

## NO TODO ES INFECCIÓN POR SARS-COV-2

Dra. Anyuli Gracia Gutiérrez<sup>1</sup> / Dra. Leticia Esther Royo Trallero<sup>1</sup> / Dra. Amparo Vicente Altabás<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital General de la Defensa. Zaragoza

<sup>2</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

### RESUMEN

Presentamos el caso de una neumonía adquirida en la comunidad (NAC) secundaria a coinfección por *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella pneumophila* con evolución posterior a neumonía necrotizante, durante la pandemia por infección por el virus SARS CoV-2 causante de la enfermedad COVID-19 (Coronavirus infectious disease-19). La NAC es una causa frecuente de hospitalización en adultos que puede complicarse con el desarrollo de una neumonía necrotizante, la cual presenta una morbilidad y mortalidad nada despreciables. En nuestra práctica clínica habitual, hemos observado que los síndromes respiratorios infecciosos manifestados durante el periodo de pandemia, se han visto infradiagnosticados y desfavorablemente orientados desde el inicio del manejo del paciente por el apogeo de la infección por SARS-CoV-2. Es necesario hacer hincapié en la necesidad de ampliar el diagnóstico diferencial de los diferentes microorganismos potencialmente responsables y no centrarnos únicamente en lo más prevalente del momento actual.

### PALABRA CLAVE

Legionella. Neumococo. Neumonía necrotizante. Pandemia. Infección por SARS-CoV-2

### NOT EVERYTHING IS A SARS-COV-2 INFECTION

### ABSTRACT

We present the case of community-acquired pneumonia (CAP) secondary to coinfection by *Streptococcus pneumoniae* and *Legionella pneumophila* with subsequent evolution to necrotizing pneumonia, during the pandemic due to infection by the SARS CoV-2 virus that causes the COVID-19 disease (Coronavirus infectious disease-19). CAP is a frequent cause of hospitalization in adults that can be complicated by the development of necrotizing pneumonia, which presents a not inconsiderable morbidity and mortality. In our usual clinical practice, we have observed that the infectious respiratory syndromes manifested during the pandemic period have been underdiagnosed and unfavorably oriented from the beginning of patient management due to the peak of the SARS-CoV-2 infection. It is necessary to emphasize the need to expand the differential diagnosis of the different potentially responsible microorganisms and not focus only on the most prevalent of the current moment.

### KEY WORDS

Legionella. Pneumococcus. Necrotizing pneumonia. Pandemic. SARS-CoV-2 infection

## INTRODUCCIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una causa frecuente de hospitalización en adultos, asociando una morbilidad y mortalidad significativas<sup>1</sup>. La mayoría de los casos de NAC bacteriana están originados por un solo patógeno, siendo el *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) su principal responsable<sup>1,2,3</sup>. Alternativamente, *Legionella pneumophila* (*L. pneumophila*) es una causa menos común de NAC, precisando determinados factores de riesgo en el huésped para generar una infección. Aunque se han descrito coinfecciones de varios microorganismos bacterianos y virales, la presencia de *S. pneumoniae* y *L. pneumophila* es rara<sup>1,4</sup>. Una de las complicaciones de la NAC, aunque inusual, es la neumonía necrotizante la cual provoca la destrucción del tejido pulmonar durante el proceso infeccioso asociando posteriormente focos de necrosis en áreas consolidadas<sup>5</sup>.

La infección por SARS-CoV-2, denominada COVID-19 (Coronavirus infectious disease-19), es una enfermedad desconocida a la que nos enfrentamos en España desde el 31 de enero de 2020 (fecha del primer caso diagnosticado en nuestro país), siendo ya 1.893.502 casos confirmados y 50.442 fallecidos (a 29 de diciembre de 2020)<sup>6</sup>. Actualmente, el brote de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) sigue siendo un problema de salud pública mundial. Los pacientes con COVID-19 típicamente se manifiestan con síntomas de fiebre, disnea, tos seca, mialgias y disnea, síntomas inespecíficos y similares a los de otras patologías infecciosas que afectan al aparato respiratorio. En la era de los brotes de enfermedades emergentes, presentar una enfermedad potencialmente mortal distinta a la más prevalente en el momento de la pandemia no se debe pasar por alto<sup>7</sup>.

