

ARTÍCULO ORIGINAL/ARTIGO ORIGINAL

Características clínicas y etiológicas de las diarreas infecciosas en pacientes adultos con VIH o Sida de la sala de infectología del Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid (CHMDAAM) - abril a diciembre del 2007 - Panamá

Clinical characteristics and etiological infectious of diarrheas in adults patients with HIV or Aids in the infectious disease department of Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid, 2007 (April to December), Panama

Boris Castillo Saturno¹
Milton Castillo²
Silvio Vega³

¹Especialista en Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas (CHMDrAAM). Ciudad de Panamá, Panamá.

²Tecnólogo Médico, Postgrado en Medicina del Trópico (CHMDrAAM). Ciudad de Panamá, Panamá.

³Médico Microbiólogo (CHMDrAAM). Ciudad de Panamá, Panamá.

Rev Panam Infectol 2009;11(3):18-22.

Conflicto de intereses: ninguno

Recibido en 12/9/2008.

Aceptado para publicación en 24/4/2009.

Resumen

Antecedentes: Uno de los padecimientos más comunes en los pacientes con SIDA es la diarrea. Se le considera un indicador clínico de progresión de la inmunodeficiencia y un marcador independiente de mal pronóstico. El 10% de las admisiones a nuestra sala de Infectología son por diarrea crónica. En este artículo se presenta un estudio descriptivo correlacional a través de una serie de 50 pacientes. **Métodos:** Se recopilaron las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con VIH o SIDA y diarrea de más de 3 días. Se examinaron las muestras de heces para parásitos utilizando primero técnica de concentración, luego tinción de Kinyoun y de Inmunofluorescencia directa para la detección de *Giardia* y *Cryptosporidium*. La toxina de *Clostridium difficile* y el coprocultivo (para *Salmonella* y *Shigella*) sólo para los pacientes con sospecha de colitis pseudomembranosa o de causa bacteriana respectivamente. **Resultados:** Se encontró un agente patógeno en el 58% de pacientes. *Cryptosporidium* spp. fue el patógeno más común (20%), seguido por *Cyclospora* (12%). También encontramos *Strongyloides* y *Giardia* en un 8% cada uno. La mediana de CD4 era de 82 células/mL y la duración promedio de la diarrea fue de 41 días. Al llegar al cuarto de urgencia, 24% de los pacientes ya presentaba insuficiencia renal y el 20%, hipopotasemia. **Conclusión:** *Cryptosporidium* spp. es la causa más común de diarrea en pacientes con VIH y se asocia con inmunosupresión grave.

Palabras clave: Diarrea, Sida, *Cryptosporidium*.

Abstract

Background: One of the most common complaints in patients

with AIDS is diarrhea. It has been a clinical indicator of progression of immunodeficiency and independent marker of poor prognosis. 10% of the admission in our hospital are from cronic diarrhea. In this paper we present a descriptive correlational study through a series of 50 patients with Aids and persistent diarrhea. **Methods:** Clinical features and laboratory data were collected. Stool samples were examined for parasites using first fecal parasite concentrator. After that we use Kinyoun Stain and Direct Immunofluorescent detection procedure for *Cryptosporidium* and *Giardia*. The *Clostridium difficile* toxin A test and the coprocultive only for patients than we thought in Pseudomembranous Colitis and bacterial causes. **Results:** A pathogen was found in 58% patient. *Cryptosporidium spp.* was the most common pathogen (20%) straight by *Cyclospora* (12%). We find *Strongyloides* and *Giardia* in 8% each one. The median CD4 was 82 células/mL and the duration of the diarrhea was 41 days. 24% of the patients had renal insuficiencia and 20% had hipokalemia at the moment they present at the emergency room. **Conclusion.** *Cryptosporidium spp.* is the most common cause of diarrhea in patients with HIV and is associated with severe inmunosupresion.

Key words: Diarrhea, Aids, *Cryptosporidium*.

Introducción

Uno de los padecimientos más frecuentes en los pacientes con SIDA es la diarrea,⁽¹⁾ su ocurrencia es variable, pero se presenta hasta en un 90% de los pacientes en países subdesarrollados.⁽²⁾ Hoy día se le considera un indicador clínico de inmunodeficiencia junto con la pérdida de peso y la candidiasis oral.⁽¹⁾ También se le considera un marcador independiente de mal pronóstico ya que tiene un efecto profundo en la morbimortalidad⁽³⁾ de estos pacientes.

