McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Introducción a las enfermedades infecciosas: interacciones entre el patógeno y el hospedador: introducción

Aunque durante decenios se han logrado adelantos espectaculares en su profilaxis y tratamiento, las enfermedades infecciosas siguen siendo una causa importante de muerte y debilidad, y son responsables del empeoramiento de las condiciones de vida de muchos millones de personas en el mundo. Las infecciones deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de los síndromes de cada órgano y aparato y, por afectar a muchos sistemas del organismo, es frecuente que pongan a prueba la pericia diagnóstica del médico.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

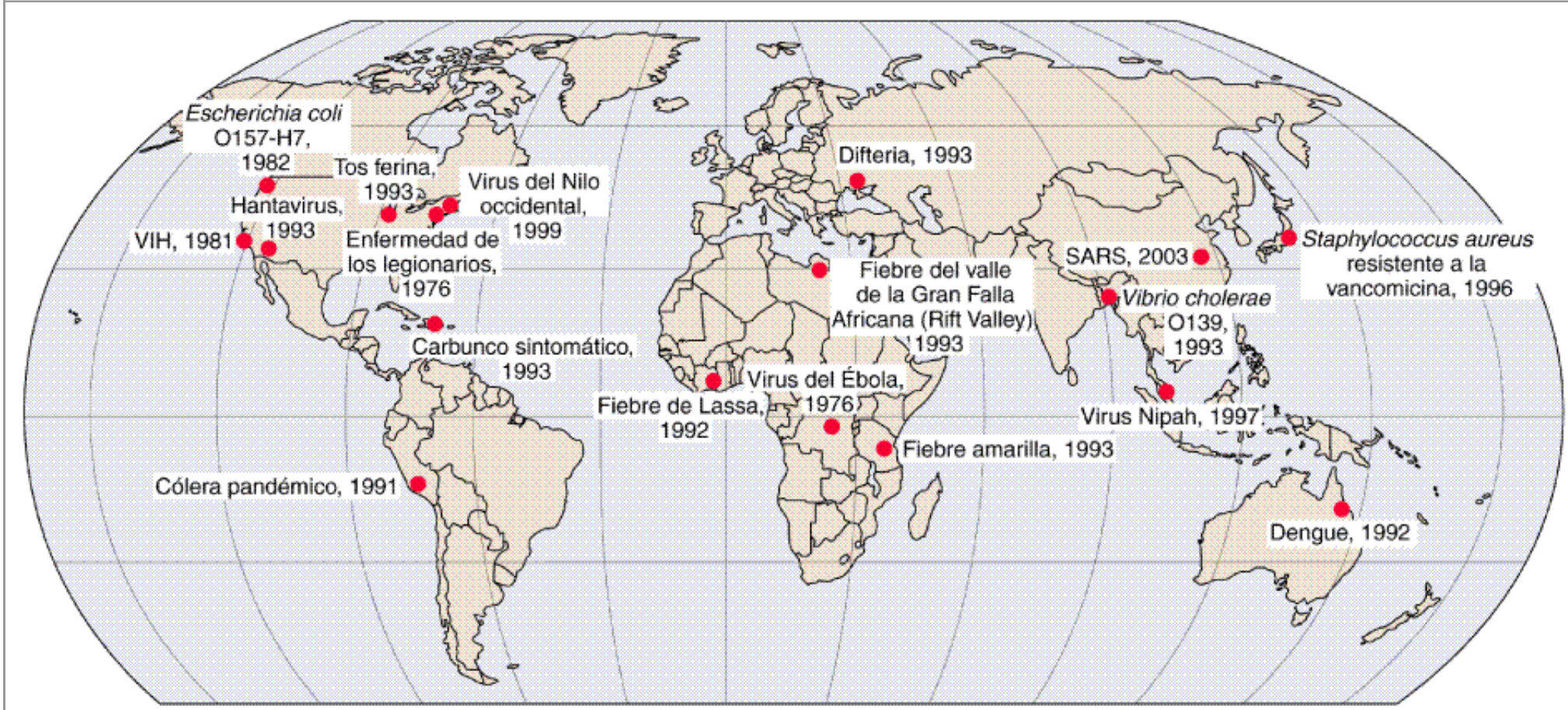
Cambios en la epidemiología de las enfermedades infecciosas

Cuando se descubrieron los fármacos antimicrobianos, muchos médicos sobresalientes creyeron que las enfermedades infecciosas serían eliminadas pronto y quedarían relegadas a la historia de la medicina. Efectivamente, desde la Segunda Guerra Mundial hemos asistido a la obtención de cientos de agentes quimioterapéuticos, muchos de los cuales son potentes, innocuos y eficaces no sólo contra las bacterias, sino también contra los virus, los hongos y los parásitos. Ahora, sin embargo, comprobamos que, conforme se perfeccionaban los agentes antimicrobianos, los microbios mejoraban la capacidad de eludir nuestras mejores armas y mejoraban la capacidad de contraatacar con nuevas estrategias de supervivencia. La resistencia a los antibióticos aparece con una velocidad alarmante en toda clase de patógenos de los mamíferos. Los neumococos resistentes a la penicilina y los enterococos resistentes a la vancomicina se han convertido en algo cotidiano. Incluso han aparecido cepas de *Staphylococcus aureus* con una menor sensibilidad a la vancomicina. Estos microorganismos plantean auténticos problemas clínicos en el tratamiento de infecciones que hace pocos años se trataban con relativa facilidad. Enfermedades que hace tiempo se creyeron erradicadas del mundo desarrollado, como la tuberculosis, el cólera o la fiebre reumática, por ejemplo, han reaparecido con nueva ferocidad. Agentes infecciosos emergentes y de nuevo descubrimiento parecen haber entrado en contacto con el ser humano a causa de las modificaciones del ambiente y de los movimientos de las poblaciones. Un ejemplo de la propensión de los patógenos a escapar de sus nichos habituales es el brote alarmante de encefalitis que se produjo en Nueva York en 1999 debido al virus del Nilo occidental, que nunca antes se había aislado en América. En el año 2003 se reconoció por primera vez el síndrome respiratorio agudo grave (*severe acute respiratory syndrome*, SARS). Esta nueva entidad clínica es causada por un coronavirus de reciente aparición que puede haber saltado desde un nicho animal para convertirse en un agente patógeno importante para el ser humano. A principios de 2004 la influenza aviaria se extendió con rapidez por las granjas avícolas asiáticas y produjo la muerte a seres humanos expuestos, lo que planteó el espectro de

una nueva pandemia de influenza.

Se han descubierto muchos agentes infecciosos en los últimos decenios (fig. 104-1). Virus Ébola, metaneumovirus humano, *Anaplasma phagocytophila* (agente de la ehrlichiosis granulocitotrópica) y retrovirus como el VIH han azotado al género humano a pesar de los profundos conocimientos que se tienen sobre su patogenia al nivel molecular más básico. Las enfermedades infecciosas han resurgido incluso en los países desarrollados. Entre 1980 y 1996, la mortalidad debida a las enfermedades infecciosas aumentó en Estados Unidos en un 64% hasta valores no vistos desde el decenio de 1940.

FIGURA 104-1.



Mapa del mundo en el que se ofrecen ejemplos de zonas geográficas en donde se identificaron infecciones nuevas o renacientes. (Adaptado de *Adressing Emerging Infectious Disease Threats: A prevention strategy for the United States, Deparment of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 1994.*)

Cada vez se acepta más el cometido que desempeñan los agentes infecciosos en la etiología de enfermedades que hace tiempo se creían no infecciosas. Por ejemplo, hoy en día está ampliamente aceptado que *Helicobacter pylori* es el agente causal de la enfermedad ulcerosa péptica y quizá del cáncer de estómago. Es probable que el virus del papiloma humano sea la causa más importante de cáncer de cuello uterino infiltrante. Se piensa que el herpesvirus humano del tipo 8 es la causa de la mayor parte de los casos de sarcoma de Kaposi. El virus de Epstein-Barr causa ciertos linfomas y es posible que participe en la enfermedad de Hodgkin. Por supuesto, existe la posibilidad de que otras enfermedades de origen no identificado, como artritis reumatoide, sarcoidosis y enfermedad intestinal inflamatoria, tengan causas infecciosas. Se cuenta incluso con pruebas de que la aterosclerosis puede tener un componente infeccioso. En cambio, hay datos sugerentes de que la exposición disminuida a los agentes patógenos durante la infancia quizás contribuya al aumento observado en la proporción de enfermedades alérgicas.

Los adelantos médicos en el terreno de las enfermedades infecciosas se han visto obstaculizados por los cambios de las poblaciones de pacientes. Los hospedadores inmunodeprimidos constituyen hoy una parte importante de la población que está infectada gravemente. Los médicos contribuyen a esa inmunodepresión cuando impiden el rechazo de los trasplantes y tratan las enfermedades neoplásicas e inflamatorias de los pacientes. Algunas infecciones, principalmente la causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), provocan también inmunodepresión en el hospedador. En menor grado, la inmunodepresión se vincula con otras infecciones como la gripe y la sífilis. Los agentes infecciosos que coexisten pacíficamente con un hospedador inmunocompetente producen estragos en los que carecen de un sistema inmunitario completo. El SIDA ha puesto en primer plano a microorganismos anteriormente poco conocidos, como *Pneumocystis carinii, Cryptosporidium parvum* y *Mycobacterium avium.*

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Factores del hospedador en la infección

Para que se produzca un proceso infeccioso, el parásito y el hospedador deben, en primer lugar, entrar en contacto entre sí. Ciertos factores geográficos, ambientales y del comportamiento influyen de este modo en las probabilidades de que aparezca la infección. Lo más frecuente es que el encuentro inicial entre el hospedador susceptible y el microorganismo virulento desencadene la enfermedad, pero algunos microorganismos pueden permanecer alojados en el hospedador durante años, antes de que la enfermedad se manifieste de forma clínica. Para tener una visión completa del problema, cada paciente debe considerarse en el contexto de la población a la que pertenece. Es frecuente que las enfermedades infecciosas no aparezcan de forma aislada, sino que se propaguen a través de un grupo expuesto desde un foco puntual (p. ej., un suministro de agua contaminado), o de persona a persona (p. ej., a través de las gotitas respiratorias). Por tanto, el médico debe permanecer alerta ante las infecciones prevalentes en el conjunto de la comunidad. Es necesario obtener una anamnesis detallada que contenga datos sobre los viajes, las costumbres, la exposición a animales o a entornos potencialmente contaminados y las condiciones de vida y trabajo. Por ejemplo, la probabilidad de infección por *Plasmodium falciparum* varía de forma relevante con la altitud, el clima, el suelo, la estación del año e, incluso, la hora del día. Ciertas cepas resistentes a los fármacos antipalúdicos están confinadas a determinadas regiones geográficas y un cambio aparentemente sin importancia en el itinerario de un viaje puede influir de manera decisiva en las probabilidades de contraer un paludismo resistente a la cloroquina. Si en la anamnesis se omiten detalles tan importantes, el tratamiento deficiente puede dar lugar a la muerte del enfermo. De igual modo, la posibilidad de adquirir una enfermedad de transmisión sexual puede cambiar espectacularmente por variaciones en apariencia poco importantes en las prácticas sexuales como, por ejemplo, el método utilizado para controlar la natalidad. Conociendo las relaciones entre determinados factores de riesgo y la enfermedad, el médico podrá influir en la salud del paciente incluso antes de que aparezca la infección, modificando esos factores de riesgo y administrando las vacunas adecuadas cuando se cuenta con ellas.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16267325]

Hay muchos factores del hospedador que influyen en la probabilidad de adquirir una enfermedad infecciosa. La edad, las vacunaciones recibidas, las enfermedades anteriores, el estado de nutrición, el embarazo, las enfermedades simultáneas y, quizá, el estado emocional tienen, todos ellos, una

repercusión importante en el riesgo de infección, una vez establecido el contacto con el posible patógeno. La importancia de los mecanismos de defensa del hospedador, sean específicos o inespecíficos, se hace patente cuando esos mecanismos fallan y nuestros conocimientos sobre estos mecanismos inmunitarios se enriquecen gracias a los estudios de los síndromes clínicos que aparecen en los pacientes inmunodeprimidos (cuadro 104-1). Por ejemplo, el que la enfermedad meningocócica sea más frecuente en personas con deficiencias de proteínas específicas de complemento del llamado complejo de ataque de membrana (véase "Inmunidad adaptativa" más adelante en este capítulo) pone de relieve la importancia de contar con un sistema de complemento intacto para la prevención de las infecciones meningocócicas.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16007521]

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16007522]

Cuadro 104-1. Infecciones relacionadas con algunos efectos de la inmunidad

Defecto del hospedador	Enfermedad o tratamiento relacionado con el defecto	Agente causal frecuente de la infección
INMUNIDAD INESPECÍFICA		
Tos trastornada	Fractura costal, disfunción neuromuscular	Bacterias causantes de neumonía, flora oral aerobia y anaerobia
Pérdida de la acidez gástrica	Aclorhidria, bloqueo de la histamina	*Salmonella* spp, agentes entéricos patógenos
Pérdida de la integridad cutánea	Traumatismo penetrante, pie de atleta	Especies de *Staphylococcus* y *Streptococcus*
	Quemaduras	*Pseudomonas aeruginosa*
	Catéter intravenoso	*Staphylococcus* spp, *Streptococcus* sp, bastoncillos gramnegativos, estafilococos negativos a la coagulasa
Dispositivo implantable	Válvula cardiaca	*Streptococcus* spp, estafilococos negativos a coagulasa, *Staphylococcus aureus*
	Articulación artificial	*Staphylococcus* spp, *Streptococcus* sp, bastoncillos gramnegativos
Pérdida de la flora bacteriana normal	Empleo de antibióticos	*Clostridium difficile, Candida* spp
Trastorno de la depuración		
Drenaje deficiente	Infección de vías urinarias	*Escherichia coli*

Secreciones anormales	Fibrosis quística	Infección pulmonar crónica por *P. aeruginosa*
REACCIÓN INFLAMATORIA		
Neutropenia	Lesiones hematológicas malignas, quimioterapia citotóxica, anemia aplástica, infección por VIH	Bacilos entéricos gramnegativos, *Pseudomonas* spp, *Staphylococcus* spp, *Candida* spp
Quimiotaxis	Síndrome de Chédiak-Higashi, síndrome de Job, malnutrición de proteínas y calorías	*S. aureus, Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae*, bacilos gramnegativos
	Defectos de la adherencia leucocitaria 1 y 2	Bacterias que producen infecciones cutáneas y sistémicas, gingivitis
Fagocitosis (celular)	Lupus eritematoso diseminado (SLE), leucemia mielógena crónica, anemia megaloblástica	*Streptococcus pneumoniae, H. influenzae*
Esplenectomía	—	*H. influenzae, S. pneumoniae*, otros estreptococos, *Capnocytophaga* spp, *Babesia microti*, *Salmonella* spp
Defecto de la actividad microbicida	Enfermedad granulomatosa crónica	Bacterias y hongos positivos a la catalasa; estafilococos, *E. coli, Klebsiella* spp, *P. aeruginosa, Aspergillus* spp, *Nocardia* spp
	Síndrome de Chédiak-Higashi	*S. aureus, S. pyogenes*
	Defecto del receptor de interferón gamma, deficiencia de interleucina-12, defecto del receptor de interleucina-12	*Mycobacterium* spp, *Salmonella* spp
INMUNIDAD INNATA		
Sistema del complemento		
C3	Enfermedad hepática congénita, SLE, síndrome nefrótico	*S. aureus, S. pneumoniae, Pseudomonas* spp, *Proteus* spp
C5	Congénita	*Neisseria* spp, bastoncillos gramnegativos
C6, C7, C8	Congénita, SLE	*Neisseria meningitidis, N. gonorrhoeae*

Vía alternativa	Enfermedad de células falciformes	*S. pneumoniae, Salmonella* spp
Receptor 4 del tipo de Toll	Congénita	Bacilos gramnegativos
Cinasa 4 del tipo del receptor de interleucina	Congénita	*S. pneumoniae, S. aureus*, otras bacterias
Lectina fijadora de manán	Congénita	*N. meningitidis*, otras bacterias
INMUNIDAD ADAPTATIVA		
Deficiencia y disfunción del linfocito T	Aplasia del timo, hipoplasia del timo, enfermedad de Hodgkin, sarcoidosis, lepra lepromatosa	*Lysteria monocytogenes, Mycobacterium* spp*, Candida* spp*, Aspergillus* spp*, Cryptococcus neoformans*, virus del herpes simple, virus de varicela y zoster
	SIDA	*Pneumocystis*, citomegalovirus, virus del herpes simple, *Mycobacterium avium-intracellulare, C. neoformans, Candida* spp
	Candidosis mucocutánea	*Candida* spp
	Deficicencia de fosforilasa del nucleósido de purina	Hongos, virus
Deficiencia y disfunción de la célula B	Agammaglobulinemia de Bruton ligada a X	*S. pneumoniae*, otros estreptococos
	Agammaglobulinemia, leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple, disglobulinemia	*H.influenzae, N. meningitidis, S. aureus, Klebsiella pneumoniae, E. coli, Giardia lamblia, Pneumocystis*, enterovirus
	Deficiencia selectiva de IgM	*S. pneumoniae, H. influenzae, E. coli*
	Deficiencia selectiva de IgA	*G. lamblia*, virus de las hepatitis, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*
Deficiencia y disfunción mixta de células T y B	Hipogammaglobulinemia variable común	*Pneumocystis*, citomegalovirus, *S. pneumoniae, H. influenzae*, otras diversas bacterias

	Ataxia y telangiectasia	*S. pneumoniae, H. influenzae, S. aureus*, virus de la rubeola, *G. lamblia*
	Inmunodeficiencia combinada grave	*S. aureus, S. pneumoniae, H. influenzae, Candida albicans, Pneumocystis*, virus de varicela y zoster, virus de la rubeola, citomegalovirus
	Síndrome de Wiskott-Aldrich	Agentes de las infecciones que se acompañan de anormalidades de las células T y B
	Síndrome de hiper IgM ligada a X	*Pneumocystis*, citomegalovirus, *Cryptosporidium parvum*

La propia asistencia médica aumenta el riesgo de adquisición de una enfermedad infecciosa por los siguientes mecanismos: 1) toma de contacto con microorganismos patógenos durante la hospitalización; 2) roturas de la barrera cutánea (originadas por los dispositivos intravenosos o las incisiones quirúrgicas) o de las mucosas (tubos endotraqueales o sondas vesicales); 3) introducción de cuerpos extraños; 4) alteración de la flora normal por los antibióticos, y 5) empleo de fármacos inmunodepresores.

La infección implica interacciones complicadas entre el parásito y el hospedador, y afecta a los dos de manera inevitable. En la mayor parte de los casos se requiere un proceso patogénico de varias etapas para el desarrollo de las infecciones. Puesto que el hospedador inmunocompetente cuenta con una variedad compleja de "obstáculos" activos para prevenir las infecciones, a fin de lograr su cometido el parásito debe recurrir a estrategias específicas durante cada una de esas etapas. Las estrategias específicas que emplean las bacterias, los virus y otros parásitos (cap. 105) tienen ciertas semejanzas conceptuales sobresalientes, pero los detalles de estas estrategias son específicos no sólo de cada clase de microorganismo sino también de cada especie correspondiente a una clase.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

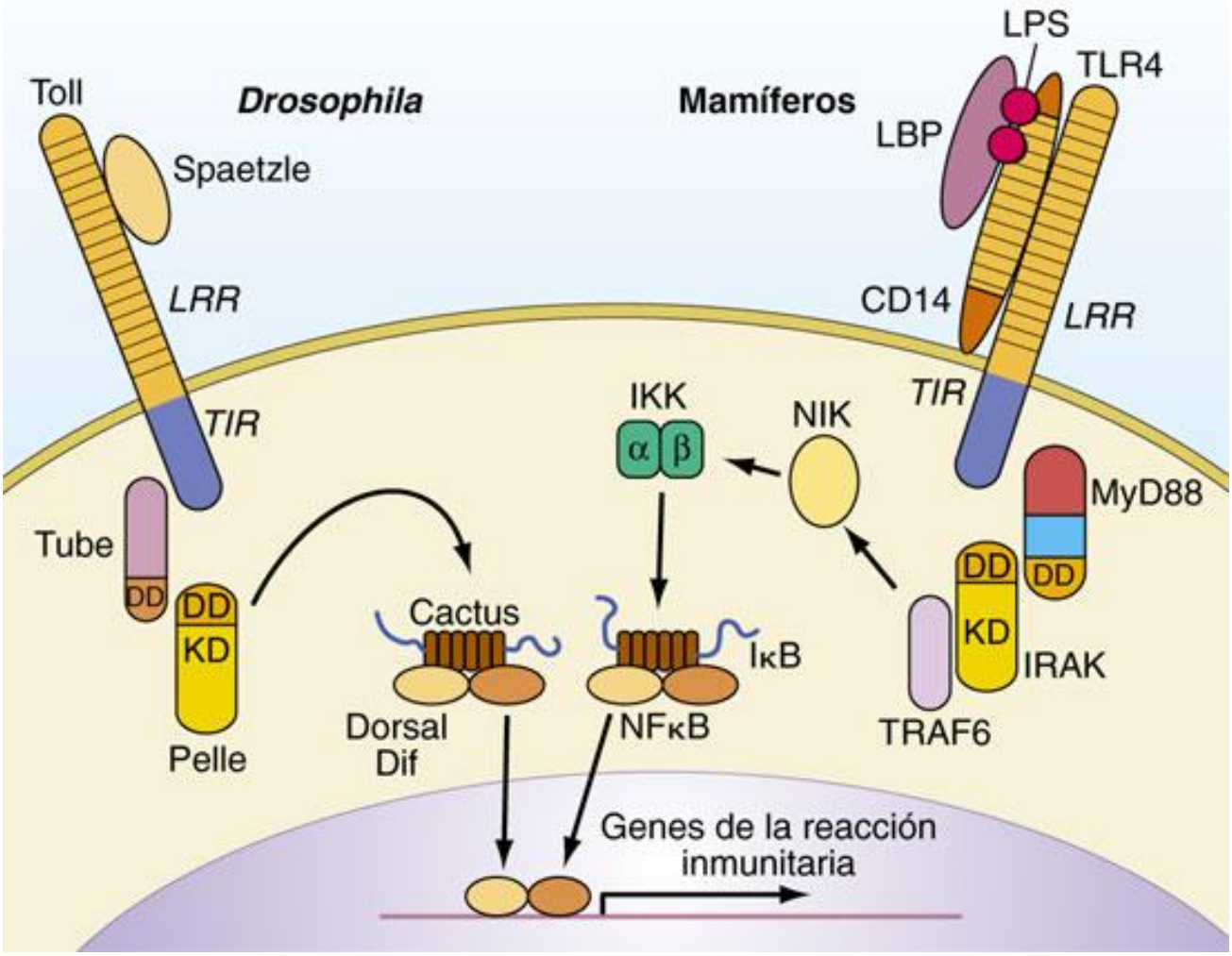
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Respuesta inmunitaria

Inmunidad innata

Conforme han evolucionado en concomitancia con los microbios, los organismos superiores han desarrollado mecanismos para reconocerlos y reaccionar a ellos. Muchos de esos mecanismos, que constituyen en conjunto lo que se llama *inmunidad innata,* son antiguos desde el punto de vista evolutivo, y se han conservado desde los insectos hasta los seres humanos (fig. 104-2). En general, los mecanismos inmunitarios innatos explotan los patrones moleculares que se encuentran específicamente en los microorganismos patógenos. Ciertas moléculas del hospedador reconocen estas "firmas patógenas" e interfieren directamente con el agente patógeno o inician una reacción que lo hace. La inmunidad innata protege al hospedador sin necesidad de exposición previa a un agente infeccioso en particular, es decir, antes de que haya tenido oportunidad de desarrollarse la inmunidad específica o adaptativa. La inmunidad innata funciona también como sistema de advertencia que activa los componentes de la inmunidad adaptativa al principio del curso de la infección.

FIGURA 104-2.



Vías conservadas en la inmunidad innata en *Drosophila* y los mamíferos. Los ejemplos elegidos son, a la izquierda, la inducción del gen del antimicótico drosomicina al enlazar a la proteína procesada de Spaetzle al receptor transmembranal Toll y, a la derecha, activación de genes de proteínas estimuladoras mediante enlace de un complejo LPS-LBP-CD14 a un homólogo Toll humano, TLR4. DD, dominio muerto *(death domain);* IκB, inhibidor de la κB; IKK, cinasa del IκB (IκB kinase); IRAK, cinasa relacionada con el receptor de interleucina 1 (*interleukin-1 receptor-associated kinase*); KD, dominio de la cinasa (*kinase domain*); LBP, proteína fijadora de LPS (*LPS-binding protein*); LPS, lipopolisacárido; LRR, dominio rico en leucina (*leucine-rich domain*); NFκB, factor nuclear κB (*nuclear factor κB*); NIK, cinasa inductora de NFκB (*NFκB inducing kinase*); TIR, dominio de homología del receptor Toll de IL-1 (*Toll/IL-1 receptor homology domain*); TRAF6, factor 6 relacionado con el receptor del factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor receptor-associated factor 6*). (Fuente: *JA Hoffman et al: Science 284:1315, 1999. Copyright 1999 American Association for the Advancement of Science.*)

Ejemplos de efectores inmunitarios innatos son las defensinas, péptidos simples que se encuentran en la piel y las superficies mucosas con actividad contra bacterias, hongos y virus. Incluso en animales invertebrados, como *Drosophila*, se encuentran macrófagos (y otras células con funciones similares) que fagocitan y matan microorganismos. El sistema de complemento (del que se habla más adelante y que se describe en mayor detalle en el cap. 295) es capaz de reaccionar a los microorganismos sin necesidad de exposición previa a ellos.

La reacción al lipopolisacárido (LPS), molécula que se encuentra de manera exclusiva en las bacterias gramnegativas, es de gran utilidad para comprender la inmunidad innata. Pueden captar incluso cantidades minúsculas de LPS, la proteína fijadora de LPS, el receptor CD14 y el receptor 4

del tipo Toll (fig. 104-2). La interacción del LPS con estos componentes del sistema inmunitario innato hace reaccionar a los macrófagos por vía del activador transcripcional NFκB, para que produzcan citocinas capaces de desencadenar inflamación y enzimas que intensifican la depuraciión de los microorganismos. Estas reacciones iniciales sirven no sólo para limitar los procesos infecciosos, sino también para inducir respuestas inmunitarias específicas o adaptativas.

Inmunidad adaptativa

Una vez en el torrente sanguíneo o en una zona estéril del organismo, el patógeno se enfrenta a los sistemas inmunitarios humoral y celular, altamente integrados, del hospedador. La inmunidad celular (cap. 295), formada por los linfocitos T, los macrófagos y los linfocitos citolíticos naturales, reconocen y combaten fundamentalmente a los patógenos que proliferan dentro de las células. Los mecanismos inmunitarios celulares son importantes ante toda clase de agentes infecciosos, incluidos la mayor parte de los virus y muchas bacterias (p. ej., *Mycoplasma, Chlamydia, Listeria, Salmonella* y *Mycobacterium*), parásitos (p. ej., *Trypanosoma, Toxoplasma* y *Leishmania*), y hongos (p. ej., *Histoplasma, Cryptococcus* y *Coccidioides*). En general, los linfocitos T son activados por los macrófagos y por los linfocitos B, que presentan al receptor presente en los linfocitos T a los antígenos extraños junto al antígeno del complejo principal de histocompatibilidad del propio hospedador. A continuación, las células T activadas actúan de varias formas para combatir la infección. Las células T *citotóxicas* pueden atacar directamente y lisar las células del hospedador que expresan los antígenos extraños. Las células T *colaboradoras* estimulan la proliferación de las células B y la producción de inmunoglobulinas. Las células B y T se comunican entre sí mediante otras serie de señales, y a menudo se emplea más de una señal simultáneamente. Por ejemplo, la estimulación simultánea a través del ligando CD40-CD40 aumenta las respuestas de las células B, y la estimulación simultánea a través del eje B7-CD28 es necesaria para la activación de las células T colaboradoras CD4+. Las células T elaboran citocinas (p. ej., interferón), que inhiben directamente la proliferación de los patógenos o bien estimulan su destrucción por los macrófagos y las células citotóxicas del hospedador. Las citocinas también favorecen la inmunidad del hospedador estimulando la reacción inflamatoria (fiebre, producción de componentes séricos de fase aguda, proliferación de leucocitos). Esta estimulación por las citocinas no siempre conlleva una respuesta favorable en el hospedador; el choque séptico (cap. 254) y el síndrome de choque tóxico (caps. 120 y 121) son algunos de los cuadros producidos por estas sustancias inflamatorias.

El sistema reticuloendotelial está formado por las células fagocitarias que proceden de los monocitos que se encuentran en el hígado (células de Kupffer), los pulmones (macrófagos alveolares), el bazo, los riñones (células mesangiales), el encéfalo (microglia) y los ganglios linfáticos, y que eliminan a los microorganismos circulantes. Aunque estos macrófagos hísticos y leucocitos polimorfonucleares (PMN) pueden destruir a los microorganismos sin ayuda, su función es mucho más eficaz cuando los patógenos previamente se *opsonizan* (de la raíz griega "prepararse para comer") por componentes del sistema del complemento como C3b, por anticuerpos, o por ambos.

Los patógenos extracelulares, entre ellos la mayor parte de las bacterias encapsuladas (rodeadas por una cubierta compleja de polisacárido), son atacados por el sistema inmunitario humoral, el cual abarca los anticuerpos, la cascada del complemento y las células fagocitarias. Los anticuerpos son glucoproteínas complejas (también llamadas inmunoglobulinas) elaboradas por los linfocitos B maduros, que circulan en los líquidos orgánicos y que se secretan a las superficies mucosas. Los anticuerpos reconocen y unen de manera específica a los antígenos extraños. Una de las características más impresionantes del sistema inmunitario es su capacidad para generar una increíble variedad de anticuerpos capaces de reconocer la práctica totalidad de los antígenos extraños, sin reaccionar contra el organismo propio. Además de ser extraordinariamente específicos para los antígenos, los anticuerpos pertenecen a distintas clases estructurales y funcionales: los de clase IgG predominan en la circulación y persisten durante muchos años después de la exposición; los de clase IgM son los primeros anticuerpos específicos en aparecer como respuesta a la infección; la IgA secretora es importante en la inmunidad en las superficies mucosas, en tanto que la IgA monomérica se encuentra en el suero; la IgE es importante en las enfermedades alérgicas y parasitarias. Los anticuerpos pueden actuar directamente, impidiendo la función de un microorganismo invasor, neutralizando las toxinas y enzimas secretadas o facilitando la eliminación del antígeno (microorganismo invasor) por las células fagocitarias. Las inmunoglobulinas intervienen en la inmunidad celular estimulando las funciones de citotoxicidad celular dependientes de los anticuerpos en determinados linfocitos T. Además, los anticuerpos favorecen el depósito de componentes del complemento sobre la superficie de los invasores.