Tras la declaración por la OMS de situación de pandemia, tenemos la percepción de que la sobrecarga asistencial puede provocar el peligro de que se descuiden el resto de patologías previas, especialmente en lo referente a la solicitud de antígenos en orina ante neumonías así como la ausencia de sospecha de etiología bacteriana inicial y/o coinfección.

Presentamos un caso de una NAC causada por la coinfección inusual entre *S. pneumoniae* y *L. pneumophila* con posterior evolución a neumonía necrotizante en plena crisis sanitaria de infección por SARS-CoV-2.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 91 años de edad, alérgica a Estreptomicina, Penicilinas y Pirazolonas, con antecedentes de cardiopatía isquémica, fibrilación auricular paroxística y neuralgia del trigémino. La paciente fue remitida al servicio de Urgencias desde su residencia por presentar un cuadro catarral de 10 días de evolución, asociando empeoramiento del estado general, astenia intensa, mialgias, fiebre de hasta 38°C, disnea de reposo y desaturación de O<sub>2</sub> (Sat O<sub>2</sub> 77% basal). A su llegada, la paciente se encontraba taquipneica a 28 rpm, febril, taquicárdica y a la auscultación pulmonar destacaban roncus dispersos bilaterales. En Urgencias, se le realizó una analítica en la que destacaba una gasometría arterial, con oxígeno en gafas nasales a 2 lpm, en la que presentaba un pH 7,48; pO<sub>2</sub> 65 mmHg; pCO<sub>2</sub> 38 mmHg; HCO<sub>3</sub> 28,3 mmol/L; Cr 1,1 mg/dL; Na 130 mEq/L; PCR 390,36 mg/L; Leucocitos 13070/mm<sup>3</sup> (N 91,3%; L 1%), INR 14. Además, se realizó el test antigénico para COVID-19 siendo negativo y una radiografía de tórax en la que se objetivaba una condensación en lóbulo superior (LS) y lóbulo medio derecho (LMD) (Fig.1.a). Pendiente del resultado de PCR para COVID-19, dada la evolución de la sintomatología asociada, neumonía adquirida en la comunidad con una valoración CURB65 de 2 e institucionalización, fue ingresada en Medicina Interna.

A las 24 horas de su ingreso se obtuvo el resultado de la PCR para COVID-19 siendo negativa. Se solicitó antigenuria de Neumococo y *Legionella*, siendo ambos positivos, con hemocultivos negativos. En el momento de la valoración, la paciente presentaba muy mal estado general, somnolencia, inestabilidad hemodinámica e insuficiencia respiratoria aguda grave, precisando de altos flujos de oxígeno, con imposibilidad de recoger muestra de esputo para su posterior análisis. Se inició tratamiento con Levofloxacin intravenoso (iv) y Azitromicina oral (vo), cortico-

## Notas Clínicas



Fig. 1. a. Condensación neumónica en lóbulo superior (LS) y lóbulo medio derecho (LMD).

Fig. 1.b. Masa a nivel de lóbulo superior derecho (LSD) que produce abombamiento de la cisura mayor.

terapia y aerosoles inhalados así como también perfusión de diurético por asociar un cuadro compatible con edema de agudo de pulmón. En la analítica solicitada durante su hospitalización, destacaba una ferritina 648,1 ng/mL; PCR 135,5 mg/L; Proteínas totales 5 g/dL; Albúmina 2,2 g/dL; Na 127 mEq/L; Leucocitos 20200/mm<sup>3</sup> (N 18500/mm<sup>3</sup>; L 1000/mm<sup>3</sup>).