En la mayoría de los casos se trata de diarreas crónica, refractarias al tratamiento que conllevan a deshidratación, trastornos electrolíticos, malabsorción y desnutrición.

El 10% de las admisiones a la Sala de Infectología de nuestro hospital son por diarreas crónicas.

Existen múltiples causas documentadas de esta patología. Las hay no infecciosas (asociadas a antibióticos, terapia antiretroviral (TARV), malabsorción, malignidad gastrointestinal entre otras) e infecciosas.^(1,3) Hasta en un 30-60% de los casos no se puede identificar un patógeno,^(2,3) ya sean bacterias, virus, hongos o parásitos. Generalmente cuando la cuenta de CD4 disminuye de 200 células/mL aparecen los patógenos propios del SIDA como *Cryptosporidium*, *Isospora*, entre otros. Es conocido también que el propio VIH es causante de la denominada "enteropatía por SIDA" que se caracteriza por atrofia de las vellosidades e hiperplasia de las criptas.⁽¹⁾

Es de gran importancia la determinación etiológica de las diarreas en el paciente con VIH, para poder establecer estrategias de abordaje y manejo adecuado de los mismos. En nuestro país desconocemos con exactitud la magnitud del problema y adolecemos de una base de datos que nos indique los agentes que producen este padecimiento.

En este estudio prospectivo, analítico, descriptivo correlacional basado en una serie de pacientes, realizamos pruebas consecutivas en heces de pacientes con enfermedad diarreica asociada al VIH, mediante varios procedimientos coproparasitológicos y microbiológicos con el objetivo de identificar los principales agentes responsables de la diarrea en nuestro medio y correlacionarlos con el nivel de CD4.

Materiales e métodos

Para este estudio fueron enrolados los pacientes adultos que ingresaron a la Sala de Infectología de nuestro hospital con diagnóstico de infección por VIH o SIDA y que presentaban diarrea de más de 3 días de duración o, que durante su estancia en el nosocomio presentaron dicha enfermedad.

Una hoja protocolar fue diseñada para coleccionar la data clínica y de laboratorio (electrolitos y pruebas de función renal) del paciente, así como una breve historia de la enfermedad diarreica, el tratamiento con antirretrovirales, y el uso previo de antibióticos o profilaxis con Trimetoprim con Sulfametoxazol.

- Se recogieron tres muestras de heces diarreicas por paciente en diferentes tomas. Posterior a rotularse adecuadamente se envió 2 de las muestras al laboratorio de microbiología con indicaciones precisas para la búsqueda de microorganismos (a éstas muestras no se les realizó la técnica de concentración). Se les realizó coprocultivo para bacterias enteropatógenas como *Salmonella* y *Shigella* sólo en los que se sospechaba causa bacteriana (pacientes con fiebre, leucocitosis o azul de metileno positivo), y también se les pidió la prueba de MicroElisa para toxina A y B de *Clostridium difficile* sólo para pacientes con sospecha de diarrea asociada a antibióticos o de colitis pseudomembranosa.⁽⁴⁾

- La otra muestra se preservaba con formaldehído para su uso posterior y para las cuales se le realizó a todos las siguientes técnicas y tinciones:

- Técnica de concentración con formol acetato de etilo y Triton (FPC de Evergreen Scientific) realizadas a todos los pacientes. La metodología es una modificación del método de Ritchie con formalina con la diferencia que éste es un sistema cerrado. Dicha técnica no se realiza de rutina en el laboratorio de Parasitología de nuestro hospital, al cual también se le enviaron muestras para su posterior comparación.

- Tinción con Solución de Kinyoun (BKK-F) y de

Gabet (BKG-F) de Biomeriux para coccidios intestinales utilizando el método de Tan-Thiam-Hok.

- Inmunofluorescencia directa usando anticuerpos monoclonales dirigidos contra los antígenos de la pared celular de los ooquistes de *Cryptosporidium* y de los quistes de *Giardia*. (MeriF luor de Meridian Bioscience Inc).

Para los análisis estadísticos se usó el programa EPIINFO y EPIDAT. Usaremos una p menor de 0.05 como significativa y el coeficiente Kappa con el fin de determinar hasta que punto la concordancia observada es superior a la que es esperable a la obtenida por puro azar, entendiéndose como mayor a 0.6 un buen coeficiente.