El sistema del complemento (cap. 295) está formado por un grupo de proteínas séricas que actúan como una cascada cooperativa y autorregulada de enzimas que se adhieren y, en algunos casos, rompen la superficie de los microorganismos invasores. Algunas de estas proteínas de adherencia superficial (p. ej., C3b) pueden actuar después como opsoninas para destruir los microbios por los fagocitos. Los componentes finales "terminales" del complemento (C7, C8 y C9) pueden destruir directamente algunas bacterias invasoras (en particular muchos tipos de *Neisseria*), formando un "complejo de ataque a la membrana" que rompe la integridad de la membrana bacteriana, produciendo así bacteriólisis. Otros componentes del complemento, como el C5a, actúan como sustancias químicas que atraen a los PMN. La activación y el depósito del complemento tienen lugar por una de dos vías: la vía clásica, que se activa fundamentalmente por los complejos inmunitarios (es decir, anticuerpos unidos a los antígenos), y la vía alternativa, que se activa por los componentes microbianos, a menudo en ausencia de anticuerpos. Los PMN poseen receptores tanto para los anticuerpos como para el C3b, y aquéllos y éste actúan al unísono para contribuir a la eliminación de los agentes infecciosos.

Los PMN, leucocitos de vida corta que devoran y destruyen a los microbios invasores, son atraídos primero hacia el lugar de la inflamación por sustancias quimiotropas como el C5a, producto de la activación del complemento en el foco infeccioso. Los PMN se fijan en el foco adhiriéndose a las moléculas de adherencia celular expresadas por las células endoteliales. Estas últimas expresan

dichos receptores, llamados *selectinas* (CD-62, ELAM-1), por reacción a las citocinas inflamatorias del tipo del factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) alfa e interleucina-1. La unión de estas moléculas de selectina a receptores específicos sobre los PMN da lugar a la adherencia de éstos al endotelio. A continuación tiene lugar una regulación al alza, mediada por las citocinas y la expresión de la molécula de adherencia intercelular1 (*intercellular adhesion molecule 1*, ICAM 1) sobre las células endoteliales; este último receptor se une a las integrinas β_2 sobre los PMN, facilitando así su diapédesis hacia el compartimiento extravascular. Cuando los PMN alcanzan este compartimiento, diversas moléculas, como el ácido araquidónico, estimulan aún más el proceso inflamatorio.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Estudio del paciente

Las manifestaciones clínicas iniciales de las enfermedades infecciosas son innumerables, variando desde unos procesos fulminantes que ponen en peligro la vida hasta afecciones breves de curación espontánea o dolencias insidiosas y crónicas. El médico debe usar todos los recursos de la medicina para diagnosticar y prescribir el tratamiento apropiado. En primer lugar resulta esencial una anamnesis cuidadosa que debe incluir detalles sobre las enfermedades crónicas subyacentes, los medicamentos consumidos, la profesión, los viajes y los factores de riesgo que suponen la exposición a ciertas clases de agentes patógenos, como los que se vinculan con los contactos sexuales, a las enfermedades familiares, al consumo de drogas, a determinados animales, a transfusiones sanguíneas, al consumo de alimentos o bebidas contaminadas o a las picaduras de insectos vectores. Como las enfermedades infecciosas pueden afectar a muchos sistemas orgánicos, el estudio y la exploración de los mismos puede descubrir indicios importantes sobre el proceso patológico. La exploración física debe ser completa, prestando atención a detalles aparentemente sin importancia: un soplo cardiaco suave que podría indicar una endocarditis bacteriana; una erupción cutánea fugaz que sugiere una fiebre reumática o una lesión retiniana que indica una candidosis o una infección por citomegalovirus (CMV) generalizada.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Pruebas de laboratorio

Los estudios de laboratorio deben valorarse meticulosamente y orientarse hacia la confirmación del diagnóstico etiológico en el menor tiempo posible, con el menor gasto posible y con las menos molestias posibles para el enfermo. Los cultivos deben realizarse de manera que se minimicen la probabilidad de contaminación por la flora saprofita y se obtenga el máximo rendimiento. Es mucho más probable que una muestra de esputo resulte válida cuando es el propio médico el que la obtiene que cuando se recoge simplemente en un envase y se deja junto al enfermo con unas instrucciones precipitadas. La tinción con Gram de las muestras debe interpretarse con cuidado, valorando la calidad de la muestra. Los resultados de la tinción de Gram deben ser coherentes con los resultados del cultivo. Cualquier discrepancia puede indicar posibilidades diagnósticas como la infección debida a una bacteria de cultivo difícil o anaerobia.

El laboratorio de microbiología debe ser un aliado en el cometido diagnóstico. El personal sagaz del laboratorio establecerá las mejores condiciones para el transporte y el cultivo o las pruebas alternativas que facilitan el diagnóstico. Si el personal del laboratorio está informado acerca de la posible existencia de determinados patógenos, dejará pasar el tiempo suficiente para que estos microorganismos se desarrollen en los cultivos, aunque sean escasos o crezcan lentamente. El técnico en parasitología que percibe las circunstancias de interés para el diagnóstico específico de un caso determinado será capaz de descubrir los huevos o quistes raros, escurridizos para los demás, que contiene una muestra de heces. En los casos de diagnóstico aparentemente difícil, el suero de la fase aguda de la enfermedad deberá conservarse hasta que, más adelante, pueda detectarse una elevación diagnóstica del título de anticuerpos frente a un determinado patógeno. Los antígenos bacterianos o micóticos algunas veces pueden detectarse en los líquidos corporales, aunque los cultivos sean negativos o se hayan vuelto estériles a causa de un tratamiento con antibióticos. Las técnicas modernas, como la reacción en cadena de la polimerasa, permiten amplificar las secuencias del DNA, de modo que es posible identificar cantidades diminutas de ácidos nucleicos extraños en las muestras del hospedador.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

El tratamiento ideal de las enfermedades infecciosas requiere un amplio conocimiento de la medicina y un juicio clínico minucioso. Las infecciones que ponen en peligro la vida, como una meningitis bacteriana o una sepsis, una encefalitis vírica o el paludismo falciparum, deben tratarse con la máxima urgencia, a menudo antes de aislar al agente causal. Los agentes antimicrobianos deben elegirse empíricamente y ser activos contra los posibles agentes infecciosos compatibles con la situación clínica. Se necesita un juicio clínico acertado para tomar la decisión de no emplear antimicrobianos en un proceso que cura espontáneamente o que puede esperar hasta que se logre diagnosticarlo. Es necesario asumir la máxima *primum non nocere* y recordar que todos los antimicrobianos conllevan un riesgo (y un coste) para el paciente. Puede haber efectos tóxicos directos, por ejemplo, ototoxicidad de los aminoglucósidos, lipodistrofia de los antirretrovirales, y hepatotoxicidad con los fármacos tuberculostáticos, como la isoniazida y la rifampicina. Las reacciones alérgicas también son frecuentes y pueden ser graves. Como la erradicación de la flora normal puede ir seguida de una sobreinfección y colonización por microorganismos resistentes, un principio invariable es que el tratamiento de una enfermedad infecciosa debe dirigirse a un espectro de agentes infecciosos lo más pequeño posible. El tratamiento específico de los agentes patógenos debe causar la menor perturbación de la microflora del hospedador. Con pocas excepciones, es indispensable el drenaje percutáneo o quirúrgico de los abscesos para lograr la curación. Igualmente, los cuerpos extraños infectados, incluidos los dispositivos médicos artificiales, deben retirarse, en general, cuan-do se quiere eliminar la infección de los mismos o del tejido adyacente. Otras infecciones, como la fascitis necrosante, la peritonitis secundaria a una perforación visceral, la gangrena gaseosa y la osteomielitis crónica, obligan a acudir a la cirugía como primera medida para la curación, mientras que los antibióticos sólo desempeñan un papel coadyuvante.

Recientemente ha surgido un interés creciente por el posible cometido de los inmunorreguladores en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Se ha comprobado que los glucocorticoides son beneficiosos en el tratamiento de la meningitis por *H. influenzae* en los niños y en el tratamiento de los enfermos de SIDA con neumonía por *Pneumocystis.* Su empleo en otras enfermedades infecciosas está menos claro y en algunos casos (p. ej., en el paludismo cerebral y en el choque séptico) es perjudicial. La proteína C activada es el primer agente inmunomodulador ampliamente disponible para el tratamiento de la sepsis grave. Su utilidad pone de manifiesto las interrelaciones

entre la cascada de la coagulación y la inmunidad sistémica. Otros agentes que regulan la respuesta inmunitaria son los inhibidores de las prostaglandinas, ciertas linfocinas y los inhibidores del TNF.
Se ha demostrado que el tratamiento antibiótico específico desempeña un papel importante en el tratamiento y prevención de muchas enfermedades. Se sabe desde hace ya tiempo que las inmunoglobulinas específicas evitan el desarrollo de la rabia y el tétanos. Más recientemente, se ha reconocido la importancia de la inmunoglobulina anti-citomegalovirus (CMV) no sólo para impedir la transmisión del virus durante los trasplantes de órganos, sino también para tratar la neumonía por CMV en los receptores de trasplantes de médula ósea. Resulta muy clara la necesidad de emprender estudios clínicos bien diseñados que valoren cada nueva modalidad de actuación médica.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Perspectivas

La simplicidad genética de muchos agentes infecciosos les permite evolucionar rápidamente y obtener ventajas selectivas que dan lugar a una constante variación de las manifestaciones clínicas de las infecciones. Además, los cambios del entorno y del hospedador pueden hacer que las nuevas poblaciones estén más predispuestas a una determinada infección. La diseminación impresionante del virus del Nilo occidental desde un solo foco en la ciudad de Nueva York en 1999 hasta prácticamente cualquier parte del territorio estadounidense hacia el verano de 2002, desencadenó una alarma generalizada, lo que ilustra el miedo que las nuevas plagas suscitan en la psique humana. La descarga intencional de esporas mortíferas de *Bacillus anthracis* hizo que muchas personas dejaran de ver con alguna complacencia las armas biológicas.

"Pocas veces el terror a lo desconocido se expresa más claramente que en la manera en que una población reacciona ante un brote epidémico, más todavía cuando no logra identificarse su causa." Fue Edward Kass quien se expresó así, en 1977, respecto al entonces nuevo padecimiento llamado enfermedad de los legionarios, pero que igualmente podría aplicarse al SARS o a cualquier otra enfermedad nueva y misteriosa. La posibilidad de que surjan agentes infecciosos de una forma nueva e inesperada obliga a los médicos y a las autoridades de salud pública a permanecer vigilantes, informados y con la mente abierta al considerar las enfermedades inexplicadas. La aparición de patógenos resistentes a los antibióticos (p. ej., enterococos resistentes a todos los agentes antimicrobianos conocidos que producen infecciones esencialmente rebeldes al tratamiento) ha llevado a algunos a la conclusión de que estamos entrando en la "era posantibiótica". Otros, sin embargo, mantienen que las enfermedades infecciosas no representan ya un peligro grave para la salud pública. Los adelantos que la ciencia, la medicina y la sociedad en su conjunto han logrado para combatir estas enfermedades son impresionantes y resulta irónico que, cuando nos hallamos en el umbral del conocimiento de la biología más básica de los microbios, las enfermedades infecciosas estén planteando nuevos problemas. Estamos amenazados por nuevas enfermedades como SIDA, SARS, hepatitis C e infección por el virus Ébola, y por la reaparición de viejos enemigos como la tuberculosis, el cólera, la peste y la infección por *Streptococcus pyogenes.* Los verdaderos estudiosos de las enfermedades infecciosas fueron quizá los menos sorprendidos por estos fenómenos. Quienes conocen a los patógenos están enterados de su increíble adaptabilidad y diversidad. Por ingeniosos y satisfactorios que puedan ser los métodos utilizados

para contrarrestar a los agentes infecciosos, hasta ahora no ha sido posible igualar las innumerables estrategias empleadas por la oleada de microbios que nos rodean. Su enorme número y la velocidad con que pueden evolucionar son desalentadores. Asimismo, los cambios ambientales, la rapidez de los viajes internacionales, los movimientos de las poblaciones y la medicina propiamente dicha a través del uso de los antibióticos y los agentes inmunodepresores aumentan el impacto de las enfermedades infecciosas. Aunque se conseguirán nuevas vacunas, nuevos antibióticos, mejores comunicaciones a nivel mundial y nuevas formas de tratar y prevenir las infecciones, los microbios patógenos seguirán desarrollando nuevas estrategias y surgiendo ante nosotros en un desafío dinámico e interminable.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Armstrong G et al: Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. JAMA 281:61, 1999 [PMID: 9892452]

Bartlett JG: Update in infectious diseases. Ann Intern Med 133:285, 2000 [PMID: 10929170]

Berkelman RL, Hughes JM: The conquest of infectious diseases: Who are we kidding? Ann Intern Med 119:426, 1993 [PMID: 8338299]

Buckley RH: Immunodeficiency diseases. JAMA 268:2797, 1992 [PMID: 1433695]

de Jong R et al: Severe mycobacterial and *Salmonella* infections in interleukin-12 receptor–deficient patients. Science 280:1435, 1998

Gold HS, Eisenstein BI: Introduction to bacterial diseases, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 2000, p 2065

Grayston JT, Campbell LA: Editorial response: The role of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerosis. Clin Infect Dis 28:993, 1999 [PMID: 10452623]

Henderson DA: Bioterrorism as a public health threat. Emerg Infect Dis 4:488, 1998 [PMID: 9716981]

Hoffman J et al: Phylogenetic perspectives in innate immunity. Science 284:1313, 1999

Newport MJ et al: A mutation in the interferon-γ-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. N Engl J Med 335:1941, 1996 [PMID: 8960473]

ProMED-mail: The Program for Monitoring Emerging Diseases. http://www.promedmail.org

Puck JM: Primary immunodeficiency diseases. JAMA 278:1835, 1997 [PMID: 9396644]

Quagliarello V, Scheld MW: Bacterial meningitis: Pathogenesis, pathophysiology, and progress. N Engl J Med 327:864, 1992 [PMID: 1508247]

Tyler KL, Nathanson N: Pathogenesis of viral infections, in *Fields Virology*, DM Knipe, PM Howley (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 199–244

Weiss ST: Eat dirt—the hygiene hypothesis and allergic diseases. N Engl J Med 347:930, 2002 [PMID: 12239263]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Mecanismos moleculares de la patogenia bacteriana: introducción

Durante los tres últimos decenios, los estudios moleculares sobre la patogenia microbiana han arrojado una cantidad considerable de información acerca de las diferentes moléculas, microbianas y del hospedador, que contribuyen a los procesos de la infección y la enfermedad. Estos procesos se pueden clasificar en varias etapas: encuentro del microorganismo con el hospedador y entrada en él; crecimiento microbiano tras su entrada; estrategias para evitar las defensas innatas del hospedador; invasión y tropismo hísticos; lesión de los tejidos, y transmisión a nuevos hospedadores. La *virulencia* es la capacidad mensurable que tiene un organismo para provocar la enfermedad y depende de los factores patógenos elaborados por los microbios. Estos factores favorecen la *colonización* (simple presencia de microbios potencialmente patógenos sobre o dentro de un hospedador), la *infección* (unión y crecimiento de los patógenos y evitación de las defensas del hospedador) y la *enfermedad* (que a menudo, aunque no siempre, reflejan las actividades de las toxinas o los metabolitos tóxicos secretados). Además, la reacción inflamatoria del hospedador a la infección contribuye notablemente a la aparición de la enfermedad y de sus signos y síntomas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Entrada y adherencia microbiana

Puntos de entrada

Un microorganismo patógeno puede, en teoría, penetrar en el hospedador por cualquier parte. Por lo general, el tipo de enfermedad generada por un determinado microbio suele ser una consecuencia directa de su vía de acceso al organismo. Los puntos de entrada más comunes son las zonas del cuerpo que están en contacto con el ambiente, como las superficies mucosas (en especial las de los aparatos respiratorio, digestivo y genitourinario) y la piel. Otras vías de acceso habituales son la ingestión, la inhalación y los contactos sexuales. Asimismo, pueden servir como puertas las lesiones de la piel (p. ej., cortes, mordeduras, quemaduras, traumatismos) y la inyección por vías naturales (es decir, transportadas por vectores) o artificiales (es decir, lesiones por agujas). Pocos patógenos pueden penetrar a través de una piel intacta, como ocurre con las especies de *Schistosoma*. La conjuntiva puede ser la puerta de entrada para determinados patógenos oculares.

La entrada del microbio suele depender de la presencia de un conjunto de factores específicos que necesitan los microbios para poder persistir y proliferar en un tejido. La propagación fecal-oral a través del aparato digestivo requiere que el microorganismo posea una biología compatible con las necesidades de supervivencia en los diferentes ambientes del aparato digestivo (como el pH ácido del estómago y la concentración alta de ácidos biliares en el intestino), así como en los alimentos y el agua contaminados fuera del hospedador. Los microorganismos que consiguen penetrar a través del aparato respiratorio son casi siempre aquéllos que sobreviven bien en las pequeñas gotitas de humedad que se generan al estornudar o toser. Los patógenos que entran a través de las vías venéreas suelen sobrevivir mejor en el ambiente húmedo y cálido de la mucosa genitourinaria y tienen una variedad limitada de hospedadores susceptibles (p. ej., *Neisseria gonorrhoeae, Treponema pallidum* y VIH).

La biología de los microbios que acceden a través de la piel es muy variable. Algunos pueden sobrevivir en una gran cantidad de ambientes, como las glándulas salivales o los conductos digestivos de los artrópodos vectores, la boca de los animales grandes, el suelo y el agua. La compleja biología de algunos protozoarios como *Plasmodium, Leishmania* y especies de *Trypanosoma* les permite sufrir cambios morfogénicos que motivan que puedan transmitirse a otros mamíferos hospedadores a través de la picadura de insectos hematófagos. Los plasmodios se inyectan en forma de esporozoítos infecciosos desde las glándulas salivales mientras se alimenta el

insecto. Los parásitos *Leishmania* son regurgitados desde el aparato digestivo del mosquito flebótomo en forma de promastigotos y se inyectan en el hospedador susceptible al ser mordido por el mosquito. Los tripanosomas primero son ingeridos por las chinches que pertenecen a la familia *Reduviidae* a partir de los hospedadores infectados; más tarde se multiplican en el aparato digestivo de los insectos y son expulsados en las heces sobre la piel de un nuevo hospedador. La mayor parte de los microbios que se posan directamente sobre una piel intacta están destinados a morir, ya que para la supervivencia sobre la piel o en los folículos pilosos es necesario que el microorganismo sea resistente a los ácidos grasos, al pH ácido y a otra serie de factores antimicrobianos de los que dispone la superficie cutánea. Una vez lesionada (y en especial si sufre una necrosis), la piel puede convertirse en una puerta de acceso fundamental para el crecimiento y la entrada de los patógenos o de sus productos tóxicos. El tétanos y las infecciones de las quemaduras son claros ejemplos. Después de la mordedura de un animal, los patógenos que residen en su saliva consiguen acceder a los tejidos de su víctima a través de la piel. La rabia es el paradigma de este proceso patógeno; el virus de la rabia crece en las células del músculo estriado en el lugar de su inoculación.

Adherencia microbiana

Una vez en o sobre un hospedador, la mayor parte de los microbios debe fijarse a un tejido o factor hístico; las excepciones posibles son los microorganismos que alcanzan directamente el torrente sanguíneo donde se multiplican. Los ligandos microbianos específicos o adhesinas para los receptores del hospedador constituyen un campo fundamental del estudio de la patogenia microbiana. Las adhesinas abarcan un amplio abanico de estructuras superficiales, de modo que no se limitan a fijar el microbio a un tejido y a favorecer la entrada en las células en los lugares apropiados, sino que también desencadenan una serie de reacciones en el hospedador que son esenciales para el proceso patógeno (cuadro 105-1). La mayor parte de los microbios genera múltiples adhesinas con especificidad sobre múltiples receptores del hospedador. Estas adhesinas suelen ser redundantes y variables desde el punto de vista serológico, y actúan de forma aditiva o sinérgica con otros factores del microorganismo para favorecer su adhesión a los tejidos del hospedador. Además, algunos microbios adsorben proteínas del hospedador sobre su superficie y utilizan el receptor natural de la proteína del hospedador para fijarse y entrar en las células diana.

Cuadro 105-1. Ejemplos de interacciones entre ligandos microbianos y receptores

Microorganismo	Tipo de ligando microbiano	Receptor del hospedador
VIRUS PATÓGENOS		
Virus de la influenza	Hemaglutinina	Ácido siálico
Virus del sarampión		
Cepa de la vacuna	Hemaglutinina	CD46/miosina
Cepas de tipo silvestre	Hemaglutinina	Molécula de activación del señalamiento linfocítico
Herpesvirus humano del tipo 6	?	CD46
Virus del herpes simple	Glucoproteína C	Sulfato de heparina
VIH	Glucoproteína de superficie	Receptores CD4 y de quimiocina (CCR5 y CXCR4)
Virus de Epstein-Barr	Proteína de cubierta	CD21 (=CR2)
Adenovirus	Proteína de fibra	Receptor de virus coxsackie y adenovirus (CAR)
Coxsackievirus	Proteína de fibra	CAR y antígenos de histocompatibilidad mayor de la clase I
BACTERIAS PATÓGENAS		
Especies de *Neisseria*	Pili	Proteína cofactor de membrana (CD46)
Pseudomonas aeruginosa	Pili y flagelos	Asialo-GM1
	Lipopolisacárido	Regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística
Escherichia coli	Pili	Ceramidas y manosa y residuos digalactosilo
Yersinia spp.	Invasina y locus de invasina accesoria	Integrinas β_1
Bordetella pertussis	Hemaglutinina filamentosa	CR3
Legionella pneumophila	C3bi adsorbido	CR3
Mycobacterium tuberculosis	C3bi adsorbido	CR3
HONGOS PATÓGENOS		
Blastomyces dermatitidis	WI-1	Posiblemente proteínas de matriz e integrinas
Candida albicans	Int1p	Proteínas de matriz extracelular
PROTOZOARIOS PATÓGENOS		
Plasmodium vivax	Forma de merozoíto	Antígeno Fy de Duffy
Plasmodium falciparum	EBA-175	Glucoproteína A
Entamoeba histolytica	Lectina de superficie	*N*-Acetilglucosamina

Abreviatura: CAR, receptor de virus coxsackie y adenovirus (*coxsakie-adenovirus receptor*).

Adhesinas virales

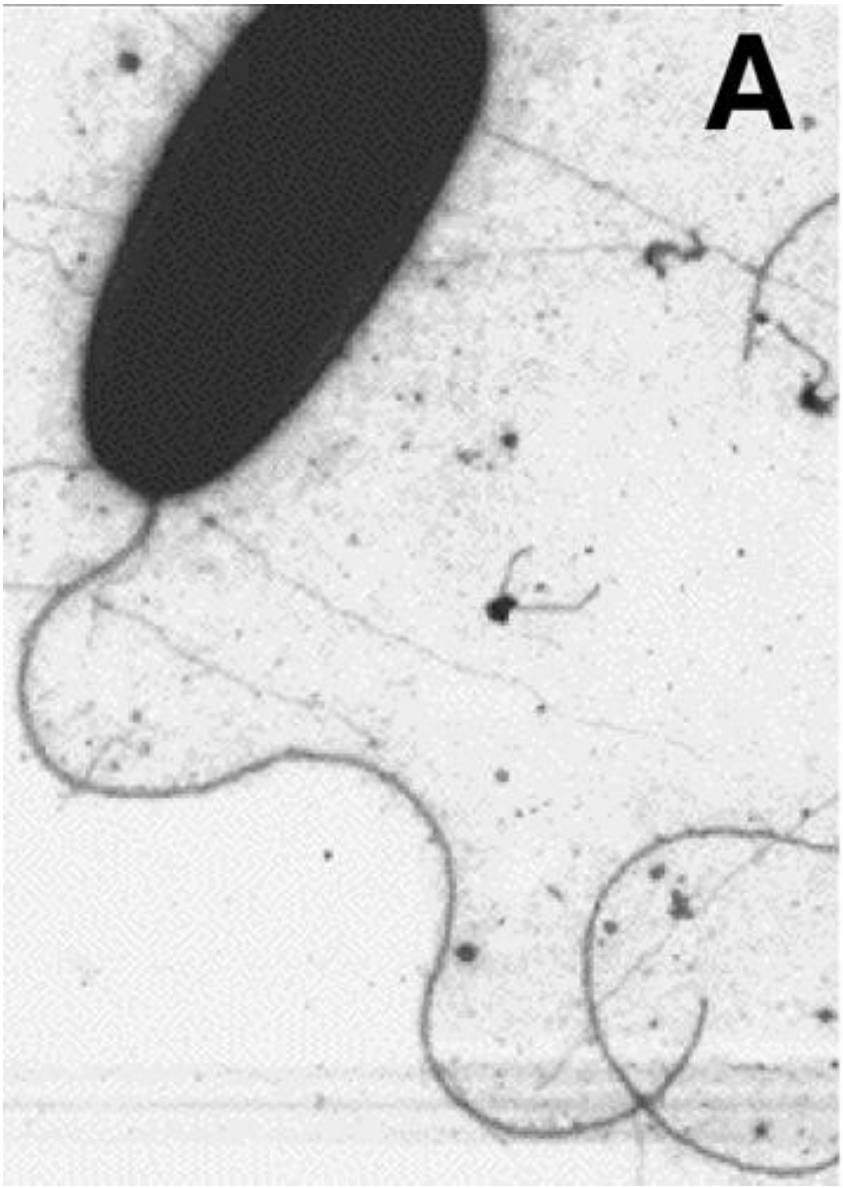
Todos los patógenos víricos necesitan unirse a las células del hospedador, penetrar en ellas y replicarse en su interior. Las proteínas de la cubierta del virus actúan como ligandos para la entrada en la célula, y posiblemente sea necesaria más de una interacción entre el ligando y el receptor; por ejemplo, el VIH utiliza la glucoproteína (gp) 120 de su cubierta para entrar en las células del hospedador uniéndose al CD4 y a uno de dos receptores para las quimiocinas (designados CCR5 y CXCR4). Igualmente, la glucoproteína H del virus del sarampión se une al CD46 y a la moesina (una proteína organizadora de la membrana) en las células hospedadores. La proteína gC del virus del herpes simple se une al sulfato de heparina; este paso va seguido de la unión a las células por mediación de la proteína viral gD (y posiblemente de la gH). Se ha demostrado recientemente que CD46 es el receptor celular para el herpesvirus humano tipo 6.