Inicialmente, la evolución fue muy tórpida con numerosas complicaciones como anasarca mixta, insuficiencia respiratoria refractaria al tratamiento inicial, INR muy lábil, y respuesta ventricular rápida que precisó de antiarrítmicos iv para su control. Tras ajuste terapéutico, fue mejorando clínicamente de forma progresiva, realizándose una radiografía de tórax de control en la que se observaba una imagen compatible con una masa a nivel de lóbulo superior derecho (LSD) que producía abombamiento de la cisura mayor (Fig. 1.b), motivo por el que se solicitó un TAC torácico ante sospecha de neoplasia subyacente al cuadro inicial. El TAC puso de manifiesto la presencia de una neumonía necrotizante en dicho lóbulo pulmonar (Fig. 2.), iniciando Clindamicina vo en ese momento. Paulatinamente, la respuesta fue favorable pudiendo disminuir los flujos de oxígeno, alcanzando buena función respiratoria hasta la sus-

pensión completa de la oxigenoterapia, tras dos semanas de tratamiento.

A los 6 meses del ingreso y tras haber finalizado la pauta antibiótica en domicilio, fue valorada en consultas externas, encontrándose asintomática con resolución completa de los hallazgos radiológicos correspondientes a la neumonía necrotizante.

### DISCUSIÓN

La neumonía necrotizante es una complicación de la NAC<sup>1</sup>, la cual independientemente del agente causal, se asocia con una importante mortalidad, siendo una de las causas más comunes de hospitalización entre las personas de edad avanzada<sup>2</sup>. La mortalidad descrita oscila desde un 14% en pacientes hospitalizados hasta un 50% en pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI)<sup>3</sup>.

De todos los microorganismos causales de NAC, el neumococo es el patógeno más frecuente<sup>1-3</sup>; mientras que *Legionella* se identifica con poca frecuencia<sup>1</sup>, caracterizándose, no obstante, por desarrollar una neumonía atípica grave, responsable del 2 al 6% de los casos de NAC que requieren hospitalización<sup>3</sup>, con una tasa de mortalidad oscilante entre el 5 y el 25%<sup>1,8</sup>. Aun-

