentamidina a una dosis de 4 mg/kg/día, que es también tóxico ya que puede producir hipotiroidismo, dolor y absceso locales, daño hepático y renal, e hipoglucemia (4, 8). La duración del tratamiento debe ser al menos de 3 semanas. El fallo en la terapia debe sugerir otra infección pulmonar asociada a el P. carinii, habitualmente por CMV (5).

La profilaxis se realizará en pacientes con SIDA o pre-SIDA con TSX. Se ha usado también la pirimetamina-sulfadoxina como alternativa, sin embargo se deshechó ya que puede producir reacciones cutáneas graves e incluso mortales de tipo «Steven-Johnson» (2, 4). Una novedad, la utilización de la pentamidina por vía inhalatoria, parece prometedora ya que retrasa y disminuye el número de recidivas (9).

#### B. *Toxoplasma gondii*

Es otro agente oportunista de gran trascendencia en el SIDA, ya que es el que

con mayor frecuencia produce infecciones en el SNC. La enfermedad cerebral cursa con síntomas de meningoencefalitis. La TAC cerebral muestra imágenes sugestivas en anillo, pero el diagnóstico definitivo viene dado por la biopsia, ya que la serología frente a toxoplasma es poco demostrativa dada la situación de inmunodeficiencia (4). También puede originar otros tipos de patología como coriorretinitis, miocarditis y neumonitis. En los pacientes con SIDA, además corren el riesgo de diseminar la infección, pudiendo incluso ser mortal.

El tratamiento se realiza con sulfadiazina asociada a pirimetamina durante cuatro meses. El ácido fólico se añade para evitar la toxicidad hematológica. Desgraciadamente la tendencia de los enfermos de SIDA a desarrollar reacciones alérgicas al TSX, impide el uso subsiguiente de sulfonamidas (2). La espiramicina ha sido usada en Europa, y constituye el tratamiento de elección en las mujeres embarazadas por no ser teratógena (4, 10).

### C. *Cryptosporidium muris*

Este protozoo en individuos inmuno-competentes, incluidos los niños, provoca una enfermedad diarreica que cede espontáneamente unos días. Sin embargo, en los pacientes con compromiso inmunológico, cursa con un *cuadro gastroenterítico* grave y prolongado, coleriforme, con grandes pérdidas hidroelectrolíticas. El diagnóstico se lleva a cabo mediante tinción para demostrar la presencia del microorganismo ácido-alcohol resistente en las heces. Este protozoo, que hasta entonces había tenido escasa importancia en patología humana, ha visto incrementado su interés desde que se ha demostrado su frecuente actuación como agente oportunista en el SIDA, encontrándose habitualmente en las biopsias intestinales y en estudios necróp-sicos (4, 10).

Tanto el *tratamiento* específico, la espiramicina como otros agentes utilizados, se han mostrado poco efectivos (4, 5, 11, 12). En los niños es de vital importancia el tratamiento de sostén mediante alimentación parenteral, que aunque representa un riesgo más de infección, consigue mejorar el estado nutricional y la calidad de vida del niño (10).

### D. *Isospora belli*

Se ha visto especialmente involucrada como agente oportunista en el grupo de riesgo de homosexuales. La infección cursa con *síndrome febril y malabsorción* (1, 13). El tratamiento de elección es el TSX (4). En los pacientes con hipersensibilidad se utilizará la furazolidona o la nitrofurantóina (2).

### E. *Leishmania donovani*

La *leishmaniosis visceral* es típica de los países mediterráneos. Se ha referido en drogadictos por vía parenteral y con infección por HIV en todos los estadios (porta-

dor, CRS y SIDA florido). En todos ellos la parasitosis cursó con alto índice de recividas a pesar de un *tratamiento* correcto, estiboglucamato de sodio (1, 4).

## INFECCIONES POR MICOBACTERIAS

### 4.A. *M. Avium y kansaii*

La incidencia de infección por *M. Avium* intracelular es mayor en EE.UU. que en Europa (1). Suelen cursar de forma *asintomática* o con *sintomatología digestiva y fiebre*. Los hallazgos clínicos e histopatológicos son los característicos de la enfermedad de Whipple. La tinción ácido-alcohol resistente en las heces revela gran cantidad de bacilos.

Invariablemente se presentan resistencias a los agentes quimioterápicos antituberculostáticos convencionales. Los regímenes de *tratamiento* incluyen dos agentes experimentales, ansamicina y la clofazimina, en combinación con otros dos o tres agentes antituberculostáticos (2).

### B. *M. Tuberculosis*

Este bacilo aunque no es considerado habitualmente como germen oportunista, se ha relacionado estrechamente con el SIDA en nuestro medio, hasta tal punto que la presencia de enfermedad tuberculosa diseminada en un paciente HIV positivo es altamente sospechosa de SIDA. La incidencia de tuberculosis en España en enfermos de SIDA o con CRS es del 50-70 %, en forma de tuberculosis ganglionar, diseminada o meningitis. Radiológicamente se observan infiltrados pulmonares bilaterales difusos, sin cavitaciones, siendo frecuentes las grandes adenopatías mediastínicas (1). En algunos casos la tuberculosis ha sido la primera infección oportunista, estableciéndose posteriormente el diagnóstico de SIDA al contraer una segunda infección por CMV o *N. carinii* (5).