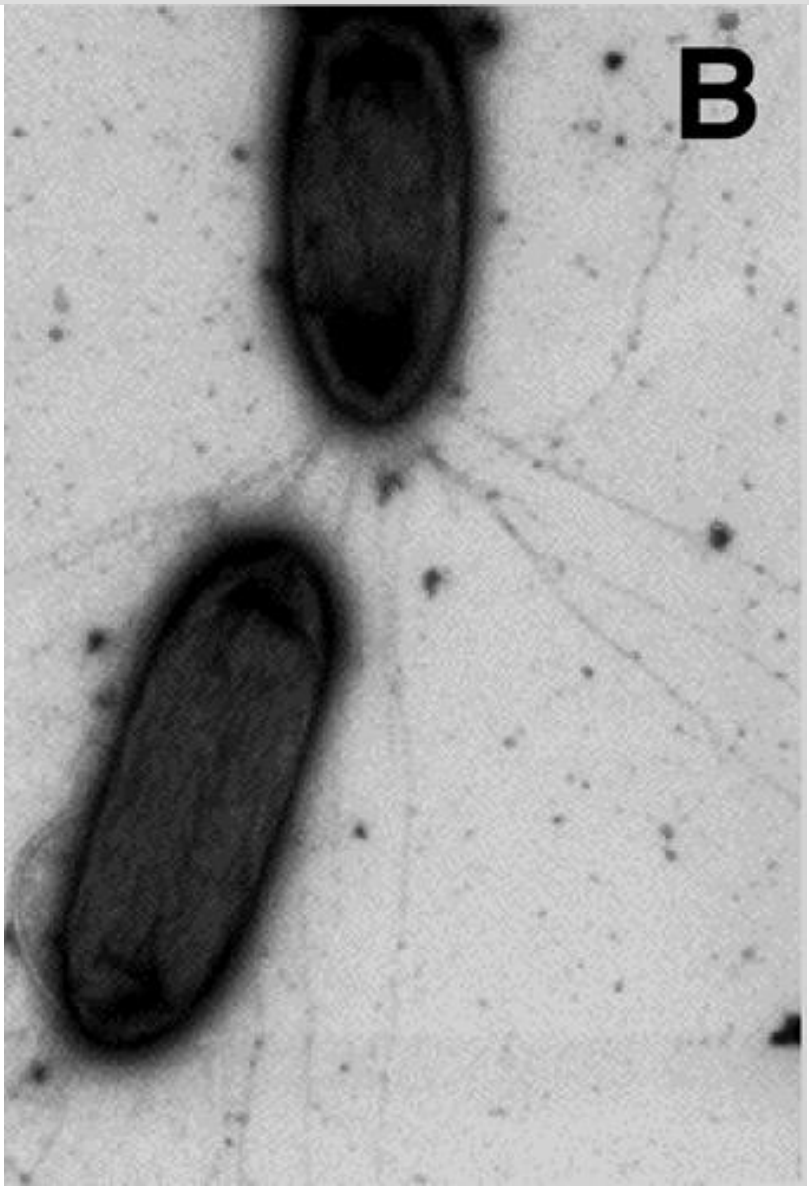
Adhesinas bacterianas

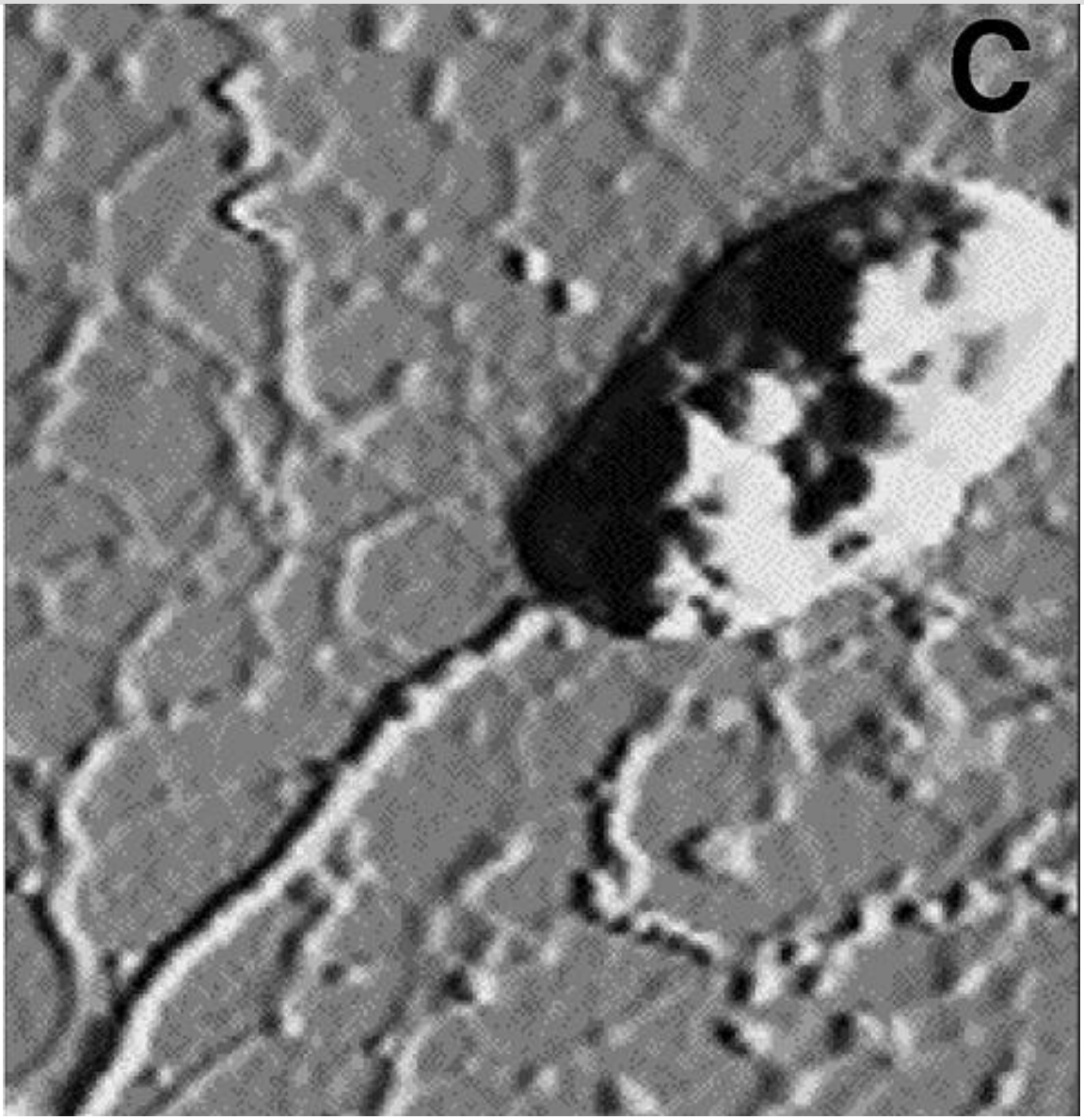
Entre las adhesinas microbianas más estudiadas se encuentran los pili y los flagelos de las bacterias (fig. 105-1). Los *pili* o *fimbrias* los utilizan habitualmente las bacterias gramnegativas para fijarse a las células y tejidos hospedadores. Al microscopio electrónico, estas proyecciones seudopilosas (que alcanzan varios cientos por cada célula) pueden estar confinadas en un extremo del microorganismo (pili polares) o distribuirse más uniformemente sobre la superficie. Cada célula puede tener múltiples pili con funciones diferentes. La mayoría están constituidos por una subunidad proteínica principal (cuyo peso molecular oscila entre 17 000 y 30 000) que polimeriza para formar el pilus. Muchas cepas de *Escherichia coli* expresan pili de tipo 1 de unión al moco, cuya adhesión a los tejidos del hospedador se inhibe por la D-manosa. Otras cepas fabrican la adhesina pilosa P o Pap (vinculada a la pielonefritis) que interviene en la unión a los residuos de digalactosa (gal-gal) sobre los globósidos de los grupos sanguíneos P del ser humano. Estos pili poseen proteínas en el extremo de la unidad pilosa principal que son esenciales para la especificidad de la unión de toda la unidad del pilus. La inmunización con la proteína FimH de unión a manosa del extremo de los pili de tipo 1 impide las infecciones vesicales experimentales por *E. coli* en ratones y monos. Las células de *E. coli* que ocasionan enfermedades diarreicas expresan unos receptores seudopilosos para los enterocitos del intestino delgado, así como otros receptores denominados *factores de colonización*.

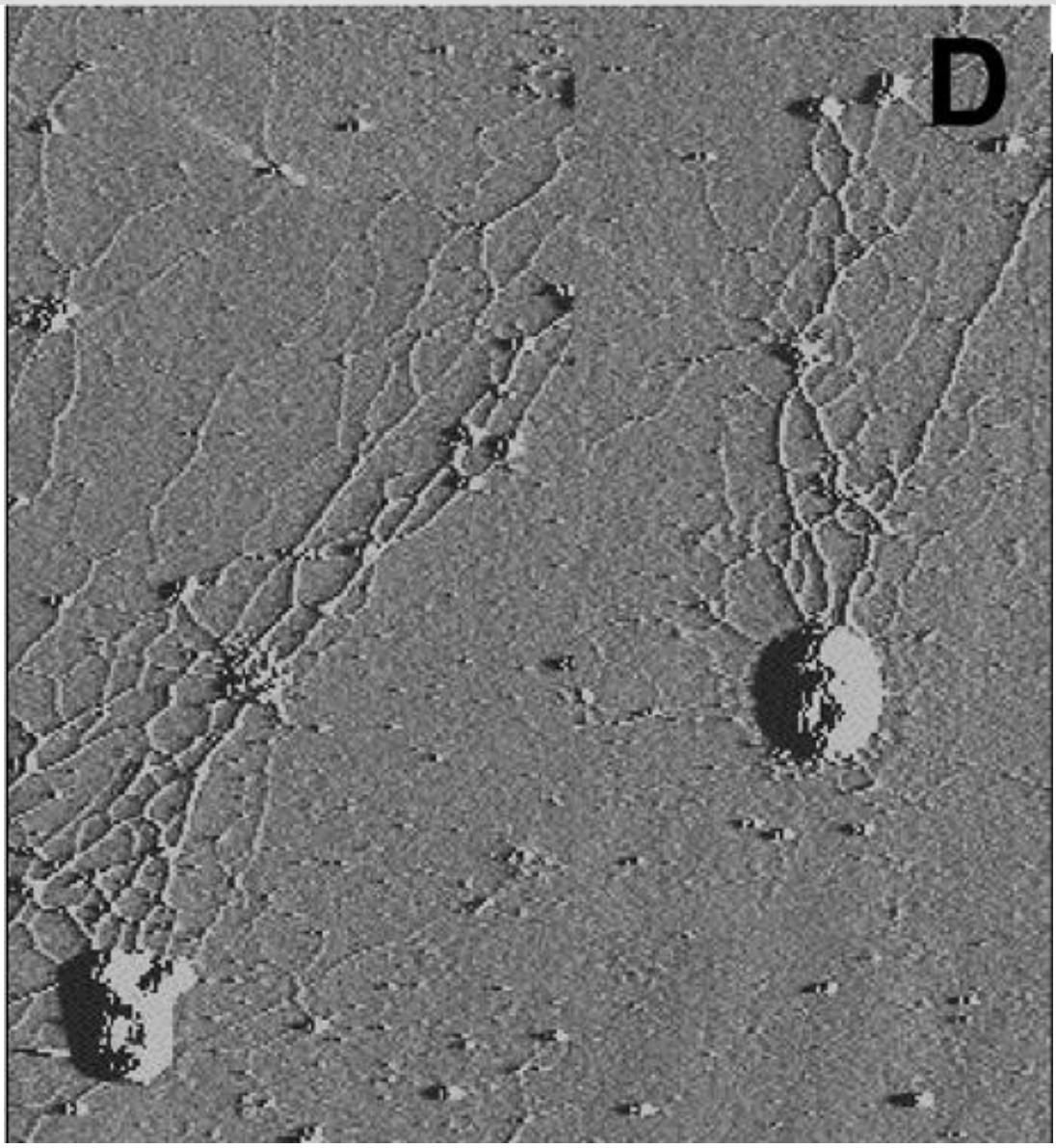
FIGURA 105-1.




A


B


C



Estructuras de la superficie bacteriana. *A* y *B*. Imágenes micrográficas electrónicas tradicionales de células fijas de *Pseudomonas aeruginosa*. Pueden verse los flagelos (*A*) y los pili (*B*) que se proyectan desde los polos bacterianos. *C* y *D*. Imagen microscópica de fuerza atómica de *P. aeruginosa* viva recién depositada sobre una superficie lisa de mica. Esta nueva tecnología revela los detalles tridimensionales finos de las estructuras de la superficie bacteriana. (Imágenes cortesía del *Dr. Martin Lee y del Sr. Milan Bajmociz, Harvard Medical School.*)

Una variedad frecuente de pilus presente en especies de *Neisseria*, especies de *Moraxella, Vibrio cholerae* y *Pseudomonas aeruginosa* actúa de intermediaria en la adhesión de estos microorganismos a las superficies. Estos pili suelen tener una región amino-terminal relativamente constante y una región carboxilo-terminal más variable. Para algunas especies como *N. gonorrhoeae* y *Neisseria meningitidis*, los pili son esenciales para su fijación a las células epiteliales de las mucosas. Para otros microorganismos, como *P. aeruginosa,* su mediación en la adherencia sólo es parcial. Las células de *V. cholerae* parece que tienen dos tipos diferentes de pili para la colonización intestinal. Una estrategia antibacteriana eficaz podría ser la interferencia con esta fase de la colonización, pero los esfuerzos por obtener vacunas basadas en los pili para determinadas enfermedades humanas no han tenido mucho éxito hasta la fecha.

Los *flagelos* son unos apéndices largos unidos a uno o los dos extremos de la célula bacteriana

(flagelos polares) o distribuidos por toda la superficie celular (flagelos peritricos). Al igual que los pili, los flagelos están constituidos por una proteína básica polimerizada o agregada. Las subunidades proteínicas de los flagelos forman una estructura helicoidal cerrada que varía serológicamente en cada especie. Las espiroquetas como *T. pallidum* y *Borrelia burgdorferi* poseen un conjunto de filamentos axiles similares a los flagelos que discurren a lo largo del eje central de la célula y "nadan" rotando en torno a estos filamentos. Algunas bacterias son capaces de deslizarse sobre la superficie en ausencia de estructuras motoras evidentes.

Otras estructuras bacterianas que participan en el proceso de adhesión a los tejidos del hospedador son las proteínas específicas de los estafilococos y los estreptococos que se unen a las proteínas de la matriz extracelular humana como la fibrina, la fibronectina, la laminina y la colágena. Parece que muchos patógenos utilizan a la fibronectina como receptor; una determinada secuencia de esta proteína, Arg-Gly-Asp o RGD, resulta esencial para la unión bacteriana. El lipopolisacárido (LPS) de superficie de *P. aeruginosa* participa en la unión al regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR) sobre las células epiteliales de las vías respiratorias. Los estafilococos coagulasa negativos y *Staphylococcus aureus* colonizan fácilmente las prótesis y los catéteres que se suelen emplear en la práctica clínica; una superficie de polisacáridos compuesta de poli-N-acetilglucosamino elaborado por estos microorganismos facilita la unión al material prostático. Técnicas de imagen de alto poder, como la microscopia de fuerza atómica, han revelado que las células bacterianas tienen una superficie celular no homogénea que podría atribuirse a las diferentes concentraciones de moléculas, en particular adhesinas microbianas, en sitios específicos de ella (fig. 105-1D).

Adhesinas fúngicas

Se han descrito diversas adhesinas fúngicas que actúan en la colonización de las superficies epiteliales, y en especial en la adherencia a estructuras como la fibronectina, la laminina y la colágena. El producto del gen *INT1* de *Candida albicans*, int 1p, comparte ciertas semejanzas con las integrinas de los mamíferos que se unen a las proteínas de la matriz extracelular. La transformación de *Saccharomyces cerevisiae*, que normalmente no es adherente, con este gen permite a las células de esta levadura adherirse a las células epiteliales humanas. La alteración del *INT1* de *Candida albicans* disminuye, sin eliminarla del todo, la adherencia a las células epiteliales, lo que indica que tanto Int 1p como otras adhesinas intervienen en la unión de *C. albicans* a las células epiteliales. Además, la proteína Int 1p es necesaria para la proliferación filamentosa de *C. albicans*, un fenotipo ligado a la virulencia y en especial a la capacidad de atravesar el epitelio queratinizado. *C. albicans,* con deficiencia de *INT1,* tiene una virulencia notablemente menor en un modelo de infección en ratones.

En varios hongos patógenos que desencadenan las infecciones después de la inhalación de material infeccioso, el inóculo es ingerido por los macrófagos alveolares, en cuyo interior las células se transforman en fenotipos patógenos. Al igual que sucede con *C. albicans, Blastomyces dermatitidis* se une a las integrinas CD11b/CD18, así como a CD14 sobre los macrófagos. *B. dermatitidis* fabrica

una proteína de superficie de 120 kDa, denominada WI-1, que interviene en su adherencia. El dominio de unión de WI-1 es homólogo a la invasina, una proteína de *Yersinia* que se une al mismo tipo de receptor de la célula hospedadora. Un factor sin identificar de *Histoplasma capsulatum* también interviene en la unión de este patógeno fúngico a las integrinas de superficie.

Adhesinas de los agentes patógenos eucarióticos

Los parásitos eucarióticos recurren a glucoproteínas de superficie complejas, como las adhesinas, algunas de las cuales son lectinas (proteínas que se fijan a carbohidratos específicos situados sobre las células del hospedador). Por ejemplo, *Plasmodium vivax,* una de las cuatro especies de *Plasmodium* causantes del paludismo, se fija (por medio de la proteína fijadora de Duffy) al carbohidrato antígeno Fy del grupo sanguíneo Duffy sobre los eritrocitos. *Entamoeba histolytica,* tercera causa principal de muerte por enfermedades parasitarias, expresa dos proteínas que se fijan al disacárido galactosa/N-acetil galactosamina. Los informes publicados indican que los niños con anticuerpo IgA de la mucosa contra una de estas lectinas son resistentes a la reinfección por *E. histolytica* virulenta. Los promastigotos de *Leishmania* requieren una glucoproteína de superficie mayor (gp63) para poder ingresar en los macrófagos humanos, que son las principales células diana en la infección por este agente. Esta glucoproteína promueve la fijación del complemento pero inhibe la actividad lítica de éste, lo que permite al parásito emplear los receptores del complemento para introducirse en los macrófagos; la gp63 se fija también a los receptores de fibronectina situados sobre los macrófagos. Además, este agente patógeno puede expresar un carbohidrato que media la fijación a las células del hospedador. Las pruebas con que se cuenta sugieren que, como parte de la formación de granuloma hepático, *Schistosoma mansoni* expresa un epitopo carbohidrato relacionado con el antígeno del grupo sanguíneo X de Lewis que promueve la adherencia de huevecillos de helmintos a células endoteliales vasculares en condiciones inflamatorias.

Receptores del hospedador

Los receptores del hospedador se encuentran tanto en las células objetivo (p. ej., las células epiteliales que revisten las superficies mucosas) como en el interior de la capa mucosa que las cubre. Los patógenos microbianos se unen a muy diversos tipos de receptores del hospedador para causar la infección (cuadro 105-1). La pérdida selectiva de los receptores del hospedador para un patógeno puede conferir una resistencia natural a una población que de otro modo sería susceptible. Por ejemplo, en África occidental 70% de las personas carece del antígeno Fy y son resistentes a la infección por *P. vivax*. *Salmonella typhi*, agente causal de la fiebre tifoidea, utiliza el CFTR para penetrar en la submucosa digestiva después de haber sido ingerido. Las mutaciones homocigotas del *CFTR* son la causa de la fibrosis quística, enfermedad que acorta la vida, por lo que los portadores heterocigotos (p. ej., 4 al 5% de las personas de ascendencia europea) podrían gozar de una ventaja selectiva a causa de una menor predisposición a la infección por *S. typhi*.

Se han señalado múltiples interacciones entre los virus y las células objetivo, y ahora parece claro

que diferentes virus pueden utilizar los mismos receptores celulares para entrar en el hospedador. La lista de receptores seguros y probables para los patógenos víricos es larga, y entre los componentes de membrana del hospedador que pueden servir de receptores están los ácidos siálicos, los gangliósidos, los glucosaminoglucanos, las integrinas y otros miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas, los antígenos de histocompatibilidad, y los reguladores y receptores de los componentes del complemento.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Proliferación microbiana ulterior al ingreso

Los patógenos, una vez unidos al punto de entrada en la mucosa o en la piel, deben replicarse antes de desencadenar la infección completa y la enfermedad. Los ácidos nucleicos de las partículas víricas liberados en el interior de las células pueden traducirse directamente a proteínas víricas (virus RNA de cadena positiva), transcribirse desde una cadena negativa de RNA al mRNA complementario (virus RNA de cadena negativa), o transcribirse a una cadena complementaria de DNA (retrovirus); en los virus DNA, el mRNA se transcribe directamente a partir del DNA vírico, ya sea en el núcleo o en el citoplasma. Para proliferar, las bacterias necesitan adquirir nutrientes específicos o sintetizarlos a partir de los precursores en los tejidos del hospedador. Muchos procesos infecciosos suelen limitarse a determinadas superficies epiteliales, como el virus de la gripe a la mucosa respiratoria, la gonorrea al epitelio genitourinario o la shigelosis al epitelio digestivo. Existen muchas razones para esta especificidad, pero una probablemente importante sea la facultad de tales patógenos de obtener los nutrientes necesarios para su proliferación y su supervivencia a partir de estos ambientes concretos.

Las limitaciones de la temperatura también influyen en el confinamiento de ciertos patógenos a determinados tejidos. Los rinovirus, una de las causas del resfriado común, crecen mejor a 33°C y se replican en los tejidos nasales más fríos, pero no en el pulmón. Las lesiones de la lepra secundarias a *Mycobacterium leprae* se observan en zonas corporales concretas que son relativamente frías. Los hongos patógenos que infectan la piel, los folículos pilosos y las uñas (infecciones dermatofíticas) quedan limitados a la capa queratinosa exterior, más fría, del epitelio.

Un asunto de gran interés es la capacidad de muchas especies de bacterias, hongos y protozoarios para proliferar en masas multicelulares denominadas *biocapas*. Estas masas presentan grandes diferencias bioquímicas y morfológicas con respecto a las células individuales de existencia libre denominadas *células del plancton.* La proliferación en las biocapas modifica el metabolismo microbiano, favorece la producción de factores de virulencia extracelulares y disminuye la sensibilidad a los biocidas, a los agentes antimicrobianos, y a las moléculas y células de defensa del hospedador. La proliferación de *P. aeruginosa* sobre la mucosa bronquial durante una infección crónica, de los estafilococos y otros patógenos sobre las prótesis, y de los patógenos dentales sobre la superficie del diente para formar el sarro, son algunos ejemplos de la proliferación microbiana en biocapas relacionada con enfermedades en el ser humano. Muchos otros agentes patógenos pueden formar biopelículas durante su crecimiento *in vitro*, pero los datos con que se cuenta son

insuficientes para saber si esta propiedad guarda relación con virulencia microbiana e inducción de enfermedad.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16121184]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Evasión de las defensas innatas del hospedador

Es probable que los microbios hayan interaccionado con las superficies epiteliales y las mucosas desde la aparición de los microorganismos multicelulares, por lo que no resulta sorprendente que estos hospedadores hayan desarrollado en su superficie un conjunto de mecanismos de defensa innatos que puedan detectar la presencia de los patógenos y contribuir a su eliminación. La piel tiene un carácter ácido y está bañada con ácidos grasos tóxicos para muchos microorganismos. Los patógenos que prosperan en la piel, como los estafilococos, deben tolerar estas condiciones adversas. Las propias superficies mucosas presentan una barrera compuesta por una gruesa capa de moco que atrapa a los microbios y facilita su transporte fuera del cuerpo mediante procesos como la depuración mucociliar, la tos o la micción. Las secreciones de las mucosas, la saliva y las lágrimas contienen factores antibacterianos como la lisozima y factores antivirales como los interferones. La acidez gástrica es un medio hostil para la supervivencia de muchos patógenos ingeridos, y muchas superficies mucosas, en especial la nasofaringe, el conducto vaginal y el tubo digestivo, contienen una flora saprófita de microbios comensales que interfiere con la capacidad de los patógenos para colonizar e infectar al hospedador.

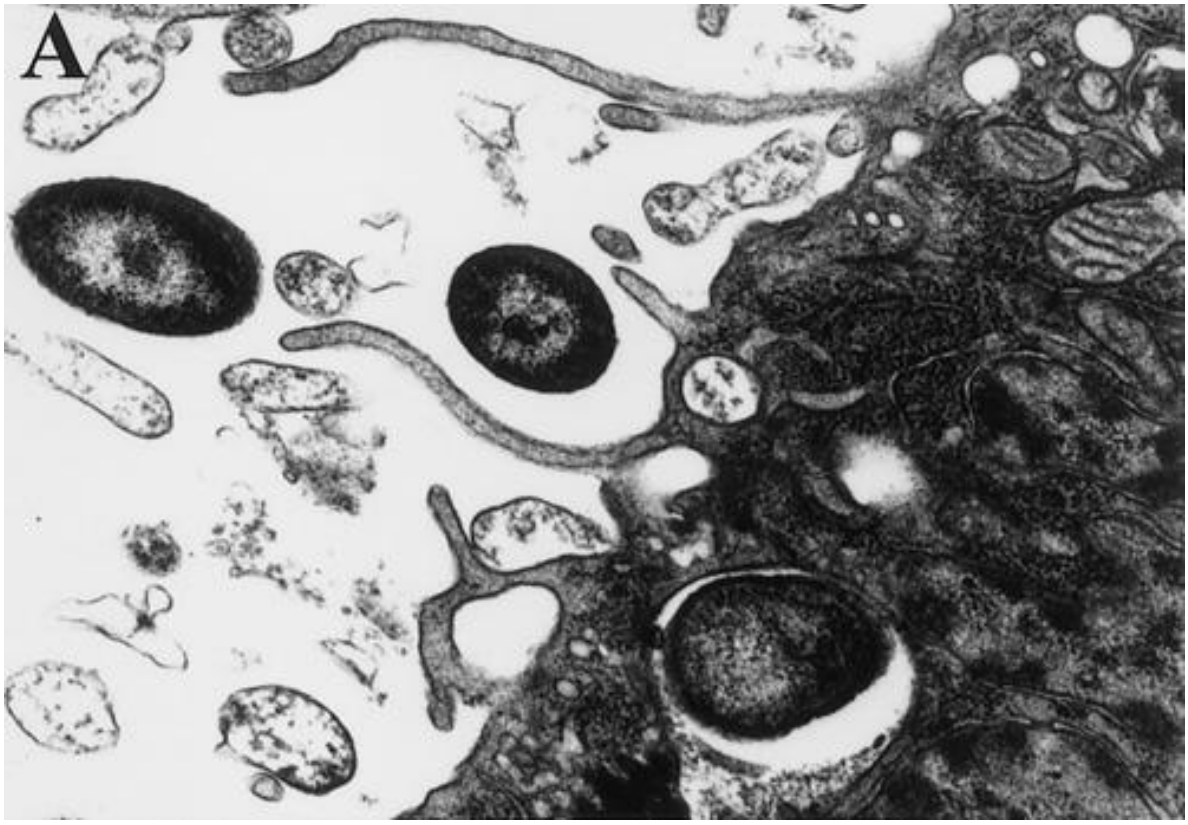
Los patógenos que sobreviven a estos factores todavía deben luchar contra las respuestas endocíticas, fagocíticas e inflamatorias del hospedador, así como contra los factores genéticos de este último que determinan el grado de supervivencia y de proliferación que puede tener un patógeno. La proliferación de los patógenos víricos que penetran en la piel o en las células epiteliales de la mucosa puede verse limitado por un conjunto de factores genéticos del hospedador, como la producción de interferones, la modulación de los receptores para la entrada de los virus, y los factores de predisposición relacionados con la edad y las hormonas; por el estado de nutrición; e incluso por los hábitos personales como el tabaquismo y el ejercicio.

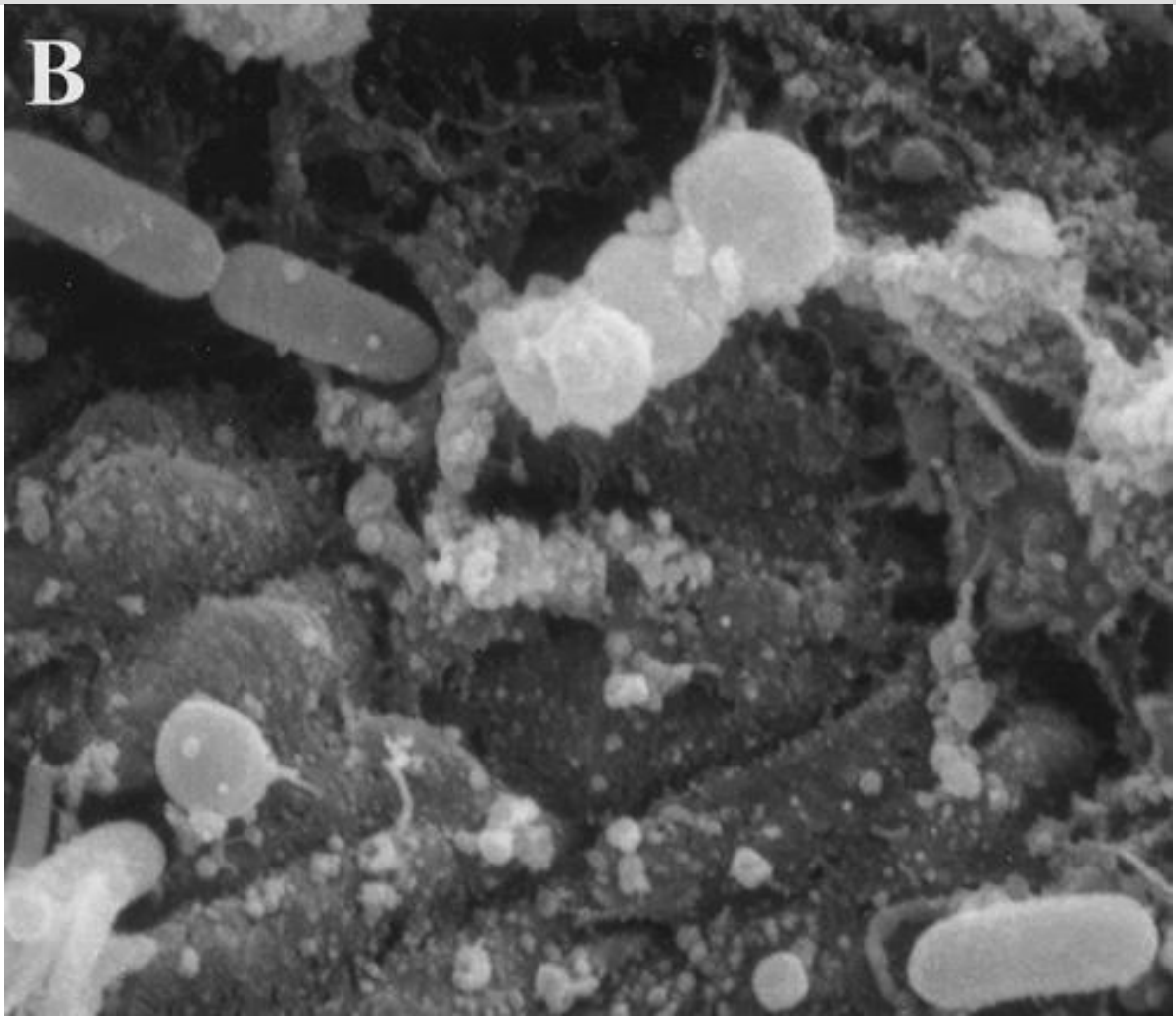
Encuentros con las células epiteliales

Durante el último decenio se ha demostrado que muchos patógenos bacterianos penetran en las células epiteliales (fig. 105-2), a menudo utilizando para ello estructuras de superficie especializadas que se unen a los receptores para la interiorización. No obstante, todavía no está bien definida la participación exacta ni la importancia de este proceso en la infección y la enfermedad para la mayor parte de estos patógenos. La entrada de las bacterias dentro de las células epiteliales del hospedador se contempla como un medio para propagarse hacia los tejidos

adyacentes o más profundos, o como una vía hacia un refugio donde evitar la ingestión y la destrucción por los fagocitos. Por ejemplo, la entrada en la célula epitelial parece ser un aspecto esencial de la inducción de la disentería por *Shigella*.

FIGURA 105-2.





Entrada de la bacteria en las células epiteliales. *A*. Interiorización de *P. aeruginosa* en las células epiteliales respiratorias cultivadas que expresan el regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) natural, el receptor para la ingestión bacteriana. *B*. Entrada de *P. aeruginosa* en las células epiteliales traqueales murinas tras una infección adquirida por vía intranasal.