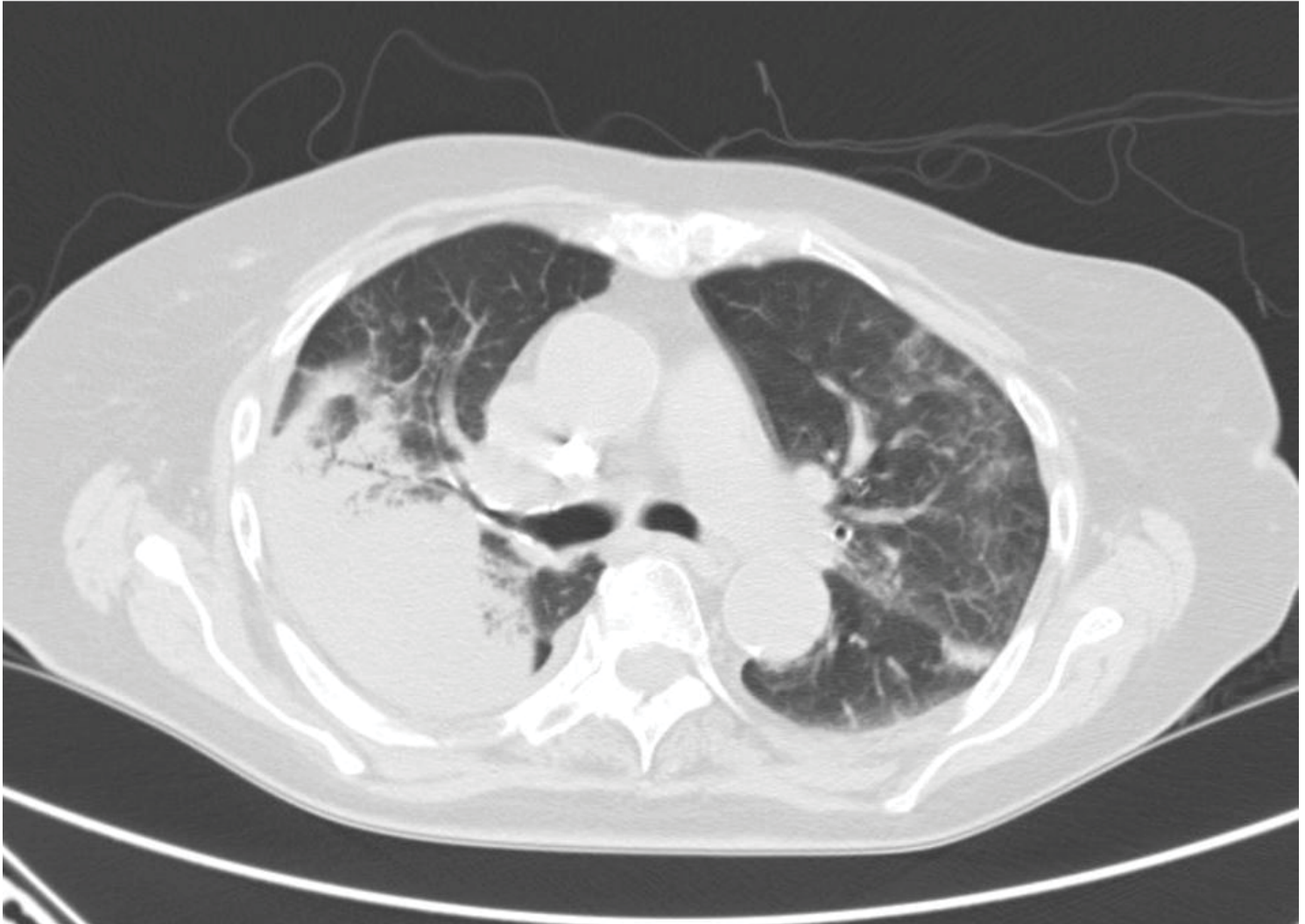


Fig. 2. Neumonía necrotizante en el lóbulo pulmonar superior derecho.

que las coinfecciones por estos dos gérmenes han sido previamente descritas, la presencia de ambos es inusual<sup>1,8-10</sup>. El papel de la coinfección y su influencia en las tasas de complicaciones y mortalidad aún no está claro, aunque estas coinfecciones pueden ser un factor de riesgo para la necesidad de cuidados en UCI, influyendo tanto en la gravedad de la enfermedad como en su mortalidad<sup>9,10</sup>. Para alcanzar el diagnóstico de la coinfección se deben aislar ambos gérmenes en muestras microbiológicas, habiéndose demostrado en diversos estudios la alta especificidad y positividad del valor predictivo de los antígenos urinarios<sup>1,4,8</sup>. Por lo tanto, nuestro caso representa una verdadera coinfección al presentar antigenuria positiva, siendo ambos los responsables de la NAC.

De este modo, la evolución de la neumonía necrotizante (complicación que presentó nuestra paciente) depende también del microorganismo causal, siendo los más frecuentes: *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Streptococcus pyogenes*, *Nocardia*, *Streptococcus pneumoniae* y bacterias Gram negativas (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Legionella*)<sup>5,11</sup>. En diversos estudios se ha observado que la mortalidad era mayor si los agentes causales eran *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*<sup>12</sup>. Aunque el neumococo se ha descrito como agente potencialmente causal, lo es sólo en un pequeño porcentaje de casos. En concreto, el serotipo 3 de *S. pneumoniae*, produce toxinas que conducen a un daño tisular incluso tras su erradicación generando zonas

## Notas Clínicas

de necrosis, tanto en niños como en adultos<sup>2,5,12</sup>. No obstante, el agente etiológico únicamente se identifica en un 51% de los casos sin haber recibido antibioterapia previa<sup>3,5,12</sup>, y en muchos casos la infección es polimicrobiana, con una media de más de tres tipos de bacterias aisladas<sup>3</sup>. A estos datos, deben añadirse factores de riesgo como la aspiración y edad avanzada (factores presentes en nuestro caso) que conllevan un mayor aislamiento de Gramnegativos (BEGN 49%)<sup>3,13,14</sup>.

Otros factores de riesgo de gran relevancia a los ya mencionados son: alcoholismo, diabetes mellitus, tabaquismo, la enfermedad pulmonar crónica, enfermedad hepática, insuficiencia cardíaca congestiva y la enfermedad cerebrovascular, entre otras<sup>5,12</sup>. La aspiración representa un riesgo particularmente alto<sup>5</sup>, a tener en cuenta en todos los pacientes de edad avanzada y con bajo nivel de consciencia, como fue descrito en el momento del ingreso de nuestra paciente, pudiendo ser una opción causal de la neumonía necrotizante que desarrolló a posteriori.