Es dudoso si en nuestro medio, en el que la tuberculosis es endémica, se debe recomendar la profilaxis con isoniazida en estos pacientes. La recomendación es clara en aquellos con PPD positiva, en especial si su edad es menor de 30 años, o si tienen lesiones radiológicas sugerentes de infección fímica antigua y nunca recibieron tratamiento o este fue incompleto (8). Ante los casos de tuberculosis activa debe realizarse la pauta habitual con las tres drogas tuberculostáticas, generalmente con respuesta favorable.

#### INFECCIONES POR OTRAS BACTERIAS

En la edad infantil se ha visto, en comparación con los pacientes adultos, un mayor número de casos complicados con sepsis bacterianas. Merece destacar en primer lugar la producida por el género *salmonella*, se han descrito principalmente por tipos no-typhi, tales como la *S. typhimurium*, que a partir de una infección localizada en tubo digestivo se disemina sistémicamente, y constituye una importante causa de muerte en los niños con SIDA (10, 14, 15). La respuesta a la amoxicilina y a la ampilicina es positiva, pero las recidivas son tan frecuentes que a veces obligan a mantener el tratamiento durante meses o incluso de forma indefinida (2, 5).

La *nocardia* y la *legionella* son, como en otros pacientes inmunodeprimidos, agentes etiológicos comunes de neumonías que cursan de forma tórpida. El tratamiento de elección la nocardia es la sulfadiazina o el TSX durante tres meses. La infección por legionella en los pacientes con SIDA produce en ocasiones manifestaciones clínicas inusuales tales como sunisitis (5). La terapia específica se hace con eritromicina (4, 8).

Es posible que este tipo de cuadros se vean facilitados por la aplicación de tratamientos antibióticos de amplio espectro, tan profusamente usados en estos pacientes, por esta razón es recomendable emplear para cada infección oportunista el antibiótico más específico posible.

#### INFESTACIÓN POR HELMINTOS

Se han descrito las infestaciones por *strongiloides* con afectación extraintestinal, y la *giardiasis*. Las larvas de *strongiloides stercoralis* deben buscarse en heces y jugo duodenal de todos los pacientes con depresión de la inmunidad celular y que en alguna época de su vida hayan viajado a un área endémica. El tratamiento de elección es el tiabendazol; el de la giardiasis el metronidazol (4).

#### BIBLIOGRAFIA

1. DELGADO, A.: *Manual SIDA*. Ed. Idepsa. Madrid, 1988.
2. SOAVE, R.: *El huésped inmunocomprometido*. Parte II. En *Un planteamiento práctico de las enfermedades infecciosas*. Ed. R. E. Reese, G. Douglas, San Juan de Dios. Madrid, 1986, pp. 573-92.
3. DELGADO, A.; ARISTEGUI, S.; SANTOLAYA, J. M.: y col.: *Sida en el niño*. *Medicine*, 1987, 4: 44-58.
4. PETER, G.; GIEBNIK, G. S.; HALL, C.; PLOTKIN, S. A.: *Reed Book. Enfermedades infecciosas en pediatría*. 2.ª Edición. Edit. Panamericana. Buenos Aires, 1988.
5. ARMSTRONG, D.; GOLD, J. W. M.; DRYJANSKI, J.: *et al. Treatment of infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome*. *Ann inter med.*, 1985, 103: 738-43.
6. FURIO, M. M.; WORDELL, C. J.: *Treatment of infections complications of acquired immunode-*

- ficiency syndrome*. Clin. Pharm., 1985, 4: 539-54.
7. PALENCIA LUANCES, R.: *Leucoencefalopatía multifocal progresiva*. En *Infecciones del sistema nervioso en la infancia*. Universidad de Valladolid. Valladolid, 1986, pp. 113-17.
  8. GATELL, J. R.: *Infiltrados pulmonares en pacientes inmunodeprimidos*. En *Neumología básica*. A. Agustí Vidal Ed. Idepsa, 1986, pp. 231-42.
  9. GOLDEN, J. A.; HOLLANDER, H.; CHERNOFF, D. *et al.*: *Prevención de la neumonía por pneumocystis carinii mediante inhalación de pentamidina*. Lancet (Ed. Española), 1989, 15: 2.
  10. VERDAGUER PUIGUENDRELO, J.; URIZ URZAINQUI, S.; COPPULO ROVIRA, M. E. y col.: *Síndrome de inmunodeficiencia adquirida en la infancia. A propósito de un caso: Manejo, complicaciones y hallazgos necrópsicos*. An. Esp. Pediatr. 1988, 28: 349-52.
  11. PORTNOY, D.; WHITSIDE, M. E.; BUCKEY III, E. *et al.*: *Treatment of intestinal cryptosporidiosis with spiramycin*. Ann. Inter. Med., 1984, 101: 202-4.
  12. PORTUS, M.: *Criptosporidiasis*. Medicine, 1986, 72: 62-7.
  13. SEGURA BENEDICTO, A. y NÁJERA MORRENDO, R.: *Síndrome de inmunodeficiencia adquirida*. Medicine, 1986, 4: 51-60.
  14. JACOBS, J. L.; GOLD, J. W.; MURRAY, H. W. *et al.*: *Salmonella infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome*. Ann. Inter. Med., 1985, 102: 186-8.
  15. SMITH, P. D.; MATCHER, A. M.; BOOKMAN, M. A. *et al.*: *Salmonella Typhimurium enteritis and bacteremia in the acquired immunodeficiency syndrome*. Ann Inter. Med., 1985, 102: 207-9.

*Petición de Separatas:*

Dra. M. J. REDONDO  
 Departamento de Pediatría  
 Hospital Clínico Universitario  
 C/ Ramón y Cajal, 7  
 47005 VALLADOLID