Curiosamente, las cepas menos virulentas de muchos patógenos bacterianos tienen más facilidad para entrar en las células epiteliales que las cepas más virulentas; un ejemplo de esto son las bacterias que carecen de la cápsula de polisacáridos de superficie necesaria para generar enfermedades graves. De este modo, los mutantes isogénicos o variantes carentes de cápsula de *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, S. agalactiae (Streptococcus* del grupo B) y *S. pyogenes* penetran mejor en las células epiteliales que las variantes encapsuladas originales que producen una enfermedad diseminada. Estas observaciones han llevado a proponer que la entrada en la célula epitelial puede ser una manifestación de las defensas del hospedador que permite eliminar las bacterias gracias a la descamación de las células epiteliales que las contienen e iniciar una reacción inflamatoria subclínica. Sin embargo, una consecuencia de este proceso sería la aparición en el epitelio, lo que permitiría a los microorganismos no ingeridos penetrar hasta la submucosa. Esto se ha documentado en las infecciones por *Salmonella typhimurium* en los ratones y en las infecciones vesicales experimentales por *E. coli* uropatógeno. En el último sistema, los pili bacterianos participan en la fijación a las glucoproteínas integrales de la membrana, denominadas *uroplaquinas*, que revisten las células del hospedador, y el resultado es la exfoliación de las células con las bacterias unidas Más tarde, las células bacterianas residuales que invaden el epitelio sin piel

desencadenan la infección. Cuando el inóculo bacteriano es escaso, la ingestión por las células epiteliales y la inflamación subclínica quizás puedan eliminar eficazmente a los patógenos, mientras que con inóculos mayores, una proporción de las bacterias que han sobrevivido penetra en el tejido del hospedador a través de la superficie dañada de la mucosa y se multiplica, dando lugar a la enfermedad. Por otra parte, si la respuesta adecuada por parte de la célula epitelial contra un patógeno fracasa, el microorganismo puede sobrevivir sobre una superficie mucosa donde, si consigue evitar otras defensas del hospedador, puede proliferar y provocar una infección local. A lo largo de estas líneas, como se ha señalado anteriormente, *P. aeruginosa* es introducida en las células epiteliales por el CFTR, una proteína que falta o que no es funcional en los casos más graves de fibrosis quística. La consecuencia clínica más importante de esta enfermedad es la infección crónica de la superficie de las vías respiratorias por *P. aeruginosa* en 80 a 90% de los pacientes con fibrosis quística. El componente clave de la hipersensibilidad de estos pacientes a la infección crónica de las vías respiratorias parece ser la incapacidad de las células epiteliales para ingerir y facilitar la eliminación de *P. aeruginosa.*

Encuentros con los fagocitos

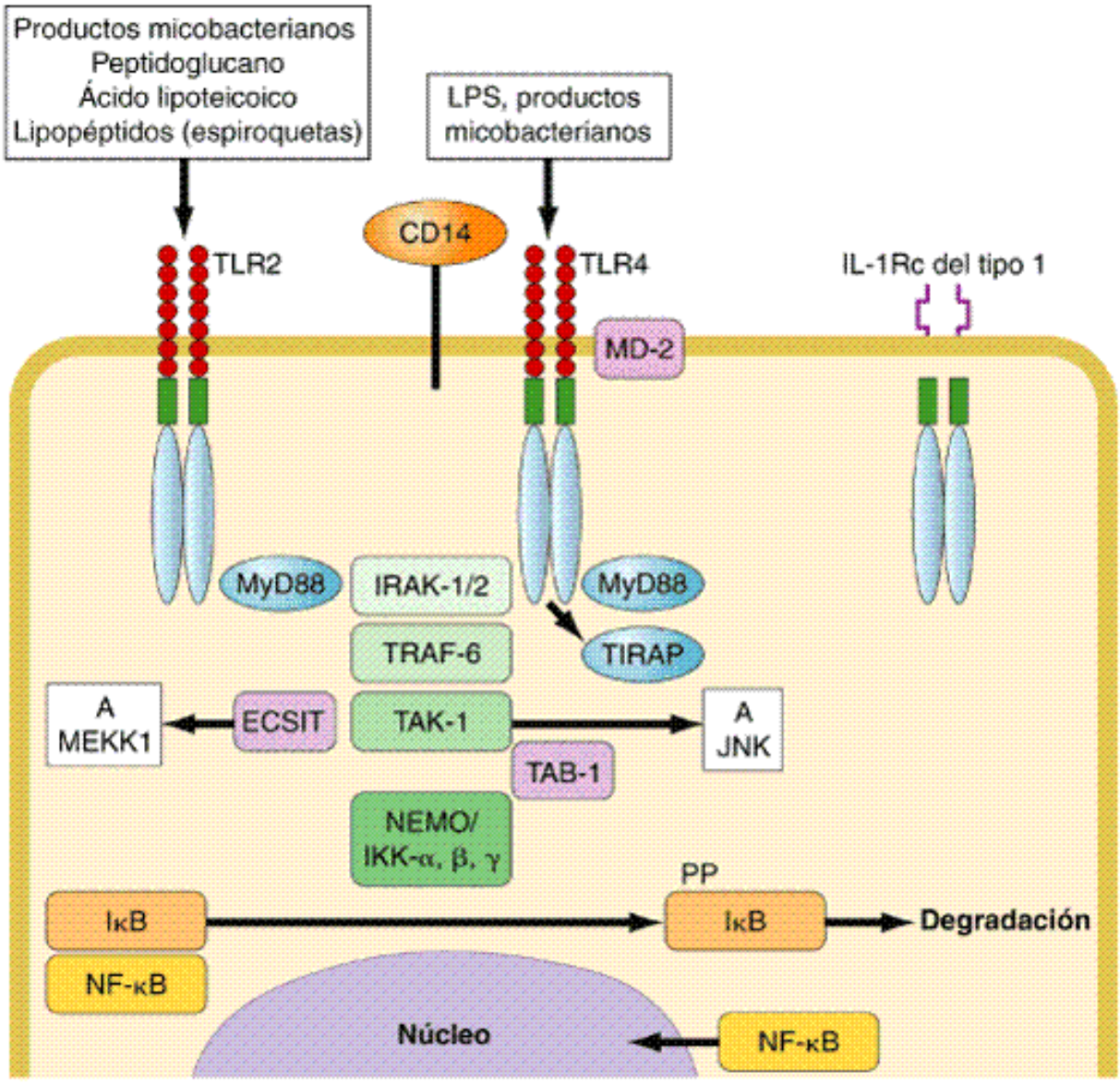
Fagocitosis e inflamación

La fagocitosis de los microbios es un mecanismo de defensa innato del hospedador que limita la proliferación y la propagación de los patógenos. Los fagocitos acuden rápidamente al lugar de la infección coincidiendo con el inicio de la inflamación. La ingestión de los microbios, tanto por los macrófagos fijados a los tejidos como por los fagocitos circulantes, probablemente sea la causa de que la mayor parte de los microorganismos tenga una capacidad limitada para generar enfermedades. Las *colectinas, colágenas solubles de defensa* o las *moléculas de reconocimiento de patrón*, nombres todos ellos de una familia de moléculas relacionadas, se encuentran en la sangre (lectina de unión a la manosa), en el pulmón (proteínas A y D de la sustancia tensoactiva) y muy probablemente en otros tejidos y se unen a los hidratos de carbono de la superficie de los microorganismos para favorecer su eliminación por los fagocitos. Las bacterias parecen ser fagocitadas principalmente por los leucocitos polimorfonucleares (PMN), mientras que los eosinófilos se observan a menudo allí donde existe una infección producida por protozoarios o por parásitos multicelulares. Los patógenos que prosperan deben, por definición, evitar ser eliminados por los fagocitos. Una de las estrategias antifagocitosis utilizada por las bacterias y por el hongo patógeno *Cryptococcus neoformans* consiste en elaborar antígenos polisacáridos de superficie de peso molecular alto, a menudo formando una cápsula que recubre la superficie celular. La mayor parte de las bacterias patógenas fabrica estas cápsulas antifagocíticas.

La activación de los fagocitos locales en los tejidos es uno de los pasos claves para desencadenar la inflamación y la migración de nuevos fagocitos hacia los lugares infectados, por lo que se ha prestado mucha atención a los factores microbianos que inician la inflamación. Los encuentros con los fagocitos están gobernados en su mayor parte por la estructura de los constituyentes microbianos que desencadenan la inflamación, y el conocimiento detallado de estas estructuras ha

contribuido notablemente a comprender los mecanismos moleculares de la patogenia microbiana (fig. 105-3). Uno de los sistemas mejor estudiados es el de la interacción entre los LPS de las bacterias gramnegativas y la proteína de membrana CD14 anclada al glucosilfosfatidilinositol (*glycosylphosphatidylinositol*, GPI) sobre la superficie de los fagocitos, incluidos tanto los macrófagos circulantes y hísticos como los PMN. También se observa una variedad soluble de la CD14 en el plasma y sobre las superficies mucosas. Una proteína plasmática de unión al lipopolisacárido (LPS) (*LPS-binding protein*, LBP), transfiere el LPS a la CD14 de la membrana de las células mieloides y favorece la unión del LPS a la CD14 soluble. Los complejos solubles CD14/LPS/LBP se unen a muchos tipos de células y pueden ser interiorizados para dar comienzo a las respuestas celulares a los patógenos microbianos. Se ha demostrado que los peptidoglucanos y el ácido lipoteitoico de las bacterias grampositivas, así como los productos de la superficie celular de las micobacterias y las espiroquetas pueden reaccionar con la CD14 (fig. 105-3).

FIGURA 105-3.



Vías de señalización celular para la producción de citocinas inflamatorias por reacción a los productos microbianos. Diversos constituyentes de la superficie de la célula microbiana interactúan con CD14, que a su vez lo hace de una manera aún no identificada con receptores del tipo Toll (TLR). Algunos factores microbianos no necesitan CD14 para interactuar con estos últimos receptores. El cofactor MD-2, que es un cofactor que facilita la reacción al lipopolisacárido (LPS), guarda relación con el TLR4 (y en cierto grado con el TLR2). Tanto CD14 como los TLR contienen dominios extracelulares ricos en leucina. Los dominios citoplásmicos de los TLR se oligomerizan para fijarse a la proteína adaptadora general MyD88, que también se fija a los miembros del grupo de las proteínas transmembrana del receptor de interleucina-1 (IL-1Rc) a causa de la homología del dominio intracelular. La proteína TIRAP (proteína adaptadora que contiene el dominio TIR [*TIR domain-containing adaptor protein*]) participa en la transducción de señales provenientes de TLR4. El complejo receptor forma cúmulos u oligomeriza; la oligomerización va seguida de activación de las moléculas transductoras de señal como IRAK-1/2 (cinasas 1 o 2 relacionadas con IL-1Rc), TRAF-6 (factor 6 relacionado con el receptor del factor de necrosis tumoral [*tumor necrosis factor receptor-associated factor 6*]), TAK-1 (cinasa 1 activadora del factor transformador del crecimiento beta [*transforming growth factor β-activating kinase 1*]) y TAB1 (proteína fijadora de TAK1 [*TAK1-binding protein 1*])/NIK (cinasa de interacción Nck [*Nck-interacting kinase*]). Además de activar a otras vías de señalización que culminan en la producción de citocinas y reacciones de estrés, como las de las vías de la cinasa N-terminal c-Jun (*c-Jun N-terminal kinase, JNK*) y de la cinasa MAP (MEKK1) [por vía del intermediario de señalización evolutivamente conservado en las vías Toll (*evolutionarily conserved signaling intermediate in Toll pathways*, ECSIT)], la señalización mediada por TLR produce activación del complejo de cinasa inducible, IKK-α, β y γ. El IKK-γ se llama también NEMO [modulador esencial del factor nuclear κB (NF-κB) (*nuclear factor* {κB [NF-κB]} *essential modulator*)]. Éstos son parte de un complejo de mayor tamaño que fosforila la porción inhibidora (I) del NF-κB, lo que tiene como consecuencia descarga de IκB desde el NF-κB. Acto seguido, el IκB fosforilado (*phosphorylated*, PP) se degrada, y el NF-κB se transloca al núcleo, en el que se fija en los sitios transcripcionales sobre los genes apropiados, muchos de los cuales codifican las proteínas inflamatorias. (Figura cortesía del *Dr. Terry Means* y el *Dr. Douglas Golenbock*.)

Los receptores anclados al GPI carecen de dominios para enviar señales intracelulares, y son los receptores de tipo Toll (*Toll-like receptors*, TLR) de los mamíferos quienes transducen las señales para conseguir la activación celular debida a la unión del LPS. Los TLR inician la activación celular a través de una serie de moléculas transductoras (fig. 105-3) que realizan la translocación hasta el núcleo del factor de transcripción NF-κB, un interruptor maestro para la producción de importantes citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor*, TNF-α) y la interleucina-1 (IL-1).

El comienzo de la inflamación no sólo se produce con el LPS o el peptidoglucano sino también con partículas víricas y otros productos microbianos como los polisacáridos, las enzimas y las toxinas. Los flagelos de las bacterias activan la inflamación al fijarse al TLR5. Las bacterias producen, además, una proporción alta de moléculas de DNA con residuos CpG no metilados que activan la inflamación por medio del TLR9. El TLR3 reconoce al RNA de doble banda, molécula de reconocimiento de patrón producida por muchos virus durante su ciclo de replicación. Tanto TLR1 como TLR6 guardan relación con TLR2 para promover el reconocimiento de las proteínas y los péptidos microbianos acilados.

La molécula del factor 88 de diferenciación mieloide (MyD88) es una proteína adaptadora

generalizada que se fija a los dominios citoplásmicos de todos los TLR conocidos y también a los que son parte de la familia de los receptores de IL-1 (IL-1Rc). En muchos estudios se ha demostrado que la transcripción de señales mediada por MyD88 desde los TLR y los IL-1Rc es de importancia crucial para la resistencia innata a la infección. Los ratones que carecen de MyD88 son más susceptibles que los animales normales a la infección por *Streptococcus* del grupo B, *Listeria monocytogenes* y *Mycobacterium tuberculosis.*

Otras interacciones entre los patógenos microbianos y los fagocitos

Otro método de que disponen los patógenos para evitar su destrucción por los fagocitos es la producción de factores que son tóxicos para los fagocitos o que interfieren con sus funciones quimiotácticas y de digestión. Las hemolisinas, las leucocidinas y similares son unas proteínas microbianas que pueden destruir a los fagocitos que tratan de ingerir a los microorganismos que elaboran estas sustancias. Por ejemplo, las hemolisinas estafilocócicas inhiben la quimiotaxis de los macrófagos y destruyen a todas estas células. La estreptolisina O de *S. pyogenes* se une al colesterol de las membranas de los fagocitos y desencadena un proceso de desgranulación interna, de forma que los componentes tóxicos normalmente secuestrados dentro de los gránulos se liberan en el citoplasma del fagocito. *Entamoeba histolytica*, un protozoo intestinal que ocasiona la disentería amebiana, puede romper las membranas de los fagocitos con los que ha entrado en contacto directo a través de la liberación de la fosfolipasa A y de los péptidos que forman poros.

Supervivencia de los microbios en el interior de los fagocitos

Muchos patógenos microbianos importantes emplean una gran variedad de estrategias para sobrevivir dentro de los fagocitos (particularmente los macrófagos) después de haber sido ingeridos. La inhibición de la fusión de la vacuola fagocitaria (el fagosoma) que contiene al microbio ingerido con los gránulos lisosómicos que contienen las sustancias antimicrobianas (el lisosoma) permite a *M. tuberculosis, S. typhi* y *Toxoplasma gondii* sobrevivir dentro de los macrófagos. Algunos microorganismos, como *Listeria monocytogenes*, escapan hacia el citoplasma del fagocito para multiplicarse y, finalmente, propagarse a otras células. La resistencia a la destrucción en el interior del macrófago y la proliferación subsiguiente son esenciales para que las infecciones por herpesvirus, virus del sarampión, poxvirus, *Salmonella, Yersinia, Legionella, Mycobacterium, Trypanosoma, Nocardia, Histoplasma, Toxoplasma* y *Rickettsia* tengan éxito. Ciertas especies de *Salmonella* utilizan un sistema maestro de regulación, en el que los genes *PhoP/PhoQ* controlan otros genes, para entrar y sobrevivir en el interior de las células; la supervivencia intracelular ocasiona la aparición de cambios estructurales en la cubierta de LPS de la célula.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Invasión de los tejidos y tropismo hístico

Invasión hística

La mayor parte de los patógenos víricos provocan la enfermedad al proliferar en los lugares de entrada cutáneos y mucosos, pero algunos patógenos se propagan desde dichos lugares hasta otros tejidos más profundos. Los virus se pueden propagar a través de los nervios (virus de la rabia) o el plasma (picornavirus), o en el interior de las células sanguíneas migratorias (virus de la poliomielitis, virus de Epstein-Barr y muchos otros). Existen unos genes víricos específicos que determinan dónde y cómo se pueden propagar algunas cepas de virus.

Las bacterias pueden invadir las capas más profundas del tejido mucoso a través de su captación intracelular por las células epiteliales, atravesando las uniones entre las células epiteliales, o penetrando a través de las superficies epiteliales sin piel. En las cepas virulentas de *Shigella* y de *E. coli* invasor, las proteínas de la membrana externa son fundamentales para la invasión de las células epiteliales y la multiplicación bacteriana. Especies de *Neisseria* y *Haemophilus* penetran en las células mucosas por mecanismos poco conocidos antes de diseminarse hacia el torrente sanguíneo. Los estafilococos y los estreptococos elaboran diversas enzimas extracelulares, como hialuronidasa, lipasas, nucleasas y hemolisinas, que probablemente sean importantes para la degradación de las estructuras celulares y de la matriz, permitiendo el acceso de las bacterias a tejidos más profundos y a la sangre. A menudo, los microorganismos que colonizan el aparato digestivo son capaces de atravesar la mucosa y pasar a la sangre y, cuando las defensas del hospedador son insuficientes, producir bacteriemia. *Yersinia enterocolitica* puede invadir la mucosa gracias a la actividad de la proteína invasina. Algunas bacterias (p. ej., *Brucella*) son transportadas desde una mucosa hasta un lugar distante por las células fagocíticas (p. ej., leucocitos polimorfonucleares o PMN) que ingieren a las bacterias pero no son capaces de destruirlas.

Los patógenos fúngicos casi siempre se aprovechan del hospedador inmunodeprimido para diseminarse por vía hematógena hacia los tejidos más profundos. El SIDA epidémico ha ilustrado repetidamente este principio: la inmunodeficiencia de muchos pacientes infectados por el VIH permite el desarrollo de infecciones fúngicas potencialmente mortales en el pulmón, la sangre y el cerebro. Aparte de la cápsula de *C. neoformans,* no se han caracterizado detalladamente otros antígenos fúngicos específicos que participen en la invasión hística. Tanto los patógenos fúngicos como los protozoarios (p. ej., especies de *Plasmodium* y *E. histolytica*) sufren cambios morfológicos

para propagarse en el interior del hospedador. Los parásitos del paludismo crecen en los hepatocitos en forma de merozoítos y se liberan en la sangre para invadir a los eritrocitos y convertirse en trofozoítos. *E. histolytica* se encuentra en la luz intestinal tanto en forma de quiste como de trofozoíto, la vía de entrada en el hospedador, pero únicamente el trofozoíto puede propagarse de forma generalizada para provocar los abscesos hepáticos amebianos. Otros patógenos protozoarios como *T. gondii, Giardia lamblia* y *Cryptosporidium* también sufren cambios morfológicos notables tras la infección inicial para propagarse a otros tejidos.

Tropismo hístico

La tendencia de determinados microbios a causar enfermedades mediante la infección de tejidos específicos es conocida desde los albores de la bacteriología, aunque de la base molecular de esta tendencia se sabe mucho menos que del tropismo hístico de los virus. En la capacidad de ciertos virus para penetrar en las células del interior de los tejidos y alterar su función normal subyacen un conjunto de interacciones específicas entre receptor y ligando, pero la sola presencia de un receptor para el virus en el tejido objetivo no es suficiente para el tropismo celular. El tropismo depende tanto de factores celulares como de la vía de entrada del virus, la capacidad del virus para penetrar dentro de la célula, los elementos genéticos del virus que regulan la expresión de los genes, y las vías de propagación del virus en un tejido. Algunos genes víricos se transcriben mejor en células específicas, como los genes del virus de la hepatitis B en los hepatocitos y los genes del virus de Epstein-Barr en los linfocitos B. La vía de inoculación del virus de la poliomielitis determina su neurotropismo, aunque no se conocen del todo las bases moleculares de este proceso.

Las especies de *Neisseria* son un ejemplo claro de que el mecanismo del tropismo hístico de las infecciones bacterianas y protozoarias se conoce peor. No se ha llegado a explicar bien por qué *N. gonorrhoeae* coloniza e infecta el aparato genital del ser humano mientras que *N. meningitidis,* una especie estrechamente relacionada, coloniza principalmente la bucofaringe. *N. meningitidis* expresa un polisacárido capsular ausente en *N. gonorrhoeae*; sin embargo, no existen pruebas de que esta propiedad influya en los diferentes tropismos hísticos mostrados por estas dos especies bacterianas. *N. gonorrhoeae* puede utilizar el ácido *N*-acetilneuramínico monofosfato de citidina del hospedador para añadir ácido *N*-acetilneuramínico (ácido siálico) a la cadena lateral de los lipooligosacáridos (LOS), modificación que parece hacer resistente al microorganismo frente a las defensas del hospedador. El lactato, presente en concentraciones altas sobre la superficie de la mucosa genital, estimula la sialilación del LOS del gonococo. Las bacterias que poseen ácido siálico en sus cápsulas, como *N. meningitidis, E. coli* K1 y los estreptococos del grupo B, muestran una tendencia a ocasionar meningitis, si bien esta generalización tiene muchas excepciones. Por ejemplo, todos los serotipos conocidos de estreptococos del grupo B poseen ácido siálico en sus cápsulas, pero sólo uno de ellos (el tipo III) es el responsable de la mayor parte de los casos de meningitis por estreptococos B. Además, tanto *Haemophilus influenzae* como *S. pneumoniae* pueden producir fácilmente meningitis, y estos microorganismos no poseen ácido siálico en sus cápsulas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lesión hística y enfermedad

La enfermedad es un fenómeno complejo consecuencia de la invasión y destrucción de los tejidos, la elaboración de las toxinas bacterianas, y la respuesta del hospedador. Gran parte del daño que generan los virus se debe al efecto citopático de éstos sobre las células del hospedador y a la inhibición de las defensas del hospedador. La proliferación de las bacterias, los hongos y los protozoarios en el tejido, que puede acompañarse o no de la elaboración de toxinas, también puede afectar la función hística y dar origen a la enfermedad. La elaboración de toxinas por parte de algunas bacterias, y posiblemente de algunos hongos, es uno de los mecanismos moleculares de la patogenia mejor estudiados, mientras que los factores del hospedador como la interleucina-1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-□), las cininas, las proteínas inflamatorias, los productos de activación del complemento y los mediadores derivados de los metabolitos del ácido araquidónico (leucotrienos) y de la desgranulación celular (histaminas) fácilmente contribuyen a la gravedad de la enfermedad.

Enfermedad vírica

Se sabe que los patógenos víricos inhiben las respuestas inmunitarias del hospedador por un conjunto de mecanismos. Las respuestas inmunitarias se pueden ver afectadas por una regulación a la baja de la producción de la mayor parte de las moléculas del complejo principal (*major histocompatibility complex*, MHC) de histocompatibilidad (proteína E3 de adenovirus), por una disminución del reconocimiento por parte de las células T citotóxicas de las células infectadas por el virus (antígeno EBNA 1 del virus de Epstein-Barr y proteína IE del citomegalovirus), por la síntesis de proteínas receptoras del complemento codificadas por el virus (herpesvirus y virus de la vacuna) y que protegen a las células infectadas de la lisis a través del complemento, por la síntesis de proteínas que interfieren con la acción del interferón (virus de la gripe y poxvirus), y por la elaboración de proteínas superantigénicas (virus del tumor mamario del ratón y los retrovirus relacionados, nucleocápside del virus de la rabia y, posiblemente, la proteína Nef del VIH). Los superantígenos activan a grandes poblaciones de linfocitos T que expresan determinados subconjuntos de la proteína beta del receptor del linfocito T, provocando una liberación masiva de citocinas y las consiguientes reacciones del hospedador. Otro de los mecanismos moleculares de la virulencia vírica consiste en la producción de factores de crecimiento peptídicos para las células hospedadoras que alteran el crecimiento, la proliferación y la diferenciación celular normales. Además, los factores víricos se pueden unir e interferir con la función de los receptores del

hospedador para moléculas de señalización. La regulación de la producción de citocinas durante la infección vírica puede estimular el crecimiento del virus dentro de las células que tienen receptores para la citocina, y los homólogos de la citocina codificados por el virus (p. ej., proteína BCRF1 del virus de Epstein-Barr, que guarda una gran homología con la molécula inmunoinhibidora IL-10) pueden en potencia evitar la depuración de las partículas víricas por medio de la respuesta inmunitaria. Los virus pueden provocar enfermedades en las células nerviosas interfiriendo las concentraciones de los neurotransmisores sin destruir necesariamente a las células; también pueden inducir la muerte celular programada (apoptosis) para destruir los tejidos, o la producción de inhibidores de la apoptosis para permitir una infección vírica prolongada de las células. En conjunto, cualquier alteración de la función celular e hística normal debida a la infección vírica puede ser la base de la enfermedad clínica resultante.

Toxinas bacterianas

Entre las primeras enfermedades infecciosas que se conocieron figuraban las que se deben a las bacterias que elaboran toxinas. Las toxinas de la difteria, el botulismo y el tétanos son las responsables de la enfermedad vinculada a las infecciones transmitidas por *Corynebacterium diphtheriae, Clostridium botulinum* y *C. tetani,* respectivamente. Las enterotoxinas producidas por *E. coli, Salmonella, Shigella, Staphylococcus* y *V. cholerae* contribuyen a la enfermedad diarreica producida por estos microorganismos. Estafilococos, estreptococos, *P. aeruginosa* y *Bordetella* elaboran diversas toxinas que desencadenan o contribuyen a desencadenar enfermedades, como la toxina 1 del síndrome del choque tóxico (*toxic shock syndrome toxin 1*, TSST-1), la toxina eritrógena, las exotoxinas A, S y U, y la toxina de la tos ferina. Muchas de estas toxinas (p. ej., las toxinas del cólera, de la difteria y de la tos ferina, la toxina termolábil de *E. coli* y la exotoxina de *P. aeruginosa)* poseen una actividad difosfato de adenosina (*adenosine diphosphate*, ADP)-ribosiltransferasa mediante la cual catalizan enzimáticamente la transferencia de la porción ADP-ribosilo de la nicotinamida-difosfato de adenina a las proteínas objetivo para inactivarlas. Las enterotoxinas estafilocócicas, la TSST-1 y las exotoxinas estreptocócicas piógenas se comportan como "superantígenos" y estimulan la proliferación de ciertas células T sin que las células presentadoras de los antígenos procesen la toxina proteínica. Parte de este proceso implica la estimulación de las células presentadoras de los antígenos para que produzcan IL-1 y TNF-α, sustancias que se han relacionado con muchos de los caracteres clínicos de enfermedades como el síndrome del choque tóxico y la escarlatina. Un grupo de patógenos gramnegativos (*Salmonella, Yersinia* y *P. aeruginosa*) poseen la capacidad de inyectar toxinas directamente en las células objetivo del hospedador mediante una serie compleja de proteínas denominadas "sistema de secreción de tipo III". La desactivación de este sistema de virulencia suele reducir notablemente la capacidad de producir enfermedad del agente patógeno bacteriano en cuestión.

Endotoxina

La porción lípido A del LPS de las bacterias gramnegativas posee potentes actividades biológicas, a las que se atribuyen muchas de las manifestaciones clínicas que se observan en la sepsis por

bacterias gramnegativas, como la fiebre, la proteólisis muscular, la coagulación intravascular incontrolada y el choque. Los efectos del lípido A parecen estar mediados por la producción de citocinas potentes por la unión del LPS a la CD14 y la transducción de la señal a través de los TLR, particularmente el TLR4. Las citocinas muestran una potente actividad hipotérmica por sus efectos en el hipotálamo, aumentan la permeabilidad vascular, alteran la actividad de las células endoteliales y las inducen a mostrar actividad procoagulante. Se están investigando muchas estrategias terapéuticas dirigidas a neutralizar los efectos de la endotoxina, pero hasta ahora los resultados han sido decepcionantes.

Invasión

Muchas enfermedades están producidas primariamente por la presencia de bacterias en los tejidos que casi siempre son estériles. La neumonía neumocócica se atribuye en gran parte al crecimiento de *Streptococcus pneumoniae* en el pulmón y a la correspondiente reacción inflamatoria del hospedador, aunque determinados factores que favorecen este proceso (p. ej., neumolisina) pueden ser responsables de parte del potencial patógeno de los neumococos. La enfermedad que sigue a la bacteriemia y a la invasión de las meninges por bacterias causantes de meningitis como *N. meningitidis, H. influenzae, E. coli* K-1 y estreptococos del grupo B parece deberse exclusivamente a la capacidad de estos microorganismos para alcanzar esos tejidos, multiplicarse en ellos y provocar la producción de citocinas que originan la reacción inflamatoria del hospedador.

Están peor descritos los mecanismos moleculares específicos responsables de la invasión de los tejidos por parte de los hongos y los protozoarios. Salvo los estudios que señalan a factores como la cápsula y la producción de melanina por *C. neoformans*, y posiblemente las concentraciones de glucanos de la pared celular en algunos hongos, las bases moleculares para la invasividad de los hongos no están bien definidas. Se ha demostrado que el melanismo protege a la célula fúngica de la destrucción causada por factores de los fagocitos como el óxido nítrico, el superóxido y el hipoclorito. La variación morfogénica y la producción de proteasas (p. ej., proteinasa de aspartil de *Candida*) están implicadas en la invasión fúngica de los tejidos del hospedador.

Para que los microorganismos puedan invadir eficazmente los tejidos del hospedador (en especial la sangre), deben evitar los principales sistemas de defensa de éste, el complemento y las células fagocíticas. Esto lo logran en gran medida gracias a la presencia de polisacáridos en la superficie celular, ya sean los polisacáridos capsulares o los largos antígenos O de las cadenas laterales, característicos del LPS liso de las bacterias gramnegativas. Estos polisacáridos parecen actuar impidiendo la activación, el depósito, o ambas cosas a la vez, de las opsoninas del complemento, o limitando el acceso de las células fagocíticas con receptores para las opsoninas del complemento hasta estas moléculas, cuando se depositan en la superficie bacteriana por debajo de la cápsula. Otro mecanismo potencial de virulencia microbiana es la capacidad de algunos microorganismos para presentar la cápsula como un autoantígeno, mediante mimetismo molecular. Por ejemplo, la cápsula de ácido polisiálico de *N. meningitidis* del grupo B es químicamente idéntica a un oligosacárido que se encuentra en las células cerebrales humanas.

Los estudios inmunoquímicos de los polisacáridos bacterianos han puesto de manifiesto la tremenda diversidad química que se produce por el enlace de unos pocos monosacáridos. Por ejemplo, tres hexosas diferentes se pueden unir de más de 300 formas diferentes y potencialmente distintas desde el punto de vista serológico, mientras que tres aminoácidos distintos sólo pueden producir seis posibles péptidos diferentes. Los polisacáridos capsulares se han utilizado como vacunas eficaces contra la meningitis meningocócica y contra las infecciones por *H. influenzae,* y pueden ser valiosos como vacunas contra los microorganismos que expresan polisacáridos capsulares no tóxicos. Además, la mayor parte de los patógenos encapsulados se vuelven prácticamente avirulentos cuando se interrumpe la producción de su cápsula mediante manipulación genética; esta observación resalta la importancia de esta estructura en la patogenia.