Por otro lado, en todo proceso infeccioso respiratorio es muy importante atender a las manifestaciones clínicas para orientar la probable etiología asociada al cuadro clínico. Los pacientes pueden presentar síntomas leves durante semanas o meses de evolución o manifestarse con insuficiencia respiratoria rápidamente progresiva<sup>5</sup>. La infección por *S. pneumoniae* es más frecuente en pacientes de edad avanzada, con enfermedades subyacentes o con un comienzo súbito, fiebre alta y dolor torácico de características pleuríticas. La NAC causada por *L. pneumophila* es más común en pacientes jóvenes y fumadores, sin comorbilidades asociadas, asociando hiponatremia entre otras alteraciones<sup>3</sup> (presentes en nuestro caso).

Otro punto a tener en cuenta son las alteraciones analíticas que revelarán un recuento variable de leucocitos, típicamente con neutrofilia, anemia y trombocitopenia en fases avanzadas de la enfermedad<sup>5</sup>, característico de una etiología bacteriana. Debe destacarse la asociación entre hiponatremia e infección por *Legionella* hasta en un 44% de los pacientes, cuyo mecanismo no está aclarado, pero parece existir un efecto nefrotóxico directo de la *Legionella spp* que en algunos casos genera una nefropatía con pérdida de sal<sup>9</sup>.

A nivel radiológico, el LSD es el más afectado provocando un abombamiento de la cisura, hallazgo descrito en nuestra paciente. La afectación pleural puede manifestarse como engrosamiento y/o derrame pleural asociados, lo que generalmente muestra progresión de enfermedad. En caso de que haya sospechas de la existencia de masas asociadas o afectación del espacio pleural<sup>5,12</sup>, persistencia de la sintomatología o empeoramiento radiológico, más frecuente en pacientes con infección por *Legionella spp*, neumonía neumocócica bacteriémica y en ancianos<sup>3</sup>, se debe solicitar un TAC de tórax<sup>2,5,12</sup>.

La neumonía necrotizante implica antibioterapia, tratamiento de soporte y un seguimiento minucioso para evitar la progresión a sepsis e insuficiencia respiratoria grave. La situación puede complicarse por la aparición de hemoptisis, abscesos, gangrena, que pueden llegar a requerir incluso tratamiento quirúrgico<sup>5</sup>. La terapia antibiótica empírica debe incluir antibióticos de amplio espectro con cobertura anaeróbica, en las dos primeras horas de su llegada a urgencias, hecho que determina la supervivencia del paciente<sup>2</sup>. Por tanto, es de especial necesidad la realización de un buen diagnóstico diferencial, para poder instaurar el tratamiento apropiado al contacto inicial del paciente con el sistema sanitario.

Todo lo anteriormente descrito, se debe contextualizar en la situación actual de pandemia por infección por COVID-19, siendo indispensable ampliar la posibilidad de otros diagnósticos ante manifestaciones clínicas similares a esta infección. Actualmente, en nuestra práctica habitual, observamos la ausencia de un amplio diagnóstico diferencial ante la inercia del diagnóstico por COVID-19. En el estudio de Akiyama y *et al.*, se comprobó que durante la pandemia por SARS CoV-2, los médicos se vieron obligados a centrarse en descartar tal infección, no considerándose otros diagnósticos diferenciales debido a un tiempo limitado en la asistencia y mecanización en su práctica clínica. En toda asistencia médica, es necesaria la comprobación de los signos vitales y la sintomatología que presentan nuestros pacientes, examinar cada caso minuciosamente mientras se consideran otras opciones diagnósticas, incluyendo

## Notas Clínicas

otras enfermedades graves, incluso dentro de un periodo de tiempo limitado y acceso restringido a estudios de imagen. Por todo ello, inmersos en una pandemia mundial, existe riesgo de diagnosticar erróneamente tales enfermedades, implantando una terapia inadecuada, con su posterior evolución desfavorable<sup>7</sup>.