Aspectos éticos

Este estudio fue aprobado por el Comité de Bioética, Comité Científico y la Subdirección de docencia del Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid.

Además todos los pacientes recibieron y firmaron una hoja de consentimiento informado antes de recolectar las muestras.

Resultados

En un periodo de 9 meses, comprendidos entre Abril y Diciembre del 2007, examinamos 50 pacientes con edad promedio de 42.5 años de los cuales 44 (88 %) fueron masculinos y 6 (12%) fueron femeninos.

Se pudo evidenciar microorganismo en 29 pacientes (58%) cuya distribución se detalla en la tabla 1, donde además anotamos el nivel de CD4 en el momento y la duración de la diarrea.

Tabla 1. Etiologías de las diarreas infecciosas en pacientes con Sida según conteo de CD4 y duración

Microorganismo	%	Número de pacientes	Conteo de CD4+ (células/ μ L)	Tiempo de duración (días)
<i>Cryptosporidium</i>	20	10	37	34
<i>Cyclospora</i>	12	6	110	74
<i>Giardia</i>	8	4	78	37
<i>Strongyloides</i>	8	4	36	35
<i>Entamoeba sp</i>	6	3	171	60
<i>Endolimax nana</i>	4	2	62	7
PROMEDIO	58	29	82	41

- La presencia de Amebas y de *Giardia* solo se evidenció con la técnica de concentración con acetato de etilo (Ver tabla 2) y no así en el laboratorio de nuestro hospital en la cual no se realiza dicha técnica.
- 2 pacientes tenían más de un microorganismos.

A un 30% de los pacientes estudiados, en quienes se sospechaba la posibilidad de infección por *C. difficile*, se les realizó la prueba de la toxina A y B para *C. difficile*, encontrándose todos negativos.

Tabla 2. Correlación entre la técnica de concentración vs la no utilización de dicha técnica para la detección de microorganismos (*Ameba, Giardia y Strongyloides*)

	CON TÉCNICA DE CONCENTRACIÓN	SIN CONCENTRACIÓN
SE OBSERVÓ MICROORGANISMOS	12	4
NO SE OBSERVÓ	1	9
TOTAL	13	13

$p = 0.0013$ Kappa = 0.61 EE = 0.15 IC 95%

Un 44% de los pacientes tenían características sugerentes de causa bacteriana y por tanto se les realizó coprocultivos con interés en enteropatógenos comunes. Solo en uno de ellos resultó en un sobrecrecimiento de *Candida albicans*, el resto fueron negativos.

A través de los exámenes de laboratorio pudimos constatar que un 24% de los pacientes ingresaron con insuficiencia renal (promedio de creatinina = 2.7) y un 20% con hipokalemia (promedio de K = 2.6). No hubo correlación de las mismas con las diferentes etiologías, además, ambos hallazgos se pueden explicar por la propia diarrea.

En todos los pacientes en que la inmunofluorescencia salió positiva para *Cryptosporidium spp.* (fig. 1) la tinción de Kinyoun salió positivo (ver tabla 3 y fig. 2). Solo hubo un paciente con Kinyoun positivo en el cual no se pudo demostrar positiva la inmunofluorescencia, considerándolo como un caso de falso positivo.

La mayoría de los pacientes no estaban tomando profilaxis con Trimetoprim con Sulfametoxazol (TMP-SMX) ni terapia antiretroviral (TARV) ya que muchos eran pacientes nuevos o que habían dejado la triple terapia.

Con relación a las características clínicas de las heces y las manifestaciones o síntomas gastrointestina-