Respuesta del hospedador

La reacción inflamatoria del hospedador es crucial para interrumpir y resolver el proceso infeccioso, pero muchas veces también es responsable de los signos y síntomas de la enfermedad. La infección desencadena una compleja serie de respuestas del hospedador, en la que están implicadas las vías del complemento, las cininas y la coagulación. La producción de citocinas como IL-1, TNF-α y otros factores regulados en parte por el factor de transcripción NF-κβ dan lugar a fiebre, proteólisis muscular y otros efectos, como ya se ha señalado. La incapacidad para destruir o contener a los microbios suele dar lugar a un aumento de las lesiones, debido al avance de la inflamación y de la infección. Por ejemplo, en muchas infecciones crónicas la desgranulación de las células inflamatorias del hospedador puede provocar la liberación de proteasas, elastasas, histaminas y otras sustancias tóxicas que degradan los tejidos del hospedador. La inflamación crónica de cualquier tejido termina por destruirlo y por causar una enfermedad clínica relacionada con la pérdida de función del órgano, como la esterilidad en el caso de la enfermedad inflamatoria pélvica debida a una infección crónica por *N. gonorrhoeae.*

La naturaleza de la respuesta del hospedador con frecuencia constituye un factor crucial en el tipo de proceso vinculado a una infección determinada. La inflamación local produce una lesión hística local, mientras que la inflamación generalizada, como la que se observa durante la sepsis, puede originar síntomas y signos de choque séptico cuya gravedad guarda relación con el grado de producción de efectores por el hospedador. La enfermedad debida a un parasitismo intracelular es consecuencia de la formación de granulomas, donde el hospedador intenta encerrar al parásito dentro de una lesión fibrosa rodeada por células epiteliales fusionadas que constituyen las denominadas células gigantes multinucleadas. Diversos patógenos, en especial las bacterias anaerobias, los estafilococos y los estreptococos, provocan la formación de un absceso, debido probablemente a la presencia de polisacáridos de superficie zwiteriónicos como el polisacárido capsular de *Bacteroides fragilis*. El desenlace de una infección bacteriana depende del equilibrio entre una respuesta eficaz del hospedador que elimine al patógeno y una reacción inflamatoria excesiva que se acompañe de la incapacidad para eliminar al patógeno, así como de la lesión hística causante de la enfermedad.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Transmisión a nuevos hospedadores

Como parte del proceso patogénico, la mayor parte de los microbios se desprenden del hospedador, a menudo en una forma infecciosa para los individuos susceptibles. Sin embargo, el índice de transmisibilidad no tiene por qué ser necesariamente alto, incluso aunque la enfermedad sea grave en la persona infectada, ya que estas características no van unidas. La mayor parte de los patógenos salen por la misma vía por la que entraron; los patógenos respiratorios mediante aerosoles al estornudar o toser, o propagándose en la saliva; los microorganismos digestivos por vía fecal-oral, las enfermedades transmitidas sexualmente por diseminación venérea, y los microorganismos transportados por vectores por contacto directo con el vector hematófago o por contacto indirecto al verter los microorganismos en fuentes ambientales como el agua. No están bien definidos los factores microbianos que favorecen específicamente la transmisión. El vertido respiratorio se facilita por la producción excesiva de secreciones mucosas, que a su vez favorecen los estornudos y la tos. Las toxinas diarreicas, como la del cólera, la termolábil de *E. coli* y las de *Shigella,* probablemente facilitan la propagación fecal-oral de las células microbianas en los grandes volúmenes de líquido diarreico producidos durante la infección. La capacidad de fabricar variantes que resisten en ambientes hostiles (p. ej., los quistes de *E. histolytica* muy resistentes vertidos en las heces) representa otro mecanismo patógeno de importancia en la transmisión. Los parásitos sanguíneos, como las especies de *Plasmodium,* cambian su fenotipo después de ser ingeridos por un mosquito, requisito previo para la transmisión continuada de este patógeno. Los microorganismos transmitidos por vía venérea pueden sufrir variantes fenotípicas por la producción de factores específicos que facilitan la transmisión, pero el vertido de estos patógenos en el ambiente no da lugar a la formación de focos infecciosos.

En resumen, los mecanismos moleculares que utilizan los patógenos para colonizar, invadir, infectar y alterar al hospedador son múltiples y diversos. Cada fase del proceso infeccioso abarca un conjunto de interacciones entre los factores del microbio y los del hospedador cuyo resultado final puede ser la enfermedad. El reconocimiento de que existe una regulación genética coordinada para la elaboración del factor de virulencia cuando los microorganismos se desplazan desde su medio natural hasta el hospedador mamífero resalta lo compleja que es la interacción entre el parásito y el hospedador. Afortunadamente, la diversidad de los factores necesarios para que prosperen la infección y la enfermedad conlleva la posibilidad de desarrollar diversas estrategias terapéuticas para interrumpir este proceso e impedir y tratar de este modo las infecciones microbianas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Bassler BL: Small talk. Cell-to-cell communication in bacteria. Cell 17:421, 2002

Beeson JG, Brown GV: Pathogenesis of *Plasmodium falciparum* malaria: The roles of parasite adhesion and antigenic variation. Cell Mol Life Sci 59:258, 2002 [PMID: 11915943]

Caroff M et al: Structural and functional analyses of bacterial lipopolysaccharides. Microbes Infect 4:915, 2002 [PMID: 12106784]

Clapham PR, McKnight A: Cell surface receptors, virus entry and tropism of primate lentiviruses. J Gen Virol 83:1809, 2002 [PMID: 12124446]

Cornelis GR: *Yersinia* type III secretion: Send in the effectors. J Cell Biol 5:401, 2002

Dobrovolskaia MA, Vogel SN: Toll receptors, CD14, and macrophage activation and deactivation by LPS. Microbes Infect 4:903, 2002 [PMID: 12106783]

Menozzi FD et al: Enhanced bacterial virulence through exploitation of host glycosaminoglycans. Mol Microbiol 43:1379, 2002 [PMID: 11971262]

Modlin RL: Mammalian Toll-like receptors. Ann Allergy Asthma Immunol 88:543, 2002 [PMID: 12086359]

Portnoy DA: The cell biology of *Listeria monocytogenes* infection: The intersection of bacterial pathogenesis and cell-mediated immunity. J Cell Biol 5:409, 2002

Soll DR: *Candida* commensalism and virulence: The evolution of phenotypic plasticity. Acta Trop 81:101, 2002 [PMID: 11801217]

Weiss RA: Virulence and pathogenesis. Trends Microbiol 10:314, 2002 [PMID: 12110209]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico de laboratorio de las enfermedades infecciosas: introducción

Para el diagnóstico de laboratorio de las infecciones es preciso demostrar directa o indirectamente la presencia de agentes víricos, bacterianos, fúngicos o parasitarios en los tejidos, los líquidos o los excrementos del hospedador. Los laboratorios de microbiología clínica son responsables del procesamiento de estas muestras, así como de averiguar la sensibilidad de los patógenos bacterianos a los antibióticos. Tradicionalmente, la detección de los agentes patógenos se apoyaba en gran parte en la observación microscópica de los patógenos en las muestras clínicas o en la proliferación de los microorganismos en el laboratorio. La identificación se basaba generalmente en rasgos fenotípicos, como los perfiles de fermentación de las bacterias, los efectos citopáticos producidos por los virus en los cultivos de tejidos y la morfología microscópica de los hongos y los parásitos. Estas técnicas son fidedignas pero, a menudo, demasiado lentas. Cada vez más, el uso de sondas de ácidos nucleicos se está convirtiendo en el método estándar de detección e identificación en el laboratorio de microbiología clínica, sustituyendo gradualmente a la caracterización fenotípica y a los métodos de observación con el microscopio.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Métodos de detección

La reorganización de los métodos de laboratorio en microbiología clínica ha llevado al establecimiento de estrategias distintas a detectar a los agentes patógenos por medio de la detección de señales biológicas no visuales. Gran parte de esta metodología se basa en la computarización de los sistemas de detección con ordenadores bastante baratos, aunque complejos, o mediante la utilización de sondas de ácidos nucleicos dirigidos contra determinadas dianas de DNA o RNA. En este capítulo se expondrán los métodos actualmente disponibles y los que están en estudio.

SEÑALES BIOLÓGICAS

Una *señal biológica* es un material que puede distinguirse de forma reproducible de otras sustancias que existen en el mismo ambiente físico. El problema de las señales biológicas (y electrónicas) estriba en lograr distinguir entre la verdadera señal y el "ruido de fondo", así como en convertir la señal en una información significativa. Son ejemplos de señales biológicas aplicables a la microbiología clínica los componentes estructurales de bacterias, hongos y virus; los antígenos específicos; los productos finales del metabolismo; las secuencias de bases singulares de DNA o RNA; las enzimas; las toxinas y otras proteínas; y los polisacáridos de superficie.

SISTEMAS DE DETECCIÓN

Para captar una señal y discriminarla del ruido de fondo se utiliza un detector. Los sistemas de detección varían desde el ojo adiestrado de un técnico que evalúa las variaciones morfológicas hasta los instrumentos electrónicos sensibles, como los cromatógrafos gas-líquido acoplados a ordenadores para el análisis de la señal. La sensibilidad con que pueden detectarse las señales es muy variable. Es fundamental utilizar un sistema de detección que distinga pequeñas porciones de la señal aunque exista ruido biológico de fondo, es decir, sensible y específico. Algunos sistemas de detección utilizados habitualmente en microbiología son la inmunofluorescencia, la quimioluminiscencia para las sondas de DNA/RNA, la ionización de llama para la detección de ácidos grasos de cadena corta y larga, y la detección de un sustrato o la formación de un producto final en forma de cambios de color, de la actividad enzimática en forma de cambio de la absorbancia de luz, de cambios de turbidez como medida del crecimiento, de efectos citopáticos en líneas celulares, y de aglutinación de partículas como medida de la presencia de antígenos.

AMPLIFICACIÓN

Las señales débiles pueden ampliarse para aumentar su sensibilidad y facilitar su detección. La técnica de amplificación microbiológica más empleada es la proliferación de una sola bacteria en una colonia aislada sobre una placa de agar o en una suspensión donde existen muchos microorganismos idénticos. La ventaja de emplear la proliferación de los microorganismos como método de amplificación es que no exige más que un medio adecuado; su desventaja es el tiempo que necesita para que se produzca la amplificación. Puede lograrse una amplificación de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o reacción en cadena de la ligasa (LCR, para DNA/RNA), los enzimoinmunoanálisis (EIA, para antígenos y anticuerpos), la amplificación electrónica (para los análisis por cromatografía gas-líquido), los métodos de captación de anticuerpos (para la concentración o separación), y la filtración o centrifugación selectivas. Aunque existen varios métodos para amplificar y detectar las señales biológicas en el terreno de la investigación, es necesario contrastar su valor antes de aceptar su validez como pruebas diagnósticas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Detección directa

MICROSCOPIA

La aparición y la utilización del microscopio han sido en gran parte responsables de la definición del campo de la microbiología. La observación de las muestras con métodos microscópicos aporta una información diagnóstica útil y rápida. Las técnicas de tinción permiten ver los microorganismos con más claridad.

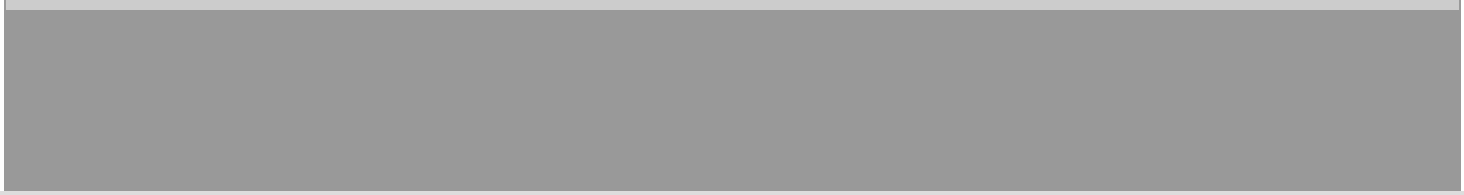
El método de estudio microscópico más sencillo es la preparación en fresco, que se utiliza en el examen de ciertas muestras, como el líquido cefalorraquídeo (CSF, del inglés *cerebrospinal fluid*) para detectar *Crypotococcus neoformans,* con tinta china como fondo y donde destacan las levaduras con sus grandes cápsulas. También se emplean las preparaciones en fresco con iluminación en campo oscuro para descubrir espiroquetas en las lesiones genitales y para detectar *Borrelia* o *Leptospira* en la sangre. Las escarificaciones cutáneas y las muestras de pelo pueden examinarse bien utilizando extensiones en fresco en las que se añade KOH al 10%, o bien con el método blanqueador del calciflúor y la luz ultravioleta, para detectar los hongos como estructuras fluorescentes. Con frecuencia se utilizan preparaciones en fresco teñidas, por ejemplo con algodón azul de lactofenol para identificar la morfología de los elementos fúngicos. Estas técnicas incrementan las señales de detección y disminuyen el fondo, lo que permite identificar con facilidad las estructuras específicas de los hongos.

Tinciones

Tinción de Gram

Las bacterias difícilmente pueden verse a las amplificaciones (x400 a 1000) que se emplean para su detección sin teñirlas previamente. Aunque pueden usarse tinciones sencillas, de un solo paso, es más frecuente recurrir a las tinciones diferenciales. La tinción de Gram permite distinguir entre los microorganismos con paredes gruesas de peptidoglucanos (grampositivos) y aquellos con membranas exteriores que pueden disolverse con alcohol o acetona (gramnegativos). La morfología celular y la tinción de Gram características se utilizan a menudo para clasificar los microorganismos teñidos en grupos como estreptococos, estafilococos y clostridios (fig. 105A-1).

Figura 105A-1



Microorganismos gramnegativos

	Sólo GRx	Oxidasa +	Oxidasa –	Exigente	Anaerobio	Curvo
Bacilos		*Pseudomonas* *Aeromonas* *Pasteurella* Otros	Entero-bacteriaceae Otras	*Haemophilus* *Legionella* *Bordetella* *Brucella* *Francisella* Otros	*Bacteroides* *Prevotella* *Fusobacterium* Otros	*Vibrio* *Campylobacter*
Cocos	*Neisseria* *Branhamella*				*Veillonella* *Acidaminococcus* *Megasphaera*	

Microorganismos grampositivos

	Ramificadores	Esporas	Acidorresistentes	Catalasa +	Catalasa –
Bacilos	*Nocardia* *Actinomyces* *Bifidobacterium* Otros	*Clostridium* *Bacillus*	*Mycobacterium*	*Corynebacterium* *Listeria* Otros	*Lactobacillus* Otros
Cocos				*Staphylococcus* *Micrococcus* Otros	*Streptococcus*

Interpretación de la tinción de Gram.

La tinción de Gram es especialmente útil para examinar esputos y para buscar bacterias y leucocitos polimorfonucleares (PMN). Las muestras de esputo con 25 o más PMN y menos de 10 células epiteliales por campo de pequeño aumento suelen proporcionar una información clínica útil. En cambio, las muestras de "esputo" con más de 10 células epiteliales por campo de pequeño aumento y con bacterias de muchas clases indican contaminación por la microflora oral. A pesar de la dificultad para distinguir entre la microflora normal y los agentes patógenos, puede comprobarse la utilidad de la tinción de Gram en muestras procedentes de zonas con abundante flora saprofita teniendo a mano un marcador (señal) biológico útil. La tinción de Gram de las muestras vaginales sirve para detectar las células epiteliales cubiertas por bacterias grampositivas en ausencia de lactobacilos, y la presencia de bacilos gramnegativos, un escenario que se considera un signo de vaginitis bacteriana. Igualmente, el examen de muestras de heces teñidas para hallar leucocitos es útil como prueba de detección sistemática antes de buscar la toxina de *Clostridium difficile* u otros patógenos intestinales.

El examen del CSF y de los líquidos articular, pleural o peritoneal con la tinción de Gram sirve para averiguar si existen bacterias, PMN, o ambos. Su sensibilidad es tal que pueden descubrirse > 10^4 bacterias por mililitro. Para concentrar las muestras donde se sospecha que hay pocos microorganismos suele procederse a su centrifugación antes de montar y teñir la preparación. Luego se examina el sedimento una vez teñido. Este método tan sencillo es especialmente valioso para detectar bacterias y leucocitos en el CSF o bacilos acidorresistentes (AFB, del inglés *acid-fast bacilli*) en el esputo.

Tinción acidorresistente

Esta tinción permite distinguir los microorganismos capaces de retener el colorante carbolfucsina después

de tratarlo con un disolvente ácido/orgánico (p. ej., especies de *Mycobacterium*). Modificando esta técnica también se pueden distinguir *Actinomyces* de *Nocardia* u otros microorganismos acidorresistentes débiles. La tinción acidorresistente se emplea en esputos, otros líquidos y muestras de tejidos cuando se sospecha la presencia de bacilos acidorresistentes (p. ej., especies de *Mycobacterium*). La identificación de estos bacilos teñidos en color rosa/rojo sobre el fondo azul de la tinción de contraste exige un observador experto, ya que aunque se amplifique la señal mediante centrifugación suelen ser pocos los microorganismos presentes en toda la preparación. Otra opción es la tinción fluorescente con la combinación auramina-rodamina.

Tinciones fluorocrómicas

Las tinciones fluorocrómicas, como el naranja de acridina, se utilizan para identificar leucocitos, levaduras y bacterias en los líquidos corporales. Para la detección de *Mycoplasma* en cultivos celulares destinados a este fin pueden emplearse otras técnicas especiales, como la tinción de Dappe. Para la demostración o identificación de estructuras características se aplican tinciones especiales para cápsulas, flagelos y esporas.

Tinción de inmunofluorescencia

La técnica de inmunofluorescencia *directa* utiliza anticuerpos acoplados a un compuesto fluorescente, como la fluoresceína, que se dirigen contra una diana antigénica específica, con el fin de observar microorganismos o estructuras subcelulares. Cuando el examen se realiza en las condiciones adecuadas, la sustancia fluorescente absorbe la luz ultravioleta y la retransmite a una longitud de onda mayor (visible), que puede detectarse por el ojo humano. En la técnica de inmunofluorescencia *indirecta*, un anticuerpo sin marcar (diana) se une aun antígeno específico. Luego, la muestra se tiñe con anticuerpos policlonales marcados con fluoresceína que se dirigen contra el anticuerpo objetivo. Como cada anticuerpo objetivo sin marcar unido a su correspondiente antígeno tiene numerosos lugares para unirse al segundo anticuerpo, la señal visual puede intensificarse (amplificación). Esta clase de tinción se denomina *indirecta* porque utiliza un sistema de dos anticuerpos para generar la señal que permite detectar el antígeno. Estos dos métodos de fluorescencia, directo e indirecto, detectan las inclusiones víricas (p. ej., citomegalovirus y virus del herpes simple) dentro de las células en cultivo, así como muchos agentes bacterianos de crecimiento lento (p, ej., *Legionella pneumophila*) directamente en muestras clínicas.

DETECCIÓN MACROSCÓPICA DE LOS ANTÍGENOS

Los análisis de aglutinación con látex y los enzimoinmunoanálisis (EIA) son métodos rápidos y baratos que permiten identificar microorganismos, toxinas extracelulares y virus utilizando proteínas o polisacáridos antigénicos. Estos análisis pueden realizarse bien directamente, sobre muestras clínicas, bien después de dejarlos proliferar en placas de agar o en cultivos celulares para virus. En cada uno de estos casos la señal biológica es el antígeno que va a detectarse. Los anticuerpos monoclonales o policlonales acoplados a un indicador (como las partículas de látex o una enzima) se utilizan para detectar las reacciones de unión entre el anticuerpo y el antígeno.

Hay algunas técnicas, como por ejemplo la aglutinación directa de las células bacterianas por anticuerpos específicos, que son sencillas, pero poco sensibles; en cambio, las técnicas de aglutinación con partículas

de látex y los enzimoinmunoanálisis son más sensibles. Algunos antígenos asociados a las células, como los polisacáridos capsulares y los lipopolisacáridos, pueden detectarse mediante la aglutinación que se produce en una suspensión de células bacterianas al añadir el anticuerpo, método empleado para tipificar los antígenos somáticos de *Shigella* y *Salmonella*. En los sistemas como los EIA, que utilizan anticuerpos acoplados a una enzima, la reacción entre el antígeno y el anticuerpo da lugar a la conversión de un sustrato incoloro en un producto coloreado. Debido a que el acoplamiento de una enzima al anticuerpo puede ampliar una señal biológica débil, la sensibilidad de estos análisis suele ser alta. En cada caso, el fundamento de la detección de antígeno es la unión del antígeno y el anticuerpo, y el sistema de detección se modifica para que se acomode la señal biológica. Muchos de estos análisis sólo indican la existencia de antígeno en la muestra, pero no definen la cantidad del mismo. También se ha demostrado la utilidad de los EIA en la detección de toxinas bacterianas (p. ej., las toxinas A y B de *C. difficile* en las heces).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Detección de los agentes patógenos mediante cultivos

RECOGIDA Y TRANSPORTE DE LAS MUESTRAS

Para cultivar bacterias, hongos o virus patógenos debe colocarse la muestra adecuada en el medio idóneo para su proliferación (amplificación). El éxito de la identificación de un determinado patógeno microbiano depende muchas veces del proceso de recogida y transporte de las muestras acoplado a un algoritmo de procesamiento del laboratorio idóneo para cada muestra o agente. En algunas ocasiones es mejor sembrar la muestra en la placa en el momento de la recogida en lugar de transportarla primero al laboratorio (p. ej., los hisopos uretrales para los cultivos de *Neisseria gonorrhoeae* o las muestras de esputo para los neumococos). Por norma, cuanto antes se siembre la muestra en el medio de cultivo adecuado mayores serán las probabilidades de aislar a los patógenos bacterianos. En el cuadro 105A-1 se muestran los procedimientos de obtención y transporte de las muestras más habituales. Como hay muchos ejemplos de estas técnicas que son específicas para cada patógeno, es importante pedir asesoramiento al laboratorio de microbiología en caso de duda sobre una situación determinada.

CUADRO 105A-1. Instrucciones para la recogida y transporte de muestras para cultivo*

Tipo de cultivo (sinónimos)	Muestra	Volumen mínimo	Recipiente	Otras consideraciones
SANGRE				
Hemocultivo habitual (aerobios, anaerobios y levaduras)	Sangre total	10 mL en cada uno de los2 frascos en adultos y niños; si es posible, 5 mL en cada uno de los frascos en lactantes; menos en recién nacidos	Véase más adelante[a]	Véase más adelante.[b]
Sangre para hongos/especies de *Mycobacterium*	Sangre total	10 mL en cada uno de los2 frascos, como en los hemocultivos habituales, o en tubo de Isolator, solicitado al laboratorio	Igual que en los hemocultivos habituales	Especificar «mantener larga incubación», puesto que los hongos pueden tardar en crecer4 semanas o más
Hemocultivo, Isolator (lisis por centrifugación)	Sangre total	10 mL	Tubos de Isolator	Emplearlo fundamentalmente para aislar hongos, *Mycobacterium* u otros aerobios de crecimiento exigente, y para eliminar los antibióticos de la sangre cultivada en la que los gérmenes se concentran por centrifugación
VÍAS RESPIRATORIAS				
Nariz	Frotis con torunda de las fosas nasales	1 torunda	Medio «culturette» o sistema de transporte similar que contenga medio de conservación	Se pueden emplear torundas de alginato cálcico

Garganta	Frotis con torunda de la faringe posterior, de úlceras o áreas con sospecha de albergar pus	1 torunda	Medio «culturette» o sistema de recogida de torundas similar que contenga medio de conservación	Véase más adelante[c]
Esputo	Esputo reciente (no saliva)	2 mL	Sistema de recogida de esputo disponible en el comercio o un recipiente estéril similar con tapón de rosca	*Causas de rechazo de la muestra:* Se debe tener cuidado en asegurarse de que la muestra es esputo, y no saliva. La tinción de Gram, observando el número de células epiteliales y polimorfonucleares, puede ser importante en la valoración. No se deben rechazar muestras de esputo inducido
Aspirado bronquial	Aspirado transtraqueal, muestra de broncoscopia, o aspirado bronquial	1 mL de aspirado o cepillado en medio de transporte	Tubo estéril de aspirado o de broncoscopia, cepillado broncoscópico en un recipiente estéril independiente	Puede ser necesario tomar precauciones especiales, dependiendo de los diagnósticos considerados (p. ej., *Pneumocystis*)
HECES				
Heces para coprocultivo habitual; heces para *Salmonella, Shigella* y *Campylobacter*	Torunda rectal o (preferiblemente) muestra reciente de heces recogida al azar	1 g de heces o 2 torundas rectales	Recipiente de cartón revestido de plástico o recipiente de plástico con tapa bien ajustada. Son aceptables otros recipientes a prueba de fugas	Si se sospechan especies de *Vibrio* es preciso advertirlo al laboratorio, empleando métodos adecuados de recogida y transporte
Heces para Yersinia, E. coli O157	Muestra reciente de heces recogida al azar	1 g	Recipiente de cartón revestido de plástico o recipiente de plástico con tapa bien ajustada	*Limitaciones:* se necesitan técnicas de enriquecimiento

Heces para *Aeromonas* y *Plesiomonas*	Muestra reciente de heces recogida al azar	1 g	Recipiente de cartón revestido de plástico o recipiente de plástico con tapa bien ajustada	*Limitaciones:* no se debe realizar cultivo de heces para estos microorganismos sin cultivar también otros patógenos entéricos
APARATO GENITOURINARIO				
Orina	Muestra de micción limpia u orina recogida mediante sonda	0.5 mL	Recipiente estéril a prueba de fugas con tapón de rosca o tubo especial de transporte de orina	Véase más adelante[d]
Secreciones urogenitales	Secreciones vaginales o uretrales, torundas del cérvix, líquido uterino, líquido prostático, etc.	1 torunda o 0.5 mL de líquido	Torunda de transporte con medio de transporte de Amies o sistema similar que contenga medio de transporte para *Neisseria gonorrhoeae*; caldo de Todd-Hewitt modificado para cultivos de vigilancia de estreptococo del grupo B	Se deben desaconsejar las torundas vaginales para «cultivo sistemático» siempre que sea posible, excepto cuando se sospecha un patógeno concreto. Para detectar múltiples gérmenes (p. ej., estreptococo del grupo B, *Trichomonas, Chlamydia* o especies de *Candida*), se debe obtener una torunda por cada prueba
LÍQUIDOS CORPORALES, ASPIRADOS Y TEJIDOS				
Líquido cefalorraquídeo (punción lumbar)	Líquido cefalorraquídeo	1 mL para cultivos habituales; ≥ 5 mL para micobacterias	Tubo estéril con tapón bien ajustado	No refrigerar; transportar al laboratorio lo antes posible
Líquidos corporales	Líquidos aspirados de forma aséptica	1 mL para los cultivos habituales	Tubo estéril con tapón bien ajustado. Las muestras se pueden dejar en la jeringa empleada para la toma de muestra si se tapa antes de transportarla	En algunos líquidos corporales(p. ej., el líquido de lavado peritoneal), son útiles volúmenes mayores para aislar pequeñas cantidades de bacterias

Biopsia y materiales aspirados	Tejido extirpado quirúrgicamente, hueso, biopsia de médula ósea anticoagulada, u otras muestras de localizaciones normalmente estériles	1 mL de líquido o un fragmento de tejido de 1g	Torunda estéril de tipo «culturette» o sistema de transporte similar que contengan medio de mantenimiento. Se debe emplear una botella o recipiente estéril para las muestras de tejido	Es crucial la identificación precisa de la muestra y su procedencia. Se debe obtener tejido suficiente para los estudios microbiológicos e histopatológicos
Heridas	Material purulento o contenido de abscesos obtenido de una herida o absceso sin contaminación por la flora microbiana normal	2 torundas o 0.5 mL de pus aspirado	Torunda «culturette» o sistema de transporte similar o tubo estéril con tapón de rosca bien ajustado. Para la realización simultánea de cultivo para anaerobios, enviar una muestra en un sistema de transporte para anaerobios o una jeringa tapada	*Toma de la muestra:* el contenido de un absceso u otros líquidos debe recogerse en una jeringa (véase anteriormente) para lograr un volumen de muestra adecuado y un medio anaerobio
RECOMENDACIONES ESPECIALES				
Hongos	Pueden emplearse los tipos de muestras mencionados anteriormente. Cuando se cultiva orina o esputo para hongos, suele preferirse la primera muestra de la mañana	1 mL o como se ha especificado anteriormente en cada muestra. Para la detección de hongos en la orina, pueden ser útiles volúmenes mayores	Recipiente estéril a prueba de fugas con tapón bien ajustado	*Recogida de la muestra:* la muestra debe ser transportada al laboratorio de microbiología antes de 1 hora desde su recogida. Se debe evitar la contaminación con flora normal de la piel, el recto, la vagina u otras superficies

Micobacterias (bacilos acidorresistentes)	Esputo, tejido, orina, líquidos corporales	10 mL de líquido o pequeño fragmento de tejido. No se deben emplear torundas	Recipiente estéril con tapón bien ajustado	La detección de especies de micobacterias ha mejorado con el empleo de técnicas de concentración. Es frecuente que el rendimiento de frotis y cultivos de líquido pleural, peritoneal y pericárdico sea bajo. Se aconseja la toma de múltiples muestras del mismo paciente. El cultivo en medios líquidos acorta el tiempo de detección
Legionella	Líquido pleural, biopsia pulmonar, lavado broncoalveolar, biopsia bronquial/ transbronquial. Es crucial el transporte rápido al laboratorio	1 mL de líquido, muestra de tejido de cualquier tamaño, aunque si es posible se debería obtener una muestra de 0.5 g	—	—
Microorganismos anaerobios	Muestras aspiradas de abscesos o líquidos corporales	1 mL de líquido aspirado o 2 torundas	Es necesario un medio de transporte adecuado para anaerobios[e]	Las muestras cultivadas para anaerobios estrictos deben cultivarse también para bacterias facultativas
Virus[f]	Secreciones respiratorias, muestras de lavado de las vías respiratorias, torundas nasales, muestras de sangre (incluyendo las de capa leucocitaria), torundas vaginales y rectales, muestras de lesiones cutáneas sospechosas, muestras de heces (en algunos casos)	1 mL de líquido, 1 torunda o 1 g de heces en el medio de transporte adecuado en cada caso	Generalmente son adecuadas muestras de líquido o heces en recipientes estériles o torundas o medio de cultivo para virus (mantenidas en hielo pero no congeladas). Las muestras de plasma y de la capa leucocitaria recogidas en tubos estériles deben mantenerse entre4 y 8 °C. Si es necesario el envío a	La mayoría de las muestras de cultivo se transportan en medio de mantenimiento con antibióticos que impiden el sobrecrecimiento bacteriano y la inactivación viral. Muchas muestras deben mantenerse refrigeradas pero no congeladas, siempre que sean transportadas rápidamente al laboratorio. Los procedimientos y los medios de transporte varían según el agente que se ha de cultivar y la duración del transporte

			larga distancia o mantenerlas mucho tiempo, suele ser adecuada la congelación a −80 °C	

* ***Nota:*** Es absolutamente esencial informar al laboratorio de microbiología del lugar de origen de la muestra de cultivo y de las infecciones que se sospechan. Esta información determina la selección de los medios de cultivo y la duración del cultivo.