En conclusión, el diagnóstico de patologías respiratorias en plena pandemia por SARS-CoV-2 es un desafío clínico. Aunque es poco común, la neumonía necrotizante es una de las complicaciones más graves de la NAC, debiendo realizar un reconocimiento etiológico anticipado, solicitando las pruebas de antígeno en orina, tanto de *Legionella* como de *S. pneumoniae*, de forma rutinaria debido a su excelente especificidad; que junto a la optimización terapéutica posterior, nos permitirá disminuir la morbilidad y la mortalidad asociada que presenta.

El paciente discutido en este manuscrito es interesante porque destaca la coinfección atípica con *L. pneumophila* y *S.pneumoniae*, con evolución posterior a neumonía necrotizante, inmersos en el contexto de plena pandemia por COVID-19.

# Notas Clínicas

## BIBLIOGRAFÍA

1. Beg M, Arif H, Walsh T. Community-acquired Pneumonia Secondary to Legionella pneumophila and Streptococcus pneumoniae: A Rare Co-infection. *Cureus*. 2019;16;11(2):e4080. doi: 10.7759/cureus.4080.
2. Salahuddin N, Baig-Ansari N, Fatimi SH. Unusual case of non-resolving necrotizing pneumonia: A last resort measure for cure. *J Pak Med Assoc*. 2016;66(6):754-6.
3. Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro Fl. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2020;46(10):543-558. doi:10.1016/j.arbres.2010.06.014.
4. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *N Engl J Med*. 2015;373:415-427. doi:10.1056/NEJMoa1500245.
5. Norte A, Santos C, Gamboa F, Ferreira J, Marques A, Leite C, et al. Necrotizing Pneumoniae: A rare complication. *Acta Med Port* 2012;25(1):51-55.
6. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Actualización nº 280. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 29.12.2020. Secretaría de Estado de Sanidad. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad. Disponible en [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion\\_280\\_COVID-19.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_280_COVID-19.pdf)
7. Akiyama Y, Morioka S, Wakimoto Y, Kawashima A, Kanda K, Okuhama A, et al. Non-COVID-19 Patients with Life-threatening Diseases Who Visited a Fever Clinic: A Single-center, Observational Study in Tokyo, Japan. *Intern Med*. 2020;15;59(24):3131-3133. doi: 10.2169/internalmedicine.5614-20.
8. Control of Communicable Diseases Manual. Washington, DC: American Public Health Association; 2008. Legionellosis and nonpneumonic legionellosis; pp. 337-340.
9. Tan MJ, Tan JS, File TM. Legionnaires Disease with Bacteremic Coinfection. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;35:533-539. doi: 10.1086/341771.
10. Orsini J, Frawley BJ, Gawlak H, Gooch R, Escovar J. Severe Sepsis With Septic Shock as a Consequence of a Severe Community-Acquired Pneumonia Resulting From a Combined Legionella pneumophila and Streptococcus pneumoniae Infection. *Cureus*. 2020;15;12(10):e10966. doi: 10.7759/cureus.10966.
11. Harsha NS, Sandeepa HS, Hemantha Kumar S, Prakash B, Jayalakshmi K. A rare cause of cavitary pneumonia. *Respir Med Case Rep*. 2016;27;19:125-7. doi: 10.1016/j.rmcr.2016.08.011. PMID: 27672553; PMCID: PMC5030368.
12. Tzeng DZ, Markman M, Hardin K. Necrotizing Pneumonia and Pulmonary Gangrene – Difficulty in Diagnosis, Evaluation and Treatment. *Clin Pulmonary Med* 2007;14(3):166-170. doi: 10.1155/2014/864159
13. Hammond JM, Potgieter PD, Hanslo D, Scott H, Roditi D. The etiology and antimicrobial susceptibility patterns of microorganisms in acute community-acquired lung abscess. *Chest* 1995; 108: 937-41.
14. El-Solh AA, Pietrantonio C, Bhat A, Aquilina AT, Okada M, Grover V, et al. Microbiology of severe aspiration pneumonia in institutionalized elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1650-4. doi: 10.1164/rccm.200212-1543OC.