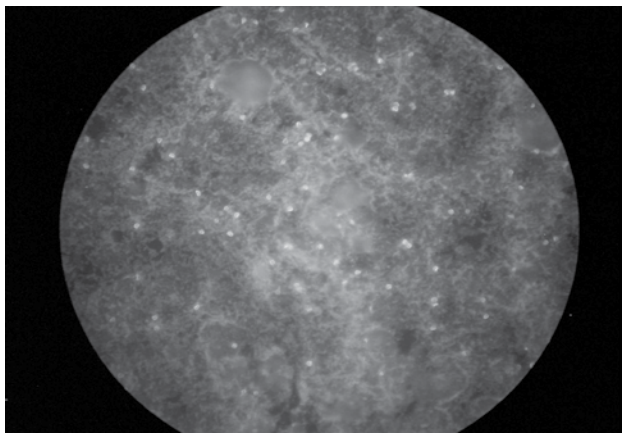
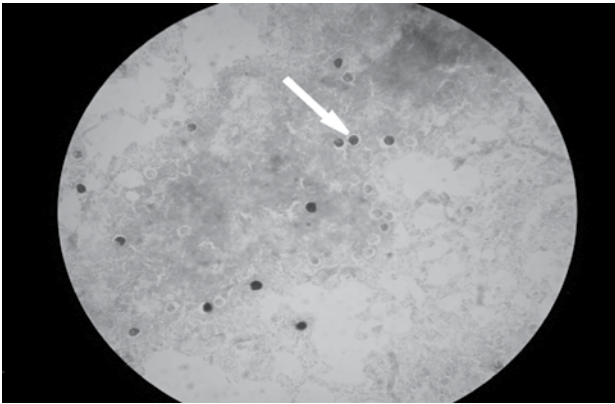
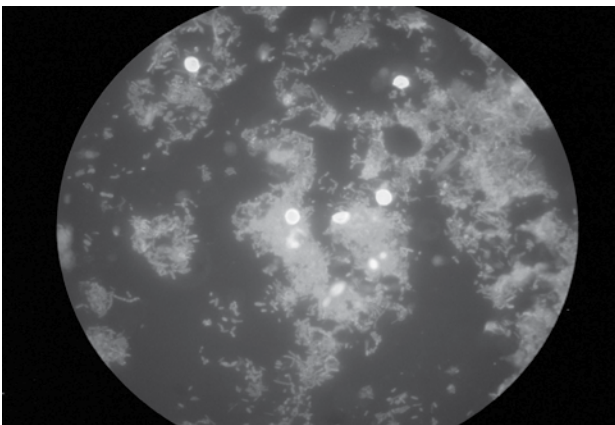


Figura 1. Inmunofluorescencia directa: micrografía con ooquistes (en verde) de *Cryptosporidium parvum*.

Tabla 3. Correlación entre la inmunofluorescencia y la tinción de Kinyoun para la detección de *Cryptosporidium* spp

	INMUNOFLUORESCENCIA+	INMUNOFLUORESCENCIA-
KINYOUN +	9	1
KINYOUN -	0	40
TOTAL	9	41

$p = 0.000$ Kappa = 0.9351 EE = 0.0641 IC 95%

**Figura 2. Tinción de Kinyoun: micrografía con ooquistes de *Cryptosporidium* spp. (en flecha)****Figura 3. Inmunofluorescencia directa: micrografía con ooquistes de *Giardia* (note el mayor tamaño en comparación con el *Cryptosporidium* spp).**

les asociados de los pacientes, no hubo características específicas entre las distintas etiologías para poder diferenciarlas entre sí.

Discusión

A pesar de ser uno de los padecimientos más antiguos de la humanidad y que ha causado grandes epidemias en el mundo, la diarrea sigue siendo un severo problema, sobre todo en los países subdesarrollados y

peor cuando se asocia a condiciones especiales como el síndrome de inmunodeficiencia adquirido.⁽⁵⁻⁸⁾

En este estudio encontramos que en los pacientes en que se pudo demostrar una etiología infecciosa, la principal causa de diarrea en el paciente con SIDA es *Cryptosporidium* spp. (tabla 1), hallazgo también documentado por numerosos autores^(1,9) y asociado a la disminución de las células CD4+.⁽⁶⁻⁹⁾ La causa de este fenómeno puede explicarse por el bajo inóculo requerido para el establecimiento y desarrollo de la infección.