[a]En muestras procedentes de adultos y niños se deben emplear dos frascos (de menor tamaño en las muestras pediátricas): uno con fosfato de dextrosa, soja tríptica u otro caldo apropiado, y el otro con tioglicolato u otro caldo que contenga agentes reductores adecuados para el aislamiento de anaerobios estrictos. En situaciones especiales (p. ej., ante una presunta infección por hongos, endocarditis con cultivo negativo o micobacteriemia) es posible emplear sistemas diferentes de toma de muestras de sangre (sistemas Isolator; véase cuadro).

[b]*Recogida:* se debe emplear una técnica adecuada de desinfección tanto con el frasco como con el paciente. No permitir que penetren burbujas de aire en las botellas de caldo de cultivo para anaerobios. *Consideraciones especiales:* no existe ninguna prueba microbiológica más importante que la detección de patógenos transportados en la sangre. La identificación rápida de agentes bacterianos y de hongos es un determinante importante de la supervivencia del paciente. La bacteriemia puede ser continua (como en la endocarditis, la sepsis fulminante y en las etapas tempranas de la salmonelosis y la brucelosis), o intermitente (como ocurre en la mayor parte de las infecciones bacterianas, en las cuales se desprenden bacterias a la sangre de forma esporádica). La mayoría de los sistemas de hemocultivo emplean dos frascos independientes que contienen medios líquidos de cultivo: uno recibe aire en el laboratorio, para permitir el crecimiento de microorganismos facultativos y aerobios, y otro se mantiene en condiciones anaerobias. En los casos en los que se sospecha bacteriemia o fungemia continua, se deben extraer dos o tres muestras antes de iniciar el tratamiento, obteniendo más muestras si se sospecha que están involucrados gérmenes de crecimiento exigente. En la bacteriemia intermitente, se deben obtener dos o tres muestras, separadas al menos una hora, durante las primeras 24 horas.

[c]La flora microbiana normal comprende los estreptococos alfahemolíticos, las especies saprofitas de *Neisseria*, difteroides y especies de *Stapylococcus*. El cultivo aerobio («habitual») de la faringe comprende pruebas de detección e identificación de especies de estreptococo betahemolítico y otros patógenos potenciales. Aunque se considera que forman parte de la flora microbiana normal, gérmenes como *Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* son identificados por la mayoría de los laboratorios, si se solicita. Cuando se sospecha *Neisseria gonorrhoeae* o *Corynebacterium diphtheriae*, se recomienda realizar una petición de cultivo especial.

[d]1) En aquellas muestras de orina limpia, de micción media y las obtenidas a través de sonda de Foley o sonda permanente en la que crecen ≥ 50 000 microorganismos/mL y no más de tres especies, se debe realizar la identificación de los gérmenes. 2) Las muestras obtenidas por sondaje directo, punción vesical y muestras de orina similares deben ser estudiadas de

forma completa (identificación y pruebas de sensibilidad a los antibióticos) independientemente del recuento de colonias. 3) Ciertos problemas clínicos (p. ej., la disuria aguda en la mujer) pueden justificar la realización de identificación y estudio de la sensibilidad de los aislamientos presentes en concentraciones <50-000 microorganismos/mL.

[e]Las muestras obtenidas por aspiración en jeringas tapadas o en otros dispositivos de transporte diseñados para limitar la exposición al oxígeno son adecuadas para el cultivo de anaerobios estrictos. Pueden emplearse diversos sistemas de transporte comercializados. Debe evitarse la contaminación de la muestra por flora microbiana normal de la piel, el recto, la cúpula vaginal u otras localizaciones del cuerpo. Los recipientes colectores para cultivo aerobio (como las torundas secas) y las muestras inadecuadas (como son las muestras refrigeradas; el esputo expectorado; los aspirados gástricos, y las torundas vaginales, faríngeas, nasales y rectales) deben rechazarse por inadecuados.

[f]Los laboratorios emplean en general métodos diferentes para detectar virus, y antes de enviar una muestra se deben verificar los requisitos específicos.

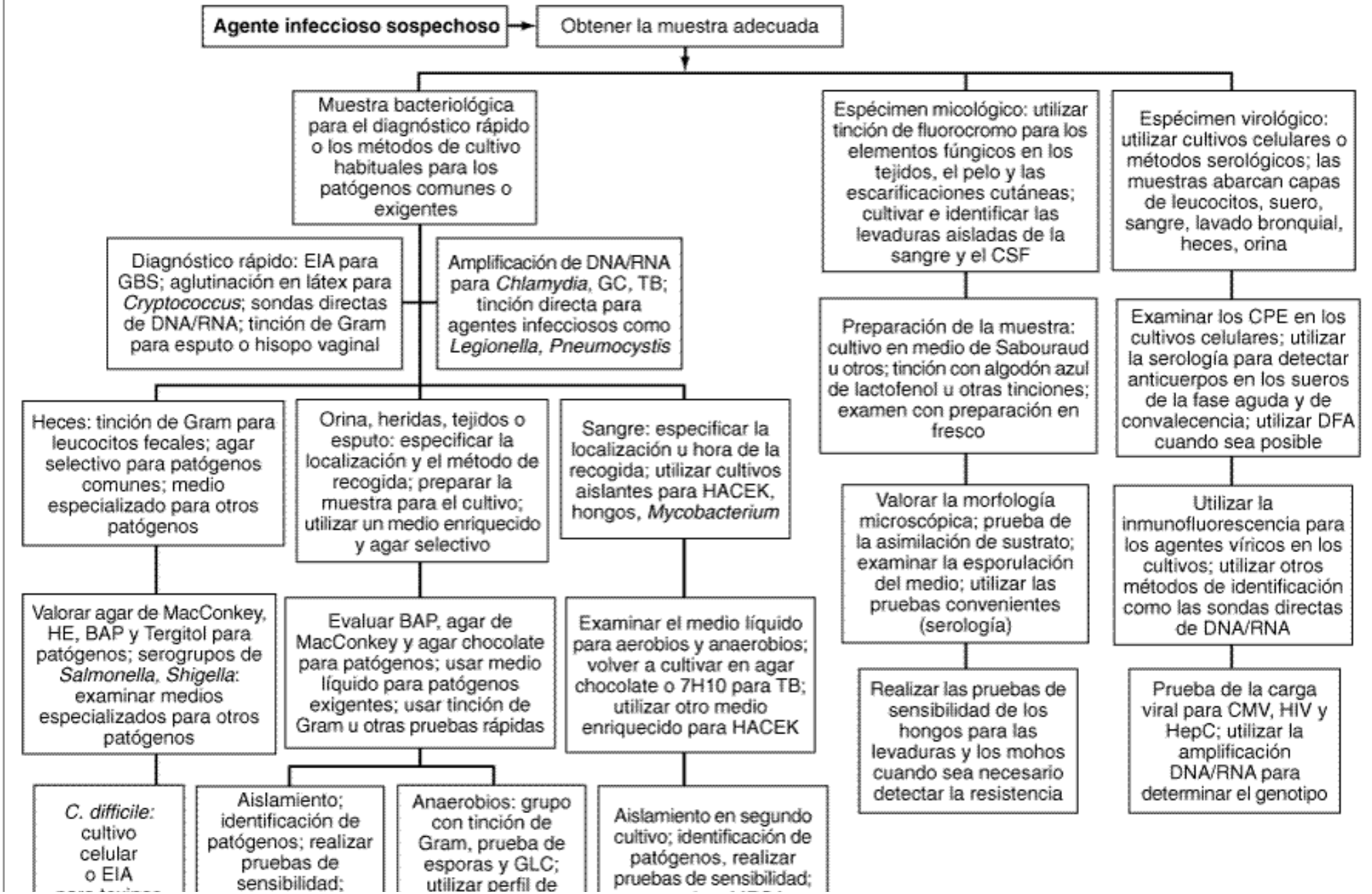
AISLAMIENTO DE LOS PATÓGENOS BACTERIANOS

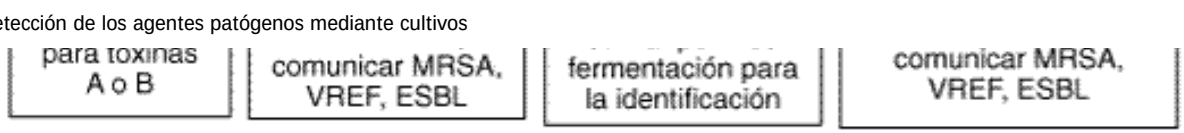
El aislamiento de los patógenos sospechosos en las muestras clínicas se basa en el empleo de medios artificiales para mantener *in vitro* la proliferación de las bacterias. Los medios de cultivo están formados por agar, que no se metaboliza por las bacterias, y por nutrientes que favorecen la proliferación de las especies microbianas que interesan, así como por sustancias que inhiben la proliferación de otros agentes. Cuando las muestras contienen pocas bacterias, como sucede con los líquidos de la diálisis peritoneal o el CSF, o cuando se trata de muestras que pueden contener anaerobios y otros microorganismos exigentes, se emplea un caldo de cultivo (amplificación). No merece la pena la utilización generalizada de un medio líquido para todas las muestras.

Existen fundamentalmente dos estrategias para aislar las bacterias patógenas. En la primera se utilizan medios enriquecidos que favorecen la proliferación de cualquier bacteria que pueda haber en la muestra de sangre o el CSF, que no contienen bacterias en condiciones normales. Los caldos que permiten la proliferación de un número escaso de microorganismos pueden pasarse a un medio sólido en cuanto se observa que hay proliferación. La segunda estrategia se emplea para aislar (amplificar) ciertas especies bacterianas en las heces, las secreciones del aparato genital o los esputos, que en circunstancias normales contienen muchas bacterias. Para ello se añaden al agar agentes antimicrobianos u otras sustancias inhibidoras que impidan la proliferación de todas las bacterias, salvo la que interesa. Tras la incubación, los microorganismos que han proliferado en esos medios se caracterizan posteriormente para averiguar si son patógenos o no. La separación entre los microorganismos que pueden ser patógenos y los de la microflora normal abrevia el tiempo necesario para establecer el

diagnóstico (fig. 105A-2).

Figura 105A-2





Algoritmo utilizado en los laboratorios de microbiología clínica para procesar las muestras más comunes. Abreviaturas: BAP, placa de agar en sangre; CMV, citomegalovirus; CPE, efectos citopáticos; CSF, líquido cefalorraquídeo; DFA, anticuerpo de fluorescencia directa; EIA, inmunoanálisis enzimático; ESBL, betalactamasa de amplio espectro; GBS, *Streptococcus* del grupo B; GC, *Neisseria gonorrhoeae*; GLC, cromatografía gas-líquido; HACEK, *Haemophilus aphrophilus/ parainfluenzae/paraphrophilus, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*; HE, medio intestinal de Hektoen; HepC, virus de la hepatitis C; HIV, virus de la inmunodeficiencia humana; MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; TB, *Mycobacterium tuberculosis*; VREF, *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina.

Aislamiento de los virus

Véase también el capítulo 161. Es frecuente recurrir al cultivo de los agentes víricos patógenos cuando la presencia de anticuerpos séricos no es un criterio de infección activa o cuando no pueden detectarse elevaciones del título de anticuerpos séricos durante la infección. La señal biológica, es decir, el virus, se amplifica a un nivel tal que permite su detección. Aunque existen varias técnicas, el elemento esencial es un cultivo en capa única de células de mamífero sensibles a la infección por el patógeno vírico sospechoso. Estas células sirven de sistema de amplificación para que proliferen partículas víricas. Los virus pueden detectarse por observación directa de las células cultivadas, buscando los efectos citopáticos, o por la detección inmunofluorescente de los antígenos víricos después de la incubación. Los métodos de cultivo son especialmente útiles para detectar agentes que se propagan con rapidez, como el citomegalovirus o el virus del herpes simple.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Automatización de la detección microbiana en sangre

En la sangre es difícil detectar la proliferación bacteriana porque el número de microorganismos existentes es escaso y porque su integridad y su capacidad de multiplicación pueden estar alteradas por los mecanismos de defensa humoral o por los agentes antimicrobianos Con los años, los sistemas basados en la detección del CO_2 producido por las bacterias y las levaduras en los medios de cultivo sanguíneos han permitido automatizar el procedimiento de detección. El sistema más común consiste en colocar un dispositivo para las muestras dentro de cada frasco de cultivo a intervalos regulares y extraer el gas de la parte superior de cada frasco. Para medir el nivel de CO_2 se utiliza un monitor de infrarrojos o la óptica de reflexión, con un diodo emisor de luz y un fotodiodo para detectar el cambio de coloración en un indicador sensible al CO_2 colocado en el fondo del frasco de cultivo. Estos sistemas miden la concentración del CO_2 como una indicación de la proliferación microbiana. Mediante un complicado algoritmo se puede evaluar la velocidad a la que se está produciendo el CO_2 y determinar después si la velocidad del cambio concuerda con la proliferación microbiana. Estos métodos no son más sensibles que el ojo humano para descubrir un cultivo positivo pero, puesto que los frascos están en un sistema automatizado y se pueden vigilar con más frecuencia, permiten descubrir con más rapidez que las técnicas manuales los cultivos positivos y, por consiguiente, obtener más pronto una información importante, como por ejemplo el resultado de la tinción de Gram y de las pruebas de sensibilidad provisionales. Una de las ventajas de los sistemas de óptica de reflexión es que los frascos se rastrean continuamente por un procedimiento de vigilancia no invasor, reduciendo así las posibilidades de que se produzca una contaminación en el laboratorio.

Los sistemas automatizados también han servido para detectar la proliferación de los microorganismos en muestras distintas de la sangre, como el líquido peritoneal y otros líquidos que normalmente son estériles. Las especies de *Mycobacterium* también pueden detectarse en ciertos sistemas automatizados utilizando los métodos líquidos adecuados para su cultivo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Detección de los agentes patógenos por métodos serológicos

La determinación de los anticuerpos séricos es un marcador indirecto de una infección, anterior o presente, por agentes víricos específicos o por otros patógenos como *Brucella, Legionella, Rickettsia* y *Helicobacter pylori*. La señal biológica suele ser el anticuerpo IgM o IgG dirigido contra los antígenos expresados en las superficies de los microorganismos. Los sistemas de detección son iguales a los utilizados para los antígenos bacterianos (reacciones de aglutinación, inmunofluorescencia y EIA), además de otros sistemas de detección exclusivos, como son la inhibición de la hemólisis y la fijación del complemento. Los métodos serológicos se dividen, en general, en dos grupos: las pruebas para determinar las concentraciones de anticuerpos protectores y las pruebas para medir los cambios de los títulos de anticuerpos, durante la infección. La comprobación de una respuesta de anticuerpos como medida de la inmunidad actual es importante en las infecciones por ciertos agentes víricos para los que existen vacunas, como los de la rubéola o el herpes zóster; con esta finalidad, suelen utilizarse una o dos diluciones del suero para la determinación cualitativa de la concentración de anticuerpos protectores. Los análisis serológicos cuantitativos que detectan una elevación del título de anticuerpos suelen emplear parejas de sueros extraídas con diez a catorce días de diferencia (fase aguda y fase de convalecencia). Como el período de incubación previo a la aparición de los síntomas puede ser lo bastante largo como para que la respuesta de anticuerpos haya tenido lugar, la demostración de anticuerpos solamente en la fase aguda no suele ser suficiente para confirmar el diagnóstico de infección activa frente a una exposición anterior. En esos casos, puede ser útil el hallazgo de IgM como signo de una respuesta de anticuerpos precoz. Una cuadriplicación del título total de anticuerpos o de la actividad de la EIA entre las muestras de la fase aguda y de la convalecencia también se considera prueba de infección activa.

Los anticuerpos que se producen contra ciertos agentes víricos, como el virus de Epstein-Barr, pueden dirigirse contra distintos antígenos en las diferentes fases de la infección. Por esta razón, casi todos los laboratorios realizan pruebas o análisis de los anticuerpos dirigidos contra los antígenos de la cápside viral y contra los antígenos asociados a las células del hospedador infectadas recientemente, con el fin de determinar la fase de la infección.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Métodos de identificación

Una vez aisladas las bacterias, se emplean los métodos clásicos de caracterización fenotípica para identificar a los agentes específicos aislados. Los caracteres fenotípicos comprenden ciertos rasgos que se descubren con facilidad en el agar tras la proliferación (tamaño, color y olor de las colonias, reacciones de hemólisis), el empleo de sustratos específicos y de fuentes de carbono (como los hidratos de carbono) la formación de productos finales específicos durante la proliferación y el aspecto con el microscopio. Los caldos de cultivo que contienen sustratos específicos se utilizan habitualmente para la caracterización fenotípica. Estos métodos se han utilizado desde los tiempos de Pasteur y su simplicidad y bajo coste continúan haciéndolos en la actualidad muy atractivos.

FENOTIPIFICACIÓN CLÁSICA

Los sistemas automatizados pueden identificar a las bacterias patógenas mediante sus caracteres fenotípicos en cuestión de horas. Casi todos estos sistemas se basan en técnicas de biotipificación, en las que los agentes aislados crecen en numerosos sustratos, y el patrón de sus reacciones se compara con el patrón conocido de varias especies bacterianas. Es un procedimiento bastante rápido y los sistemas comercializados llevan un sistema de fermentación en miniatura, codificación que simplifica el registro de los resultados y también los cálculos de probabilidad de los patógenos más probables. Automatizando el método de biotipificación y combinando el proceso de lectura con un análisis de datos realizado por ordenador pueden identificarse los microorganismos de proliferación rápida, como *Enterobacteriaceae*, a las pocas horas de su detección en las placas de agar.

Para acelerar la identificación hay varios sistemas que usan enzimas preformadas y que permiten hacer la identificación en un plazo de 2 ó 3 horas. Estos sistemas se basan en la proliferación bacteriana propiamente

dicha para averiguar si se ha utilizado o no un sustrato. En su lugar, emplean un inóculo abundante en el que existen enzimas bacterianas específicas en cantidad suficiente para convertir rápidamente el sustrato en otro producto final. Además, algunos sistemas usan métodos de detección que producen fluorescencia del sustrato/producto final y que aumentan así la sensibilidad (mediante amplificación de la señal).

CROMATOGRAFÍA GAS-LÍQUIDO

La cromatografía gas-líquido se emplea para detectar los productos metabólicos finales de las fermentaciones bacterianas. Esta técnica se usa a menudo para identificar los ácidos grasos de cadena corta producidos por los anaerobios estrictos durante la fermentación de la glucosa. Como las clases de ácidos volátiles y sus concentraciones relativas difieren según los distintos géneros y especies que forman este grupo de microorganismos, esta información es como una "huella dactilar" de su metabolismo y permite identificar un determinado agente o especie microbiana.

La cromatografía gas-líquido también puede acoplarse a un complejo sistema de información por ordenador que analiza la señal y permite identificar y cuantificar los ácidos grasos de cadena larga (LCFA, del inglés *long-chain fatty acids*) de las membranas externas y las paredes celulares de las bacterias y los hongos. En algunas especies, las clases y concentraciones relativas de los LCFA son lo bastante inequívocos como para permitir identificar incluso especies muy afines. La identificación definitiva puede lograse en pocas horas después de conseguir que el microorganismo prolifere en los medios adecuados. El análisis de los LCFA es una de las técnicas más avanzadas de caracterización fenotípica que existen en la actualidad.

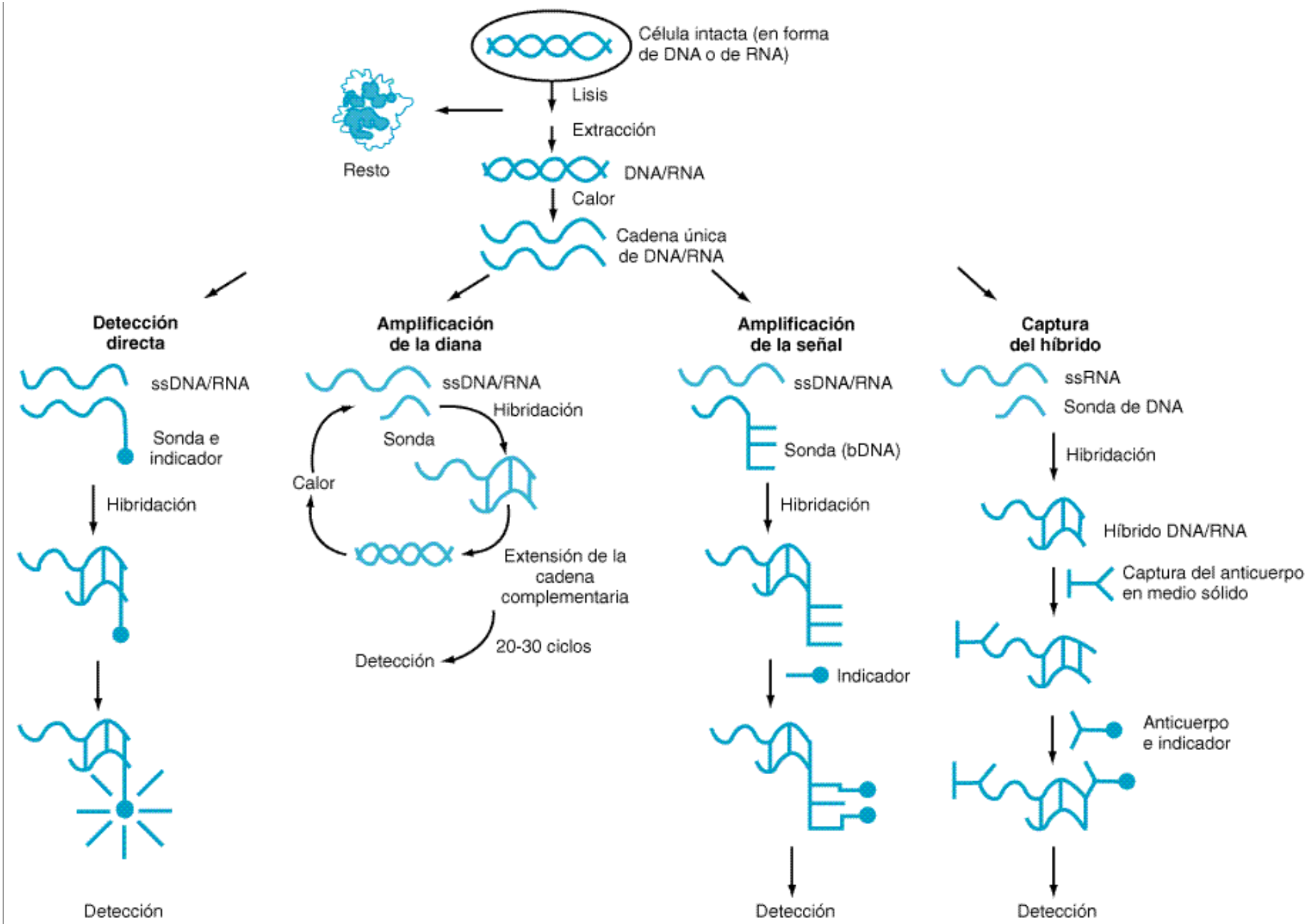
SONDAS DE ÁCIDOS NUCLEICOS

Las técnicas para la detección y la cuantificación en las muestras clínicas de las secuencias de bases específicas de DNA y de RNA se han convertido en un potente instrumento para el diagnóstico de las infecciones bacterianas, víricas, parasitarias y fúngicas. Para identificar patógenos microbianos se pueden utilizar dos estrategias básicas. La primera estrategia consiste en detectar una secuencia de bases relativamente corta específica de un determinado patógeno en un DNA o RNA monocatenario mediante hibridación de una secuencia de bases complementarias (sonda) acoplada a una molécula "indicadora" que actúa como señal para la detección. La segunda estrategia para identificar patógenos específicos supone la amplificación inicial de una región altamente conservada de rDNA de 16S. A continuación se realiza la secuenciación automática de varios cientos de bases, y la información de la secuencia se compara con grandes bases de datos que contienen información de

la secuencia de miles de microorganismos distintos. Aunque la secuenciación de 16S no es tan rápida como otros métodos y aún es relativamente cara para su utilización sistemática en el laboratorio de microbiología clínica, se está convirtiendo en el método definitivo para identificar microorganismos no habituales o difíciles de cultivar. La identificación de un microorganismo mediante sondas de ácido nucleico o mediante evaluación de la secuencia de rDNA de 16S ofrece una clara ventaja sobre las técnicas de cultivo para los microorganismos de proliferación difícil. La tecnología actual abarca una amplia variedad de métodos para amplificar y detectar señales, algunos de los cuales han sido aprobados por la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos para su aplicación al diagnóstico clínico.

El uso de sondas de ácidos nucleicos requiere la lisis de las células intactas y la desnaturalización del DNA o el RNA para separar sus cadenas. Según el sistema empleado, la sonda puede hibridarse a una secuencia diana en una solución o en un soporte sólido. También es posible la hibridación *in situ* de una sonda con una diana, lo que permite utilizar sondas con agentes que existen en las muestras de tejido. Una vez lograda la hibridación entre la sonda y la diana (señal biológica), puede recurrirse a diversas estrategias para amplificar y cuantificar el complejo sonda-diana (fig. 105A-3).

Figura 105A-3


Célula intacta (en forma de DNA o de RNA)
Lisis
Resto
Extracción
DNA/RNA
Calor
Cadena única de DNA/RNA
Detección directa
ssDNA/RNA
Sonda e indicador
Hibridación
Detección
Amplificación de la diana
ssDNA/RNA
Hibridación
Sonda
Calor
Extensión de la cadena complementaria
20-30 ciclos
Detección
Amplificación de la señal
ssDNA/RNA
Sonda (bDNA)
Hibridación
Indicador
Detección
Captura del híbrido
ssRNA
Sonda de DNA
Hibridación
Híbrido DNA/RNA
Captura del anticuerpo en medio sólido
Anticuerpo e indicador
Detección

Estrategias para la amplificación o la detección del complejo diana-sonda. El DNA o el RNA extraídos de los microorganismos se calienta para crear cadenas únicas (ss, del inglés *single strand*) de DNA/RNA que contienen las secuencias diana adecuadas. Estas secuencias diana pueden hibridarse directamente (detección directa) con sondas unidas a moléculas indicadoras; también pueden amplificarse mediante ciclos repetidos de extensión de la cadena complementaria (reacción en cadena de la polimerasa) antes de unirse a la sonda indicadora; o la señal diana-sonda original puede amplificarse mediante hibridación con una sonda adicional que contenga múltiples copias de una secuencia diana indicadora secundaria (DNA de cadena ramificada o bDNA). Los híbridos de DNA/RNA también pueden ser "capturados" en un soporte sólido (captura de híbridos) con anticuerpos dirigidos a los híbridos de DNA/RNA para concentrarlos y un segundo anticuerpo unido a una molécula indicadora fijada al híbrido capturado.

Sondas para la detección directa de patógenos en muestras clínicas

Se han comercializado sondas de ácidos nucleicos para la detección directa de diversos patógenos bacterianos y parasitarios como *L. pneumophila, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Streptococcus* del grupo A, *Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis* y *Giardia lamblia*. Además, se ha aprobado el uso de las sondas para la detección directa del virus del papiloma humano, especies de *Candida* y *Trichomonas vaginalis*. También existe un surtido de sondas para confirmar la identidad de los patógenos cultivados, como las especies de *Mycobacterium* y *Salmonella*. Las sondas para la detección directa de los patógenos bacterianos suelen estar dirigidas a secuencias de RNA ribosómico de 16S muy conservadas, de las que existen muchas más copias que de cualquier secuencia única de DNA genómico en una célula bacteriana. La sensibilidad y la especificidad del análisis con sondas para la detección directa son comparables a las de los métodos más tradicionales, como el EIA y los cultivos. Muchos laboratorios preparan sus propias sondas para la detección de patógenos; sin embargo, salvo que se haya establecido un protocolo de validación del método para su uso diagnóstico, la legislación de Estados Unidos limita el uso de estas sondas al campo de la investigación.

Estrategias para la amplificación de secuencias diana con sondas de ácidos nucleicos

En teoría, una sola secuencia diana de ácido nucleico puede amplificarse hasta llevarla a niveles detectables y existen varias estrategias para la amplificación de la diana y la sonda, entre las que se encuentran la PCR, la LCR, la amplificación del desplazamiento de la cadena y la replicación automantenida de la secuencia. En todos los casos se trata de amplificar de manera exponencial una secuencia diana o una sonda hibridada hasta obtener una señal que pueda detectarse, generalmente mediante la fijación a grupos indicadores luminiscentes al producto amplificado. La estrategia de la PCR requiere separar las dos cadenas complementarias de la doble hélice mediante el calentamiento repetido del DNA o el RNA, hibridar una secuencia cebadora a la secuencia

diana correspondiente, amplificar la diana utilizando la PCR para la extensión de la cadena complementaria y detectar la señal a través de una sonda marcada. Los métodos para la monitorización de la PCR después de cada ciclo de amplificación (mediante incorporación de colorantes fluorescentes en el DNA durante la extensión del cebador o utilizando sonda fluorescentes capaces de transferir energía de resonancia fluorescente) han reducido el período necesario para detectar una diana específica. La sensibilidad de estos análisis es muy superior a la de los métodos tradicionales como el cultivo. Sin embargo, es importante hacer cuidadosamente los estudios, ya que la contaminación cruzada (incluso a un nivel muy bajo) del material clínico con DNA o RNA de otras fuentes puede dar resultados positivos falsos. Un método alternativo consiste en utilizar la amplificación a través de la transcripción, en la cual una secuencia diana de RNA se convierte a DNA, el cual posteriormente se transcribe exponencialmente al DNA diana. La ventaja de este método es que para realizar la amplificación sólo se necesita un paso de calentamiento/alineación. En la actualidad se dispone de análisis de amplificación comercializados para la detección de *Mycobacterium tuberculosis, N. gonorrhoeae, C. trachomatis* y *M. hominis*. Como sucede con las sondas de detección directa, muchos laboratorios han utilizado polimerasa taq comercial, secuencias sonda y reactivos específicos de analito (ASR, del inglés *analyte-specific reagents*) para desarrollar análisis "caseros" con fines diagnósticos. Los aspectos relacionados con el control de calidad, la interpretación de los resultados, el procesamiento de las muestras y los requisitos de regulación han retrasado el desarrollo comercial de los equipos de análisis diagnósticos.

Estrategias para la amplificación de señales

Otros sistemas para amplificar señales tienen un gran atractivo, especialmente para la detección cuantitativa de la cantidad de diana presente en una muestra determinada. Con el descubrimiento de los regímenes terapéuticos más modernos para la enfermedad asociada al HIV, la infección por citomegalovirus y la infección por el virus de la hepatitis C, se ha podido controlar la respuesta al tratamiento determinando el genotipo y la "carga viral" en diferentes momentos después de instaurar el régimen terapéutico. La amplificación de la diana (PCR, amplificación a través de la transcripción, LCR) es difícil de controlar para conseguir una determinación fiable de la concentración de la diana (genoma) original; sin embargo, actualmente se dispone de sistemas comercializados que utilizan esta estrategia para HIV y hepatitis C. En otros sistemas se amplifican las sondas unidas a unas secuencias diana complementarias uniendo una segunda sonda y un multímero de amplificación a la sonda original. En un sistema así, denominado de amplificación basada en la cadena ramificada de DNA (bDNA), el bDNA se une a un lugar distinto de la secuencia de unión diana de la sonda original.

A continuación pueden fijarse oligonucleótidos marcados con luminiscencia a las múltiples secuencias repetidas del bDNA. La señal del bDNA amplificada se detecta por quimioluminiscencia. Una alternativa consiste en unir una sonda de DNA a un RNA diana y capturar el híbrido DNA/RNA resultante en un soporte sólido mediante anticuerpos específicos para los híbridos DNA/RNA (concentración/amplificación), detectando los anticuerpos específicos de esos híbridos marcados mediante quimioluminiscencia. Ambos métodos se pueden utilizar para determinar el número aproximado de copias diana (virus) en el material inicial. La ventaja de este sistema sobre la PCR consiste en que sólo requiere un paso de calentamiento/alineación para hibridar la sonda dirigida a la diana con la secuencia correspondiente.

Aplicación de la tecnología de las sondas de ácidos nucleicos

Actualmente la tecnología de las sondas de ácidos nucleicos se está utilizando para la identificación de patógenos bacterianos de cultivo difícil o no cultivables como las especies de *Mycobacterium, Legionella, Ehrlichia, Rickettsia, Babesia, Borrelia* y *Tropheryma whippelii*. Además, se han desarrollado métodos de detección rápida de agentes de interés público, como *Bacillus anthracis*, virus de la viruela y *Yersinia pestis*. Los métodos de amplificación también se están utilizando para detectar infecciones víricas crónicas, como la encefalitis por virus herpes simple, la infección por citomegalovirus y la hepatitis C. En control del tratamiento mediante pruebas cuantitativas de la carga viral constituye una nueva e importante aplicación de la tecnología de los ácidos nucleicos. Es probable que en un futuro cercano otras aplicaciones de estas técnicas consistan en la sustitución de los métodos de cultivo para la identificación de muchos patógenos por la tecnología del chip de DNA/RNA en estado sólido, en el cual se pueden detectar miles de secuencias exclusivas de ácidos nucleicos en un único chip informático. La tecnología de las sondas permite también identificar patógenos víricos con mayor rapidez que las actuales técnicas de cultivo. Sin embargo, si los laboratorios de microbiología clínica quieren aprovechar totalmente la tecnología de las sondas, el coste de los reactivos y de la automatización de los análisis deberán resultar competitivos con los costes de los métodos existentes. Por el momento, la detección de agentes como *C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae* mediante tecnología de sondas es más cara para la mayoría de los laboratorios que su detección por cultivo tradicional o con métodos EIA. Además, como aún no se ha diseñado un equipo para el procesamiento automático en sus usos clínicos, los métodos de amplificación de los ácidos nucleicos son más costosos y conllevan un mayor tiempo de laboratorio que los demás procedimientos de detección. A falta de una clara demostración de su utilidad clínica, muchos laboratorios continúan esperando la aprobación de los análisis de sondas de DNA/RNA comercializados,

en lugar de intentar la validación de sus métodos caseros.

PRUEBAS DE SENSIBILIDAD DE BACTERIAS

Una de las principales responsabilidades del laboratorio clínico de microbiología es descubrir los agentes antimicrobianos que son capaces de inhibir a una bacteria específica aislada. Estas pruebas se utilizan para la detección sistemática de los problemas de control de las infecciones, como las producidas por *Staphilococcus aureus* resistente a la meticilina, *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina y los microorganismos productores de β-lactamasa de amplio espectro. Para ello se utilizan dos métodos. El primero consiste en aplicar una técnica cualitativa de sensibilidad que permite clasificar los resultados obtenidos en sensibles, resistentes o intermedios. Este método puede efectuarse colocando discos de papel impregnados de antibióticos en una superficie de agar donde se ha inoculado la cepa bacteriana cuya sensibilidad se investiga (método de Kirby-Bauer o de la difusión en disco/agar) midiendo la zona de inhibición de la proliferación tras la incubación o usando tubos que contienen caldo y una serie de concentraciones del antibiótico (método del punto de ruptura). Estos métodos están cuidadosamente calibrados frente a los métodos cuantitativos y a la experiencia clínica obtenida con cada antibiótico, y se han calculado en cada especie las zonas de inhibición y los puntos de ruptura.

El segundo método consiste en inocular la cepa bacteriana de prueba en una serie de tubos con caldo (o en placas en agar) con concentraciones crecientes de antibiótico. La menor concentración de antibiótico que inhibe la proliferación bacteriana en este sistema se conoce como *concentración inhibitoria mínima* (MIC, del inglés *minimum inhibitory concentration*). Si vuelven a cultivarse los tubos donde no hubo crecimiento se determinará también la concentración mínima del antibiótico necesaria para destruir al inóculo inicial: *concentración bactericida mínima* (MBC, del inglés *minimum bactericidal concentration*). Las pruebas cuantitativas de sensibilidad que emplean las técnicas de dilución en microcaldo, una versión en miniatura de dilución en caldo utilizando microplacas, se prestan a la automatización y habitualmente se usan en los grandes laboratorios clínicos.

Una nueva versión del método de difusión en disco/agar que emplea un gradiente de difusión cuantitativa, o epsilómetro (prueba E), es la que utiliza una tira absorbente con un gradiente conocido de concentraciones de antibiótico a lo largo de ella. Cuando esta tira se coloca en la superficie de una placa de agar sembrada con la cepa bacteriana que se desea investigar, el antibiótico difunde en el medio e inhibe el crecimiento bacteriano. La MIC se calcula como la concentración más baja que inhibe el crecimiento.

Para algunos microorganismos, como los anaerobios estrictos, las pruebas sistemáticas de sensibilidad no suelen realizarse debido a la dificultad que plantea la proliferación de estos microorganismos y a que la sensibilidad de la mayoría de los microorganismos a determinados antibióticos es predecible.

PRUEBAS DE SENSIBILIDAD DE HONGOS

Con la llegada de muchos agentes nuevos para el tratamiento de las infecciones sistémicas por levaduras y hongos, ha aumentado la necesidad de analizar cepas individuales para determinar su sensibilidad a fármacos antimicóticos específicos. En el pasado, pocos laboratorios participaban en este tipo de análisis, debido a la falta de métodos estándar como los disponibles para los análisis bacterianos. Sin embargo, actualmente existen varios métodos para analizar la sensibilidad de los hongos. Estos métodos, que determinan la concentración fungicida mínima (MFC, del inglés *minimal fungicidal concentration*), son similares a los métodos de microdilución en caldo utilizados para determinar la MIC de las bacterias. Otros métodos de análisis de la sensibilidad de las levaduras, como en ensayo de difusión en disco y el método del epsilómetro, todavía no han sido aprobados. Asimismo, no se han aprobado para uso general métodos para determinar la MFC contra los hongos, como especies de Aspergillus. La mayoría de los laboratorios clínicos derivan las solicitudes de estas pruebas a los laboratorios de referencia.

Pruebas antivirales

Véase el capítulo 173.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Bibliografía

Caliendo AM et al: Distinguishing cytomegalovirus (CMV) infection and disease with CMV nucleic acid assays. J Clin Microbiol 40:1581, 2002 [PMID: 11980925]

Espinel-Ingroff A et al: Testing conditions for determination of minimum fungicidal concentrations of new and established antifungal agents for *Aspergillus* spp.: NCCLS Collaborative Study. J Clin Microbiol 40:3204, 2002 [PMID: 12202554]

McNicol AM et al: In situ hybridization and its diagnostic applications in pathology. J Pathol 182:250, 1997 [PMID: 9349226]

Pfaller MA et al: Clinical evaluation of a frozen commercially prepared microdilution panel for antifungal susceptibility testing of seven antifungal agents, including the new triazoles posaconazole, ravuconazole and voriconazole. J Clin Microbiol 40:1694, 2002 [PMID: 11980944]

Sarasini A et al: Diagnostic significance and clinical impact of quantitative assays for diagnosis of human cytomegalovirus infection/disease in immunocompromised patients. New Microbiol 21:293, 1998 [PMID: 9699213]

Wolk DM et al: Laboratory diagnosis of viral hepatitis. Infect Dis Clin North Am 15:1109, 2001 [PMID: 11780269]

Yeghiazarian T et al: Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 RNA levels in plasma by using small-volume-format branched-DNA assays. J Clin Microbiol 36:2096, 1998 [PMID: 9650972]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Estudio y tratamiento del paciente febril con infección aguda: introducción

El médico que trata a una persona con fiebre y en fase aguda debe ser capaz de identificar las infecciones que requieren atención urgente. Si estas infecciones no se evalúan y tratan adecuadamente desde la primera consulta, se perderá la oportunidad de revertir un resultado adverso. En este capítulo se exponen las presentaciones clínicas de los pacientes en situaciones de urgencia por enfermedades infecciosas relativamente comunes y su atención. Los trastornos infecciosos mencionados se exponen en mayor detalle en otros capítulos. → ***En este capítulo no se abordarán las causas no infecciosas de la fiebre; los datos sobre el estudio y tratamiento de la fiebre de origen desconocido, incluida la que resulta no ser infecciosa, se exponen en el capítulo 18.***

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Consideraciones generales

Aspecto general

El médico debe seguir siempre una estrategia congruente al atender a sujetos en fase aguda. Incluso antes de emprender la anamnesis y la exploración física, la evaluación inmediata del aspecto general del sujeto aporta datos útiles. Cuando el médico es perceptivo, su impresión subjetiva de que el cuadro corresponde a una septicemia o es tóxico suele ser exacta. La agitación o la ansiedad visibles en un individuo febril pueden presagiar un cuadro muy grave (crítico).

Anamnesis

Los síntomas iniciales son normalmente inespecíficos. Además de una descripción general de los mismos, es importante conocer la evolución del trastorno. Hay que plantear preguntas detalladas sobre el comienzo y la duración de los síntomas, y sobre sus cambios de intensidad o ritmo de evolución a lo largo del tiempo. Los factores y los cuadros coexistentes del hospedador pueden agravar el riesgo de infección por algunos microorganismos o desencadenar una evolución más fulminante de la habitual. Cuadros que predisponen a infecciones específicas y a menudo agravan su intensidad son la falta de función del bazo, el alcoholismo con hepatopatía significativa, el consumo de drogas intravenosas, la infección por el VIH, la diabetes, los cánceres y el uso de agentes quimioterapéuticos. Hay que preguntar a la persona por aquellos factores que pudieran ser útiles para identificar el foco de una infección invasora, como la presencia de infecciones recientes de las vías respiratorias superiores, influenza o varicela, de traumatismos previos, de una transgresión de las barreras cutáneas por desgarros, quemaduras, operaciones o úlceras por decúbito, y de cuerpos extraños como taponamientos nasales después de rinoplastia, uso de anticonceptivos de barrera, tampones, fístulas arteriovenosas o prótesis articulares. Los viajes, el contacto con mascotas u otros animales y las actividades que pudieran originar exposición a garrapatas pueden orientar hacia entidades diagnósticas que en otras situaciones no serían tomadas en consideración. La ingestión reciente de alimentos, el uso de fármacos, los contactos sociales u ocupacionales con sujetos enfermos, los antecedentes de vacunaciones, los contactos sexuales recientes y los antecedentes menstruales pueden ser elementos importantes. La revisión de órganos y sistemas debe orientarse a identificar cualquier signo del sistema nervioso o alteración de la conciencia, las erupciones o lesiones de la piel y el dolor focal espontáneo o a la palpación; también debe incluir una revisión general en busca de manifestaciones de las vías respiratorias,

gastrointestinales o genitourinarias. Es especialmente importante valorar la duración y evolución de los síntomas, para conocer la velocidad y la urgencia del cuadro patológico.

Exploración física

Se necesita efectuar una exploración física completa y prestar atención especial a algunas zonas a las que se concede escasa atención en las revisiones comunes. Asumen particular importancia la valoración del aspecto general y las constantes vitales del paciente, el examen de piel y partes blandas, y la evaluación del sistema nervioso.

El aspecto del individuo puede ser de ansiedad y agitación o de letargo y apatía. Por lo común hay fiebre, aunque los ancianos y los hospedadores con inmunodeficiencias (como los sujetos urémicos o cirróticos, o los que reciben glucocorticoides o antiinflamatorios no esteroideos) quizá no tengan fiebre a pesar de tener una grave infección subyacente. La medición de la tensión arterial y de las frecuencias cardíaca y respiratoria permite conocer el grado de deterioro hemodinámico y metabólico. Es importante evaluar las vías respiratorias para descartar el riesgo de obstrucción por parte de una infección bucofaríngea invasora.

El diagnóstico etiológico podría advertirse en el contexto de una exploración minuciosa de la piel (véase también el cap. 17). Normalmente se observan petequias en la meningococemia o la fiebre moteada de las Montañas Rocosas (*Rocky Mountain spotted fever*, RMSF); la eritrodermia es común en el síndrome de choque tóxico (*toxic shock syndrome*, TSS) y la fiebre por medicamentos. Tiene una importancia crítica el examen de partes blandas y de músculos. Las zonas de eritema o color violáceo, edema y dolor a la palpación pueden indicar la presencia de fascitis necrosante, miositis o mionecrosis primaria. El examen del sistema nervioso debe abarcar una evaluación cuidadosa del estado psíquico en busca de signos precoces de encefalopatía. También se buscará si hay rigidez de nuca o signos neurológicos focales; estos últimos, como la depresión del estado psíquico o el papiledema, se estudiarán mediante pruebas de imagen del encéfalo antes de hacer una punción lumbar, que en esta situación podría desencadenar una hernia del tallo encefálico.

Pruebas diagnósticas

Después de hacer una evaluación clínica rápida, habrá que obtener a brevísimo plazo material para el diagnóstico e iniciar la antibioticoterapia y las medidas de apoyo. Se puede extraer sangre (para cultivos) y efectuar una hematimetría completa inicial con recuento diferencial, medir los electrólitos séricos, el nitrógeno de urea, la creatinina y la glucosa en suero, y realizar pruebas de función hepática (en el momento de colocar el catéter intravenoso y antes de administrar los antibióticos). En caso de una posible endocarditis aguda, habrá que hacer tres conjuntos de cultivos de sangre. En las personas sin bazo deberán realizarse un frotis de sangre para confirmar la presencia de cuerpos de Howell-Jolly (que denota la ausencia de función esplénica) y una capa leucocítica en busca de bacterias; los pacientes de este tipo pueden tener más de 10^6 microorganismos/ml de sangre (en comparación con 10^4/ml en los individuos con bazo intacto). Habrá que realizar frotis de sangre en los individuos con riesgo de presentar parasitosis graves,

como el paludismo o la babesiosis, para el diagnóstico y cuantificación de la parasitemia. Los frotis sanguíneos también pueden confirmar el diagnóstico en la ehrliquiosis.

En la persona con posible meningitis se extraerá líquido cefalorraquídeo (LCR) antes de emprender la antibioticoterapia. *Si la presencia de signos neurológicos focales, anormalidades del estado psíquico o papiledema exige la práctica de pruebas de imagen del encéfalo antes de la punción lumbar, se administrarán antibióticos antes de dichas pruebas, pero después de haber extraído sangre para el cultivo*. Si no se identifican microorganismos en los cultivos de LCR, se intentará el estudio de dicho líquido en el laboratorio, por métodos como la aglutinación con látex o la inmunoprecipitación, para llegar a un diagnóstico etiológico. Sin embargo, por medio de los cultivos de sangre se corroborará el diagnóstico en un 50 a 70% de los casos.

Los abscesos focales obligarán a la práctica inmediata de tomografía computadorizada o de resonancia magnética nuclear (*resonance imaging*, MRI) como parte de la evaluación previa a intervención quirúrgica. El uso de otros métodos diagnósticos como cultivos de material de heridas o de raspado de las lesiones cutáneas, no debe retrasar el tratamiento, salvo unos minutos. Una vez que se han terminado la evaluación de urgencia, la realización de métodos diagnósticos y si así conviene la consulta con el cirujano (véase más adelante en este capítulo), se realizarán otros estudios de laboratorio. Pueden tener importancia investigaciones apropiadas como radiografías, tomografía axil computadorizada, MRI, análisis de orina, medición de tasa de eritrosedimentación (*erythrocyte sedimentation rate*, ESR) y ecocardiografía transtorácica o transesofágica.

Tratamiento

En el enfermo muy grave es de máxima importancia la antibioticoterapia empírica, que se realizará inmediatamente. El cuadro 106-1 incluye tratamientos de primera línea contra las infecciones expuestas en este capítulo (si se desea un comentario más detallado de estos tratamientos, consúltense los capítulos específicos). Además de emprender una antibioticoterapia parenteral, en algunas de las infecciones es impostergable la atención quirúrgica urgente. La cirugía general en los casos de posible fascitis necrosante o mionecrosis, la evaluación neuroquirúrgica en el empiema subdural o los abscesos epidurales o espinales, las operaciones otorrinolaringológicas en la posible mucormicosis y la cirugía cardiotorácica en los individuos en estado crítico con endocarditis aguda asumen la misma importancia que comenzar a brevísimo plazo la antibioticoterapia. En el caso de infecciones como la fascitis necrosante y la mionecrosis por clostridios, la intervención quirúrgica rápida asume mayor importancia que las demás maniobras diagnósticas o terapéuticas.

Cuadro 106-1. Urgencias frecuentes por enfermedades infecciosas

Síndrome clínico	Causas posibles	Tratamiento	Comentarios	Cita bibliográfica
SEPTICEMIA SIN FOCO IDENTIFICABLE				
Septicemia por gramnegativos	Especies de *Pseudomonas*, bacilos entéricos gramnegativos	Piperacilina/ tazobactam (3.75 g cada 4 h)	Véase el capítulo 254	136, 254
		o		
		Ceftazidima (2 g cada 8 h) **y además**		
		Tobramicina (5 mg/ kg al día)		
Septicemia por grampositivos	Especies de *Staphylococcus*, especies de *Streptococcus*	Vancomicina (1 g cada 12 h) **y además**	Si se identifica una cepa sensible a betalactámicos, habrá que modificar la selección de antibióticos	120, 121
		Gentamicina (5 mg/ kg al día)		254
Septicemia sobreaguda después de esplenectomía	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis*	Ceftriaxona (2 g cada 12 h)[a]	Si el germen aislado es sensible a penicilina, éste será el antibiótico más indicado	254
Babesiosis	*Babesia microti* (Estados Unidos), *B. divergens* (Europa)	**Usar las combinaciones siguientes:**	Se ha demostrado que la atovaquona y la azitromicina tienen la misma eficacia que la clindamicina y la quinina, y se acompañan de un número menor de efectos adversos	193, 195

		Clindamicina (600 mg tres veces al día) **y además**	Podría ser prudente administrar doxiciclina (100 mg dos veces al día) ante la posibilidad de una infección concurrente por *Borrelia burgdorferi* o especies de *Ehrlichia*	
		Quinina (650 mg tres veces al día) **o**		
		Atovaquona (750 mg cada 12 h) **y además**		
		Azitromicina (dosis inicial, 500 mg; seguir con 250 mg/día)		
SEPTICEMIA CON SIGNOS CUTÁNEOS				
Petequias:				
Meningococemia	*N. meningitidis*	Penicilina (4 mU cada 4 h) **o** Ceftriaxona (2 g cada 12 h)	Pensar en la reposición de proteína C en la meningococemia fulminante	127, 158
Fiebre moteada de las Montañas Rocosas	*Rickettsia rickettsii*	Doxiciclina (100 mg dos veces al día)	Si se piensa en la posibilidad de meningococemia y fiebre moteada de las Montañas Rocosas, utilizar cloranfenicol (50 a 75 mg/kg de peso al día en cuatro fracciones). *No agregar doxiciclina a un régimen que incluya un agente betalactámico*	

			Si se identifica la fiebre moteada de las Montañas Rocosas, la doxiciclina es sin duda el mejor agente	
Púrpura fulminante	*S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis*	Ceftriaxona (2 g cada 12 h)[a]	Si el germen aislado es sensible a penicilina, éste será el fármaco más indicado	127, 254
Eritrodermia: síndrome de choque tóxico	*Streptococcus* del grupo A, *Staphylococcus aureus*	Penicilina (2 mU cada 4 h) **u** Oxacilina (2 g cada 4 h) **y además** Clindamicina (600 mg cada 8 h)	Hay que desbridar el foco de bacterias toxígenas; si es necesario, habrá que recurrir a un concentrado de inmunoglobulina intravenosa en los casos graves. No se ha definido la dosis óptima de IVIG, pero la mediana de dosis en los estudios de observación es de 2 g/kg (dosis total administrada en uno a cinco días)	120, 121
SEPTICEMIA CON AFECCIÓN DE PARTES BLANDAS				
Fascitis necrosante	*Streptococcus* del grupo A, flora mixta anaeróbica/ aeróbica	Penicilina (2 mU cada 4 h) **y además** Clindamicina (600 mg cada 8 h) **y además** Gentamicina (5 mg/ kg al día)	Es de máxima importancia una evaluación quirúrgica urgente	110, 121
Mionecrosis por clostridios	*Clostridium perfringens*	Penicilina (2 mU cada 4 h) **y además** Clindamicina (600 mg cada 8 h)	Es de máxima importancia una evaluación quirúrgica urgente	126
INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO				

Meningitis bacteriana	*S. pneumoniae, N. meningitidis*	Ceftriaxona (2 g cada 12 h)[a]	Si el germen aislado es sensible a penicilina, éste será el fármaco más indicado. Si la persona tiene más de 50 años, agregar ampicilina para proteger contra *Listeria*	360
			La dexametasona (10 mg cada 6 h por 4 días) mejora los resultados en los adultos con meningitis (en particular, la causada por *S. pneumoniae*) y enturbiamiento del LCR, tinción positiva de Gram de dicho líquido o recuento leucocítico en LCR mayor de 1 000/ microlitro	
Infecciones intracraneales supuradas	Especies de *Staphylococcus*, especies de *Streptococcus*, anaerobios, bacilos gramnegativos	Oxacilina (2 g cada 4 h)[b] **y además**	Es de máxima importancia una evaluación quirúrgica urgente	360
		Metronidazol (500 mg tres veces al día) **y además**		
		Ceftriaxona (2 g cada 12 h)		
Absceso encefálico	Especies de *Streptococcus*, anaerobios, especies de *Staphylococcus*	Penicilina (4 mU cada 4 h) **u**	La evaluación quirúrgica es esencial	360
		Oxacilina (2 g cada 4 h)[b] **y además**		
		Metronidazol (500 mg tres veces al día)		

Paludismo cerebral	*Plasmodium falciparum*	Quinina (650 mg tres veces al día durante tres días) **y además** Tetraciclina (250 mg tres veces al día durante siete días)	No usar glucocorticoides	193, 195
Absceso epidural espinal	Especies de *Staphylococcus*	Oxacilina (2 g cada 4 h)[c]	La evaluación quirúrgica es esencial	356
INFECCIONES FOCALES				
Endocarditis bacteriana aguda	*S. aureus*, estreptococos hemolíticos beta, grupo HACEK,[d] especies de *Neisseria* y *S. pneumoniae*	Ceftriaxona (2 g cada 12 h) **y además** Vancomicina (1 g cada 12 h)	Ajustar el tratamiento cuando se obtengan los resultados de los cultivos. Es esencial una evaluación quirúrgica	109

[a] Si prevalecen los neumococos resistentes, agregar vancomicina (1 g cada 12 h).

[b] Habrá que sustituir la oxacilina por vancomicina (1 g cada 12 h) si prevalecen las cepas resistentes a meticilina.

[c] En los usuarios de drogas intravenosas infectados por el VIH en que se sospeche la presencia de un absceso epidural espinal, las medidas empíricas deberán proteger contra los bacilos gramnegativos y *S. aureus* resistente a meticilina.

[d] *Haemophilus aphrophilus, H. paraphrophilus, H. parainfluenzae, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* y *Kingella kingae.*

Nota: Las citas bibliográficas hacen referencia a capítulos de este tratado. IVIG, inmunoglobulina intravenosa.

El médico debe pensar en tratamientos complementarios, como la administración de concentrados inmunoglobulínicos intravenosos contra el TSS después de la fase de estabilización inicial. También considerará algunos tratamientos coadyuvantes, como la dexametasona en la meningitis bacteriana o la reposición de proteína C en la meningococemia, junto con el comienzo de la antibioticoterapia.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Cuadros iniciales específicos

En la mayor parte de las infecciones hay tiempo para realizar una evaluación cuidadosa, llevar a cabo pruebas diagnósticas y consultar con otros especialistas antes de emprender el tratamiento. Sin embargo, las infecciones que expondremos más adelante, según su cuadro clínico inicial, pueden tener consecuencias catastróficas a muy breve plazo, y su identificación y tratamiento inmediatos pueden salvar la vida del enfermo. En el cuadro 106-1 se incluyen los regímenes terapéuticos empíricos recomendados.

Septicemia sin un foco neto de infección primaria

Los pacientes de este tipo muestran un pródromo breve de signos y síntomas inespecíficos que evoluciona con gran rapidez hacia la inestabilidad hemodinámica con hipotensión, taquicardia, taquipnea o un cuadro disneico agudo. El individuo puede tener alteraciones del estado psíquico. Un signo de mal pronóstico es la coagulación intravascular diseminada con manifestaciones clínicas de diátesis hemorrágica.

Choque séptico

(véase también el cap. 254) Las personas con bacteriemia que origina un choque séptico pueden tener un foco primario de infección (como neumonía, pielonefritis o colangitis) que no se identifica inicialmente. Los ancianos con otros cuadros coexistentes, los hospedadores con deterioro inmunológico por acción de un cáncer y de la neutropenia, y los pacientes que en fecha reciente han sido sometidos a una intervención quirúrgica o a hospitalización están expuestos a un mayor riesgo de presentar resultados adversos. La bacteriemia por gramnegativos como *Pseudomonas aeruginosa, Aeromonas hydrophila* o *Escherichia coli* y las infecciones por grampositivos como *Staphylococcus aureus* o estreptococos del grupo A pueden presentarse con hipotensión refractaria y fracaso multiorgánico. El tratamiento se instaura normalmente de manera empírica basándose en el cuadro clínico inicial (Cuadro 254-4).

Infección sobreaguda en personas asplénicas

(véase también cap. 254) Los individuos sin función esplénica tienen riesgo de presentar una septicemia bacteriana sobreaguda. Los adultos sin bazo fallecen de sepsis con una frecuencia 58 veces mayor que la observada en la población general; el 50 a 70% de los casos aparecen en los primeros 24 meses después de la esplenectomía, con una tasa de mortalidad que llega al 80%. Sin

embargo, en la persona sin bazo, el mayor riesgo de septicemia sobreaguda persiste toda la vida. En la asplenia, las bacterias encapsuladas ocasionan la mayor parte de las infecciones, y en los adultos existe un menor riesgo que en los niños, porque muy probablemente ya han generado anticuerpos contra dichos microorganismos. La infección más común es la causada por *Streptococcus pneumoniae,* que origina del 50 al 70% de los casos, aunque también es grande el riesgo de infección por *Haemophilus influenzae* o *Neisseria meningitidis.* Se han descrito manifestaciones clínicas graves en las infecciones por *E. coli*, *S. aureus,* estreptococos del grupo B, *P. aeruginosa, Capnocytophaga, Babesia* y *Plasmodium*.

Babesiosis

(véase también cap. 195) El antecedente de un viaje reciente a áreas endémicas debe hacer pensar en la posibilidad de una infección por *Babesia*. Una a cuatro semanas después de la picadura de una garrapata, la persona presenta escalofríos, fatiga, anorexia, mialgias, artralgias, falta de aire, náuseas y cefaleas; a veces surgen equimosis, petequias o ambos tipos de lesiones. La garrapata que más frecuentemente transmite *Babesia, Ixodes scapularis*, también transmite *Borrelia burgdorferi* (el agente de la enfermedad de Lyme) y *Ehrlichia,* siendo posible la coinfección, con lo que el cuadro se torna más grave. La infección por la especie europea *Babesia divergens* es fulminante más a menudo que la causada por la especie estadounidense *Babesia microti*; origina un síndrome febril con hemólisis, ictericia, hemoglobinemia e insuficiencia renal, y presenta una tasa de mortalidad mayor del 50%. La babesiosis grave es especialmente frecuente en los hospedadores asplénicos, pero puede afectar a hospedadores con función esplénica normal, particularmente a los mayores de 60 años de edad. Entre las complicaciones están la insuficiencia renal y respiratoria aguda, y la coagulación intravascular diseminada.

Otros síndromes sépticos

La tularemia (cap. 142) afecta a diversos estados de la Unión Americana, pero es más prevalente en Arkansas, Oklahoma y Missouri. La enfermedad se vincula con el contacto con conejos salvajes, garrapatas y tábanos. La forma tifoidea, poco común, se acompaña a veces de choque séptico por gramnegativos, con una tasa de mortalidad que excede del 30%. En Estados Unidos, la peste (cap. 143) se da predominantemente en Nuevo México, Arizona y Colorado después del contacto con ardillas de tierra, perros de las praderas y ardillas rayadas o listadas *(chipmunks)*. La forma séptica es particularmente rara y se acompaña de choque, fracaso multiorgánico y una tasa de mortalidad del 30%. Hay que pensar en estas infecciones raras dentro del entorno epidemiológico apropiado. La tularemia y la peste, junto con el carbunco, han sido considerados por los Centers for Disease Control and Prevention como agentes biológicos importantes que podrían ser utilizados en actos intencionados de bioterrorismo (cuadro 106-2 y cap. 205).