Cryptosporidium invade fácilmente los enterocitos produciendo grados variables de lesiones que clínicamente pueden diferenciarse en cuatro estadios: la diarrea crónica (más de dos meses) la diarrea transitoria (menos de dos meses) la diarrea fulminante (más de dos litros de heces por día) y el cuadro asintomático, donde el hallazgo del parásito es casual.^(1,9)

Según la literatura se puede identificar un patógeno hasta en un 50-80% de los casos, esto con las técnicas más avanzadas y sensibles. Muchos de los pacientes en que no se demostró patógenos pudieran ser secundarios a l propio VIH (enteropatía asociada) la cual es un diagnóstico de exclusión.^(1,7,8)

De nuestros pacientes con exámenes negativos, 43% presentaban Tuberculosis pulmonar y/o extrapulmonar, que es el diagnóstico más frecuente en nuestra sala seguido de histoplasmosis diseminada y, recordemos que uno de los síntomas más comunes en estos últimos es la diarrea (presente en un 50 % de los casos).⁽¹⁰⁾

Desconocemos la causa del porque no se demostró toxina de *Clostridium difficile* quizá porque muchos de los pacientes no estaban expuestos al uso prolongado de antibióticos. El uso intermitente de los mismos también puede explicar el porque de los coprocultivos negativos.

El que no se haya evidenciado la presencia de amebas o de *Giardia* en nuestro laboratorio pudiera estar relacionado a la no realización previa de la técnica de concentración que se sabe aumenta la sensibilidad para detectar microorganismos o a la experiencia del técnico para la visualización de las mismas.

La mayoría de los pacientes no estaba tomando profilaxis con TMP-SMX y no habían iniciado la TARV, por lo tanto no se pudo realizar una buena correlación entre la diarrea y los medicamentos de la TARV o al uso de TMP-SMX.

En un 4% de los casos se encontró *Endolimax nana* la cual no se considera patógena y por tanto no amerita tratamiento. Sin embargo en pacientes inmunosuprimidos si se asocia con problemas gastrointestinales como diarrea.

Conclusiones

1. En los pacientes que se pudo demostrar una etiología infecciosa, *Cryptosporidium* spp es la causa más frecuente de diarrea en pacientes con SIDA y se asocia con los niveles más bajos de CD4 (< 100 células/mL).

2. Existe una buena correlación entre la tinción de Kinyoun y la inmunofluorescencia directa.

3. Sólo con la técnica de concentración se detectó la presencia de amebas y *Giardia*, por lo cual debiera implementarse en nuestro laboratorio para la detección de éstos microorganismos.

Agradecimientos

A todo el personal que labora en la Sala de Infectología quien colaboró para la toma de las muestras y a todos los pacientes que ingresaron a este estudio.

Financiamiento

Por los autores.

Referências

1. Senya C, Harwell J. Etiology of chronic diarrhea in antiretroviral-naïve patients with HIV infection admitted to Norodom Sihanouk Hospital, Phnom Penh, Cambodia. Clin Infect Dis 2006;43:925-932.
2. Sanchez T, Brooks J. Bacterial diarrhea in persons with HIV infection, United States, 1992-2002. Clin Infect Dis 2005;41:1621-1627.

3. Thielman N, Guerrant R. Acute infectious diarrhea. NEJM 2004;350: 38-47.
4. Valdez LM. Manifestaciones gastrointestinales en pacientes con el Síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Rev Gastroenterol de Peru. 1997;17:suppl 1:14-7.
5. Leav B, Mackay M. *Cryptosporidium* species: New insights and old challenges. Clin Infect Dis 2003;36:903-908.
6. Weber R, Ledergerver B, Zbinden R et al. Enteric infections and diarrhea in human immunodeficiency virus – infected persons. Arch Intern Med 1999;159:1473-1480.
7. Kartalija M, Sande M. Diarrhea and Aids in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 1999;28:701-705.
8. Mandell, Douglas and Bennetts. Principles and practice of infectious disease. Sixth edition. Elsevier. Churchill, Livingstone 2004.
9. Gutierrez ME, Canton A, Sosa N, Puga E. Disseminated histoplasmosis in patients with Aids in Panama: a review of 104 cases. Clin Infect Dis 2005;40:1199-1201.
10. Bowers JM, Dols CL, Barreuther CJ. Diarrhea in HIV infected individuals: Review. AIDS Patient Care STDS 1996;10:25-31.
11. Lew EA, Poles MA, Dieterich DT. Diarrheal diseases associated with HIV infection. Gastrointest Clin North Am 1997;26:259-290.

Correspondencia:

Dr. Boris Castillo Saturno

Panama 0819-04967 El Dorado, Zona 6, Bethania Club X Calle IX C Norte.

Panamá, ciudad de Panamá.

e-mail: boriscastillo04@yahoo.com