Cuadro 106-2. Aparición de manifestaciones graves por agentes de categoría Aª en ataques de bioterrorismo

Cuadro clínico inicial	Agente	Signos y síntomas	Tratamiento de primera línea[b]	Comentarios	Citas bibliográficas
Sepsis sin foco evidente	Peste[c]	Fiebre, fatiga, cefalea, disnea, dolor retroesternal que evoluciona con el curso fulminante de la sepsis, choque, fracaso multiorgánico, DIC	Estreptomicina (1 g IM cada 12 h) **o**	Otras posibilidades:	142, 143, 180, 181, 205
	Tularemia[d]		Gentamicina (5 mg/kg al día) **y además**	Doxiciclina (100 mg IV cada 12 h) **o**	
			Ciprofloxacina (400 mg IV cada 12 h)	Cloranfenicol (15 mg/kg IV cada 6 h) **o**	
				Una fluoroquinolona diferente	
	Viruela[e] y fiebres hemorrágicas[f]	Los pacientes pueden acudir antes de que surja la erupción con un cuadro febril grave e inespecífico			
Sepsis con manifestaciones cutáneas	Fiebre hemorrágica	Pródromos víricos, fiebre alta, mialgias, encefalitis y diátesis hemorrágica que evoluciona hasta la aparición de petequias y hemorragias en las mucosas	Emprender medidas de apoyo y comenzar el uso de ribavirina. Continuar el tratamiento si se identifica un arenavirus o un bunyavirus	Transmisión directa de una persona a otra en caso de arenavirus o virus Ébola y Marburg	180, 181, 205
	Viruela	Fiebre, mialgias, signos de toxicidad. La erupción comienza en la cara y las extremidades (vesículas en un solo brote	Medidas de apoyo	Transmisión de una persona a otra	

		que evolucionan hasta formar pústulas profundas)		Se han descrito formas petequiales y hemorrágicas	
Infecciones del sistema nervioso con choque séptico o sin él	Botulismo[g]	No hay fiebre, está indemne la sensibilidad, el estado psíquico es normal, parálisis simétrica de pares craneales; parálisis descendente simétrica de tipo flácido que comienza en la región bulbar	Medidas de apoyo y uso de antitoxina	Habrá que distinguirlo del síndrome de Guillain-Barré y la poliomielitis; no hay infección previa, LCR normal no hay signos sensitivos	125, 205
	Carbunco	El cuadro inicial se puede acompañar de meningitis hemorrágica	Utilice rifampicina, penicilina o cloranfenicol junto con el tratamiento principal que señalamos más adelante		
Infección focal de evolución fulminante	Carbunco[h] (por inhalación)	Fiebre, tos, sudoración, dolor retroesternal, anormalidades en las radiografías de tórax: ensanchamiento del mediastino, derrames	Ciprofloxacina (400 mg IV cada 12 h) **o**	Pensar en el uso de clindamicina (600 mg cada 8 h) para una posible inhibición de la producción de toxinas	142, 143, 205
			Doxiciclina (100 mg cada 12 h) **y además**		
			Uno a dos agentes adicionales		

	Peste	Fiebre, tos, cianosis; esputo sanguinolento acuoso	Véase antes		
	Tularemia	Neumonía fulminante	Véase antes		

[a] Para más detalles, véase el capítulo 205. En Estados Unidos, los *Centers for Disease Control and Prevention* han definido tres categorías de agentes biológicos que se pueden utilizar como armas de terrorismo, por su facilidad de diseminación o transmisión, su capacidad para repercutir en la salud pública y crear pánico en las masas, y los requisitos de su preparación. Los agentes que mayor preocupación causan son los de la categoría A.

[b] Las recomendaciones para situaciones con gran número de víctimas y poblaciones especiales son diferentes. Consúltense las declaraciones de consenso pertinentes.

[c] Inglesby TV et al: Plague as a biological weapon. JAMA 283:2281, 2000.

[d] Dennis DT et al: Tularemia as a biological weapon. JAMA 285:2763, 2001.

[e] Henderson DA et al: Smallpox as a biological weapon. JAMA 281:2127, 1999.

[f] Borio L et al: Hemorrhagic fever viruses as a biological weapons. JAMA 287:2391, 2002.

[g] Arnon SS et al: Botulinum toxin as a biological weapon. JAMA 285:1059, 2001.

[h] Inglesby TV et al: Anthrax as a biological weapon. JAMA 287:2236, 2002.

Nota: DIC, coagulación intravascular diseminada; LCR, líquido cefalorraquídeo.

Septicemia con manifestaciones cutáneas

(véase también cap. 17) Las erupciones maculopapulares pueden aparecer en las primeras fases de la enfermedad meningocócica o por rickettsias, aunque por lo general se asocian a infecciones no urgentes. Los exantemas suelen ser de origen vírico. Es importante destacar que la infección primaria por el VIH suele aparecer con una erupción. El cuadro sintomático por seroconversión del VIH, cuando no se trata, muestra una evolución rápida hasta su etapa final. La erupción es normalmente maculopapular y abarca la mitad superior del cuerpo, aunque puede afectar a palmas y plantas. Además, el individuo tiene fiebre y también linfadenomegalia, cefalea intensa, disfagia, diarrea, mialgias y artralgias. La identificación de dicho síndrome, además de evitar la propagación del VIH otras personas, permite también un tratamiento precoz y mejora el pronóstico.

Petequias

Las erupciones petequiales causadas por virus se acompañan rara vez de hipotensión o de un cuadro tóxico general, aunque la excepción podría ser el sarampión muy grave. En otras situaciones, las petequias demandan una atención más urgente.

Meningococemia

(véase también cap. 127) Cerca de 75% de los in-dividuos con infección bacteriémica por *N.*

meningitidis tienen alguna erupción. La meningococemia suele afectar a niños de corta edad (seis meses a cinco años de vida, a menudo en guarderías). Sin embargo, en las escuelas (desde las primarias a las universitarias) y cuarteles militares se observan casos esporádicos y brotes. Se sabe que el 10 a 20% de todos los casos siguen una evolución fulminante, con choque, coagulación intravascular diseminada y fracaso multiorgánico. El 50 a 60% de estos pacientes fallecen, y los supervivientes necesitan a menudo extensos desbridamientos o la amputación de extremidades gangrenadas. Los enfermos pueden presentar fiebre, cefalea, náuseas, vómitos, mialgias, alteraciones del estado psíquico y meningismo. Sin embargo, la forma rápidamente progresiva de la enfermedad no suele asociarse a meningitis. La erupción es normalmente color rosa, exfoliativa y maculopapular en el comienzo, y surge en el tronco y las extremidades; después se hace hemorrágica y forma petequias. Estas últimas surgen inicialmente en los tobillos, las muñecas, las axilas, las superficies mucosas y la conjuntiva palpebral y bulbar, con propagación ulterior a las extremidades inferiores y el tronco. En los puntos de presión (p. ej., en la zona en que se ha inflado el manguito de un esfigmomanómetro) a veces se identifica un cúmulo de petequias. En la meningococemia de evolución rápida, las petequias se vuelven purpúricas rápidamente (fig. 46-5) y termina por aparecer coagulación intravascular diseminada. La hipotensión con petequias durante menos de 12 h conlleva una notable mortalidad. La tasa de mortalidad puede rebasar el 90% ensujetos sin meningitis con erupción, hipotensión, un recuento de leucocitos normal o bajo y una tasa de eritrosedimentación normal o baja. También tienen mal pronóstico signos como la cianosis, el coma, la oliguria, la acidosis metabólica y la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial. Se ha observado un mejor pronóstico en los casos en que se administraron antibióticos antes de ser ingresado el paciente por el médico general. La observación anterior sugiere que un comienzo temprano y oportuno del tratamiento puede salvar la vida. Además, varios estudios experimentales y clínicos de pequeña entidad han sugerido que la corrección del déficit de proteína C que se identifica en la púrpura meningocócica fulminante puede mejorar el pronóstico.

Fiebre moteada de las montañas rocosas (RMSF)

(véase también cap. 158) La fiebre moteada de las Montañas Rocosas se observa en cualquier zona de Estados Unidos. Con frecuencia se sabe que hubo una picadura de garrapata; sin embargo, si falta dicho dato, hay que averiguar si existen antecedentes de viajes o actividades al aire libre (p. ej., campismo en zonas infestadas por garrapatas). La RMSF está causada por *Rickettsia rickettsii*. En los primeros tres días surgen cefalea, fiebre, malestar general, mialgias, náuseas, vómitos y anorexia. Al tercer día, en la mitad de los enfermos hay signos cutáneos. Al comienzo aparecen máculas exfoliativas en muñecas y tobillos que después afectan a las extremidades inferiores y el tronco. Estas lesiones se tornan hemorrágicas y a menudo petequiales. La erupción se propaga a palmas y plantas en una etapa ulterior. La propagación centrípeta es un signo clásico de RMSF. Sin embargo, nunca se identifica erupción alguna en el 10 a 15% de individuos con RMSF. Pueden surgir hipotensión y edema pulmonar no cardiógeno, confusión, letargo y encefalitis que evoluciona hacia el coma. El LCR contiene de 10 a 100 células/μl, por lo común con predominio de

mononucleares. El nivel de glucosa en LCR suele ser normal, aunque hay un moderado incremento de la concentración de proteínas. Se identifican lesiones renales y hepáticas, y hemorragias debidas al daño vascular. Sin tratamiento, la infección conlleva una tasa de mortalidad del 30 por ciento.

Púrpura fulminante

(véanse también caps. 127 y 254) La púrpura fulminante es la manifestación cutánea de la coagulación intravascular diseminada y el cuadro inicial comprende grandes áreas equimóticas y ampollas hemorrágicas. La evolución de las petequias hacia la púrpura y la equimosis se acompaña de insuficiencia cardiaca congestiva, choque séptico, insuficiencia renal aguda, acidosis, hipoxia, hipotensión y muerte. La púrpura fulminante se ha relacionado con *N. meningitidis* principalmente, aunque puede deberse a *S. pneumoniae* y *H. influenzae* en los individuos esplenectomizados.

Ectima gangrenoso

El choque séptico causado por *P. aeruginosa* y *A. hydrophila* puede acompañarse de ectima gangrenoso (véase fig. 136-1): consiste en vesículas hemorrágicas rodeadas de una banda de eritema, con necrosis y úlceras centrales. Estas bacteriemias gramnegativas son más frecuentes en los pacientes con neutropenia, quemaduras extensas e hipogammaglobulinemia.

Otras infecciones emergentes acompañadas de erupciones

Las infecciones por *Vibrio vulnificus* y otras bacterias del tipo *Vibrio* distintas de las que causan el cólera (cap. 140) originan lesiones cutáneas focales y septicemia sobreaguda en el hospedador con hepatopatía. Después de ingerir mariscos contaminados, comienza bruscamente un cuadro de malestar general, escalofríos, fiebre e hipotensión. El paciente presenta lesiones ampollosas o hemorrágicas en la piel, por lo común en las extremidades inferiores, y el 75% de los individuos tienen dolor en dichas extremidades. La cifra de mortalidad puede llegar al 50%. *Capnocytophaga canimorsus* puede originar un choque séptico en los individuos asplénicos. Normalmente, la infección por este bacilo gramnegativo trofoespecífico surge después de una mordedura de perro en forma de fiebre, escalofríos, mialgias, vómitos, diarrea, disnea, confusión y cefalea. Entre las manifestaciones hay a veces exantema o eritema multiforme (fig. 46-9), manchas cianóticas o cianosis periféricas, petequias y equimosis. Alrededor del 30% de los individuos con esta forma fulminante fallecen de sepsis sobreaguda y coagulación intravascular diseminada, pudiendo requerir los supervivientes la amputación de algún miembro por gangrena.

Eritrodermia

El síndrome de choque tóxico (TSS) (caps. 120 y 121) se acompaña normalmente de eritrodermia. El cuadro inicial consiste en fiebre, malestar general, mialgias, náuseas, vómitos, diarrea y confusión. Surge una erupción similar a la quemadura por rayos solares, que puede ser sutil e irregular en su distribución, pero que a menudo es difusa y afecta a la cara, el tronco y las extremidades. La eritrodermia que se descama después de una a dos semanas es más frecuente en el TSS por *Staphylococcus* que en el causado por *Streptococcus*. Aparece rápidamente hipotensión

(a menudo en el plazo de horas) después de comenzar los síntomas. También hay fracaso multiorgánico. Por lo común no hay signos de infección focal primaria, aunque es posible identificar algunos de los puntos de entrada del microorganismo en la piel o las mucosas gracias a los datos de una anamnesis cuidadosa. La colonización, más que la infección manifiesta, de la vagina o de las incisiones posquirúrgicas, por ejemplo, es típica del TSS estafilocócico, y las zonas de mucosa aparecen hiperémicas pero no infectadas. La insuficiencia renal temprana puede aparecer antes de la hipotensión y permite diferenciar este síndrome de otros con choque séptico. La evaluación clínica es la que confirma el diagnóstico, ya que el TSS se define por criterios clínicos como la fiebre, la erupción, la hipotensión y el fracaso multiorgánico. La tasa de mortalidad es del 5% cuando el TSS se asocia a la menstruación, del 10 al 15% cuando no es menstrual y del 30 al 70% en el caso del TSS estreptocócico.

Septicemia con un foco primario en partes blandas y músculos

Fascitis necrosante

(véase también el cap. 110) Esta infección puede surgir en los lugares que han sufrido un traumatismo mínimo o en las incisiones posquirúrgicas; también puede vincularse con una varicela, un parto o un esguince muscular reciente. La causa más frecuente de fascitis necrosante son los estreptococos del grupo A en solitario (cap. 121) y una flora mixta facultativa y anaeróbica (cap. 110). Son factores de riesgo relacionados la diabetes mellitus, la enfermedad vascular periférica y el consumo de drogas intravenosas. El uso de antiinflamatorios no esteroideos afecta en forma adversa a la quimiotaxia de los granulocitos, a la fagocitosis y a la destrucción bacteriana, permitiendo así la progresión de las infecciones de la piel y partes blandas. El individuo puede presentar bacteriemia e hipotensión sin insuficiencia de otros órganos y sistemas. Los signos físicos son mínimos, en comparación con la intensidad del dolor y la magnitud de la fiebre. En la exploración física no hay signos extraordinarios, salvo el edema de partes blandas y el eritema. La zona infectada está roja, caliente, brillante e hinchada, y duele extraordinariamente al tacto. Si no se trata, en la piel suprayacente aparecen parches azul-grisáceos al cabo de 36 h y ampollas y necrosis cutánea a los tres a cinco días. La fascitis necrosante causada por una flora mixta, pero no la producida por estreptococos del grupo A, puede acompañarse de producción de gases. Sin tratamiento, el dolor disminuye por la trombosis de los vasos finos y la destrucción de los nervios periféricos, lo que constituye un signo ominoso. La tasa de mortalidad es mayor del 30% en general, mayor del 70% si se acompaña de TSS y prácticamente del 100% si no se interviene quirúrgicamente. La fascitis necrosante mortal también puede estar causada por *Clostridium perfringens* (cap. 126); en dicho trastorno hay un cuadro extraordinariamente tóxico y la cifra de mortalidad es grande. En el plazo de 48 h se produce una rápida invasión de los tejidos y aparecen signos tóxicos generalizados, acompañados de hemólisis y muerte. Para distinguir esta entidad de la mionecrosis por clostridios se emplea la biopsia muscular.

Mionecrosis por clostridios

(véase también cap. 126) La mionecrosis a menudo proviene de algún punto traumatizado u operado, pero puede ser espontánea. El período de incubación suele ser de 12 a 24 h y a las pocas horas del comienzo se advierte una gangrena necrosante masiva. En el plazo de 12 h puede haber signos tóxicos sistémicos, choque y muerte. El dolor y el aspecto tóxico general no guardan proporción con la intensidad de las manifestaciones físicas. En la exploración, la persona muestra fiebre, apatía, taquicardia y taquipnea, y puede tener sensación de muerte inminente. Más tarde aparecen hipotensión e insuficiencia renal, haciéndose evidente un estado de hiperalerta en la fase preterminal. La piel de la zona afectada tiene color pardo-bronceado, con manchas y edema. En ocasiones se advierten lesiones ampollosas con drenaje serosanguinolento y olor rancio o dulzón. Surge crepitación a consecuencia de la producción de gases en el tejido muscular. La tasa de mortalidad es mayor del 65% en la mionecrosis espontánea, que suele asociarse a *Clostridium septicum* y algún cáncer oculto. Las cifras de mortalidad en los casos de infección del tronco y las extremidades son del 63 y el 12%, respectivamente, y cualquier retraso del tratamiento quirúrgico agrava el peligro de muerte.

Infecciones del sistema nervioso con choque séptico o sin él

Meningitis bacteriana

(véase también cap. 360) La meningitis bacteriana es una de las urgencias infecciosas que más frecuentemente afectan al sistema nervioso central. Aunque los hospedadores con inmunodeficiencia celular (incluidos los trasplantados, los diabéticos, los ancianos y los cancerosos tratados con ciertos agentes quimioterapéuticos) tienen un riesgo especialmente elevado de padecer meningitis por *Listeria monocytogenes*, casi todos los casos en adultos se deben a *S. pneumoniae* (30 a 50%) y *N. meningitidis* (10 a 35%). Un dato clásico es la aparición inicial de cefalea, meningismo y fiebre, pero se advierte sólo en un 50 a 66% de los enfermos. En el cuadro inicial en los ancianos no suele haber fiebre, ni signos meníngeos, a pesar del letargo y la confusión. La disfunción encefálica se manifiesta por confusión, delirio y letargo, que puede evolucionar y llegar al coma. El cuadro inicial es fulminante, con septicemia y edema encefálico; el papiledema inicial es poco frecuente y sugiere otro diagnóstico (p. ej., una lesión intracraneal). En el 10 a 20% de los enfermos surgen signos focales, incluida la parálisis de pares craneales (IV, VI, VII); el 50 a 60% de los sujetos tienen bacteriemia. El mal pronóstico se asocia a la presencia de coma en cualquier momento de la evolución, de hipotensión, de meningitis por *S. pneumoniae* o de un nivel de glucosa en líquido cefalorraquídeo (LCR) <0.6 mmol/L (<10 mg/100 ml). La mortalidad se asocia al coma, a la dificultad respiratoria, al choque, a los niveles de proteínas >2.5 g/L en LCR, al recuento leucocítico <5 000 células/μl en sangre periférica, y a los niveles de sodio séricos <135 mmol/litro.

Infección intracraneal supurada

(véase también cap. 360) Otras lesiones intracraneales raras que debutan con sepsis e inestabilidad hemodinámica son empiema subdural y la trombosis séptica de los senos cavernoso y longitudinal superior. Es de máxima importancia el diagnóstico rápido del individuo en estado tóxico y con

signos de sistema nervioso central para mejorar el mal pronóstico que se observa en estas entidades.

Empiema subdural

La infección mencionada proviene de los senos paranasales en el 60 a 70% de los casos, y los microorganismos etiológicos predominantes son los estreptococos y los estafilococos microaerófilos. Surge un cuadro tóxico con fiebre, cefalea y rigidez de nuca. El 75% de todos los enfermos presentan signos focales, falleciendo del 6 al 20% de los mismos. A pesar de haber mejorado las cifras de supervivencia, del 15 al 44% de los individuos quedan con deficiencias neurológicas permanentes.

Trombosis séptica del seno cavernoso

Este trastorno aparece después de alguna infección de la cara o del seno esfenoidal; el 70% de los casos están causados por estafilococos y el resto por estreptococos aerobios o anaerobios, principalmente. Aparece una cefalea unilateral o retroorbitaria que evoluciona hasta llegar a un cuadro tóxico con fiebre en cuestión de días. Se sabe que el 75% de los enfermos presentan un edema periorbitario unilateral que se hace bilateral y después evoluciona hacia ptosis, proptosis, oftalmoplejía y papiledema. La tasa de mortalidad puede alcanzar el 30 por ciento.

Trombosis séptica del seno longitudinal superior

Esta infección se propaga desde los senos etmoidales y maxilares. Entre las bacterias que la causan están *S. pneumoniae,* otros estreptococos y estafilococos. La evolución fulminante se caracteriza por cefalea, náuseas, vómitos, evolución rápida hasta llegar a la confusión y el coma, rigidez de nuca y signos del tallo encefálico. Si el seno se trombosa totalmente, la tasa de mortalidad rebasa el 80 por ciento.

Abscesos encefálicos

(véase también el cap. 360) Estos abscesos suelen surgir sin signos sistémicos. Casi la mitad de los pacientes no tienen fiebre y el cuadro inicial es más compatible con una lesión expansiva en el encéfalo; el 70% de los enfermos tienen cefalea, el 50% signos neurológicos totales y el 25% papiledema. Los abscesos pueden debutar como lesiones únicas o múltiples a partir de focos contiguos o una infección hematógena, como una endocarditis no diagnosticada. La infección evoluciona a lo largo de varios días desde la encefalitis hasta el absceso con cápsula madura. Más de la mitad de los casos son polimicrobianos, y como gérmenes causales se encuentran bacterias aerobias (predominantemente especies de estreptococos) y anaerobias. Los abscesos de origen hematógeno tienen especial tendencia a abrirse al espacio ventricular encefálico, lo que origina un deterioro repentino y grave del estado clínico y una elevada cifra de mortalidad. En las demás circunstancias la mortalidad es pequeña, aunque la morbilidad es grande (30 a 55%). Los pacientes que sufren un accidente cerebrovascular y tienen un foco infeccioso parameníngeo, como una sinusitis o una otitis, podrían tener un absceso encefálico que debe sospechar el médico. El

pronóstico empeora en los individuos con evolución fulminante, retrasos del diagnóstico, apertura del absceso a los ventrículos, abscesos múltiples o anormalidades del estado neurológico desde el comienzo.

Paludismo cerebral

(véase también cap. 195) Es necesario pensar de inmediato en la presencia de esta entidad si la persona ha viajado recientemente a áreas endémicas de paludismo y tiene un cuadro inicial de fiebre y letargo u otros signos neurológicos. El paludismo fulminante está causado por *Plasmodium falciparum* y origina temperaturas mayores de 40°C, hipotensión, ictericia, síndrome de dificultad respiratoria del adulto y hemorragia. Por definición, tienen esta forma de paludismo todos los pacientes con alteraciones del estado psíquico o convulsiones repetitivas en el seno de un paludismo fulminante. En los adultos, este cuadro febril inespecífico evoluciona y llega al coma en cuestión de días; a veces, el coma aparece en cuestión de horas y el sujeto fallece a las 24 h. Son raras la rigidez de nuca y la fotofobia. En la exploración física es típica la encefalopatía simétrica, y en la fase avanzada se advierte disfunción de la motoneurona superior con posturas de decorticación y descerebración. Sin diagnóstico, la tasa de mortalidad de esta infección es del 20 al 30 por ciento.

Abscesos epidurales espinales

(véase también cap. 356) Los pacientes con abscesos epidurales suelen presentarse con dorsalgia y desarrollar déficit neurológicos en las fases tardías. Entre los individuos con riesgo de presentar abscesos están los diabéticos, los adictos a drogas intravenosas, los alcohólicos crónicos, los que han sufrido un traumatismo de columna o han sido sometidos a cirugía raquídea o a anestesia epidural recientemente, y los que padecen otros cuadros concurrentes, como una infección por el VIH. La columna torácica o lumbar es la localización más frecuente, y los agentes causales más comunes son los estafilococos; en los adictos a drogas intravenosas infectados por el VIH, el tratamiento debe comprender medidas contra los bacilos gramnegativos y *S. aureus* resistente a meticilina. Debe pensarse inmediatamente en este diagnóstico cuando un paciente con antecedentes de dorsalgia presente nuevos síntomas neurológicos. Casi el 60% de los sujetos tienen fiebre y prácticamente el 90%, dorsalgia. Entre las manifestaciones neurológicas frecuentes están las parestesias, la disfunción de vejiga y recto, el dolor radicular y la debilidad, y en la exploración se pueden identificar reflejos anormales y déficit motores y sensitivos. Por lo común aumentan las cifras de tasa de eritrosedimentación y el recuento leucocítico. La identificación y el tratamiento rápidos, incluido un drenaje inmediato, podrán evitar o minimizar las secuelas neurológicas permanentes.

Síndromes focales con evolución fulminante

La infección de casi todos los focos primarios (como osteomielitis, neumonía, pielonefritis o colangitis) puede ocasionar bacteriemia y sepsis. El síndrome de choque tóxico se ha vinculado con infecciones focales como la artritis séptica, la peritonitis, la sinusitis y la infección de heridas e

incisiones. El sujeto fallece a consecuencia de un choque séptico o de la producción de toxinas, con inestabilidad hemodinámica y fracaso multiorgánico. La destrucción del foco primario de infección puede acompañarse de un rápido deterioro clínico y muerte, como ocurre en la endocarditis y en las infecciones necrosantes de la bucofaringe (en las que el edema ocluye repentinamente las vías respiratorias).

Mucormicosis rinocerebral

(véase también cap. 189) Los pacientes diabéticos y cancerosos tienen riesgo de padecer una mucormicosis rinocerebral invasora. El cuadro inicial consiste en febrícula, dolor sinusal sordo, diplopía, disminución del estado mental, reducción de movimientos oculares, quemosis, proptosis, cornetes nasales violáceos o necróticos y lesiones necróticas del paladar duro que dejan indemne la línea media. Si no se identifica el trastorno y se emprenden medidas inmediatas y rápidas, seguirá una evolución invasora inexorable con una elevada mortalidad.

Endocarditis bacteriana aguda

(véase también cap. 109) Esta entidad debuta con una evolución mucho más agresiva que la de la endocarditis subaguda. Las válvulas cardíacas se ven afectadas por bacterias como *S. aureus, S. pneumoniae, L. monocytogenes,* especies de *Haemophilus* y los estreptococos de los grupos A, B y G. Las cifras de mortalidad varían del 10 al 40%. El hospedador puede tener otros trastornos, como un cáncer oculto, diabetes mellitus, consumo de drogas intravenosas o alcoholismo. El paciente debuta con fiebre, fatiga y malestar general en un lapso menor de dos semanas desde el comienzo de la infección. En la exploración física pueden detectarse un soplo cambiante e insuficiencia cardíaca congestiva. A veces surgen máculas hemorrágicas en palmas y plantas *(lesiones de Janeway)*. Pocas veces aparecen petequias, manchas de Roth, hemorragias en astilla y esplenomegalia. La destrucción rápida de las válvulas —y, en particular, de la aórtica— origina edema pulmonar e hipotensión. A veces se forman abscesos en el miocardio que erosionan el tabique o afectan al sistema de conducción, causando arritmias potencialmente mortales o un bloqueo de conducción de alto grado. Las grandes vegetaciones friables pueden originar grandes émbolos arteriales, infección metastásica e infarto hístico. Los émbolos pueden ocasionar accidentes cerebrovasculares, cambios del estado psíquico, perturbaciones visuales, afasia, ataxia, cefalea, meningismo, abscesos encefálicos y cerebritis, infartos de médula espinal con paraplejía, artralgias, osteomielitis, abscesos esplénicos, artritis sépticas y hematuria. El cuadro inicial en los ancianos con endocarditis por *S. aureus* suele consistir en síntomas inespecíficos (circunstancia que retrasa el diagnóstico y empeora el pronóstico). La intervención rápida es de máxima importancia para obtener buenos resultados.

Carbunco por inhalación

(véase también cap. 205) El carbunco por inhalación, que es la forma más grave de la enfermedad causada por *Bacillus anthracis*, no se había observado desde hacía más de 25 años en Estados Unidos, hasta que dicho microorganismo se empleó recientemente como agente bioterrorista

(cuadro 106-2 y cap. 205). El cuadro inicial incluye malestar general, fiebre, tos, náuseas, sudoración profusa, falta de aire y cefalea. Pocas veces ha habido rinorrea. Todos los pacientes presentan radiografías de tórax anormales desde el comienzo. Los signos más frecuentes son el ensanchamiento del mediastino, los infiltrados pulmonares y el derrame pleural. Todos los pacientes que presentaron un cuadro fulminante antes de recibir antibióticos murieron. Durante otros grandes brotes se observó meningitis hemorrágica en el 50% de los pacientes. Si no se interviene urgentemente con antimicrobianos y medidas de apoyo, el carbunco por inhalación evoluciona rápidamente hasta causar hipotensión, cianosis y muerte.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Conclusión

Los pacientes agudos y febriles que tienen los síndromes expuestos en este capítulo necesitan una atenta observación, medidas de apoyo decididas y, en casi todos los casos, el ingreso en unidades de cuidados intensivos. La tarea más importante del médico consiste en distinguir a estos enfermos de los pacientes infecciosos y febriles que no van a evolucionar hacia un cuadro fulminante. El médico avisado debe identificar las urgencias infecciosas de tipo agudo y proceder después con la urgencia apropiada.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Alberio L et al: Protein C replacement in severe meningococcemia: Rationale and clinical experience. Clin Infect Dis 32:1338, 2001 [PMID: 11303270]

Apoola A et al: Primary HIV infection. Int J STD AIDS 13:71, 2002 [PMID: 11839160]

Astiz ME et al: Septic shock. Lancet 351:1501, 1998 [PMID: 9605819]

Barquet N et al: Prognostic factors in meningococcal disease—development of a bedside predictive model and scoring system. JAMA 278:491, 1997 [PMID: 9256224]

Bockova J et al: Intracranial empyema. Pediatr Infect Dis J 19:735, 2000 [PMID: 10959742]

Calfee DP et al: Brain abscess. Semin Neurol 20:353, 2000 [PMID: 11051299]

Choi E et al: Tularemia and Q fever. Med Clin North Am 86:393, 2002 [PMID: 11982309]

Drage LA: Life-threatening rashes: Dermatologic signs of four infectious diseases. Mayo Clin Proc 74:68, 1999 [PMID: 9987537]

Ebright JR et al: Septic thrombosis of the cavernous sinuses. Arch Intern Med 161:2671, 2001 [PMID: 11732931]

Hasbun R et al: Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. N Engl J Med 345:1727, 2001 [PMID: 11742046]

Henretig FM et al: Medical management of the suspected victim of bioterrorism: An algorithmic approach to the undifferentiated patient. Emerg Med Clin North Am 20:351, 2002 [PMID: 12120483]

Holman RC et al: Analysis of risk factors for fatal Rocky Mountain spotted fever: Evidence for superiority of tetracyclines for therapy. J Infect Dis 184:1437, 2001 [PMID: 11709786]

Hussein AS et al: Acute bacterial meningitis in adults: A 12-year review. Medicine 79:360, 2000 [PMID: 11144034]

Kaul R et al: Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome—a comparative observational study. Clin Infect Dis 28:800, 1999 [PMID: 10825042]

Krause PJ: Babesiosis. Med Clin North Am 86:361, 2002 [PMID: 11982307]

Krause PJ et al: Atovaquone and azithromycin for the treatment of babesiosis. N Engl J Med 343:1454, 2000 [PMID: 11078770]

Newton CRJC et al: Cerebral malaria. J Neurol Neurosurg Psychiatry 69:433, 2000 [PMID: 10990500]

Quagliarello VJ et al: Treatment of bacterial meningitis. N Engl J Med 336:709, 1997

Røder BL et al: Clinical features of *Staphylococcus aureus* endocarditis. Arch Intern Med 159:462, 1999 [PMID: 15455333]

Reihsaus E et al: Spinal epidural abscess: A meta-analysis of 915 patients. Neurosurg Rev 232:175, 2000

Russell NE et al: Clindamycin in the treatment of streptococcal and staphylococcal toxic shock syndromes. Ann Pharmacother 34:936, 2000 [PMID: 10928407]

Sexton DJ et al: Rocky Mountain spotted fever. Med Clin North Am 86:351, 2002 [PMID: 11982306]

Stevens DL: Streptococcal toxic shock syndrome associated with necrotizing fasciitis. Annu Rev Med 51:271, 2000 [PMID: 10774464]

Sumaraju V et al: Infectious complications in asplenic hosts. Infect Dis Clin North Am 15:551, 2001 [PMID: 11447709]

de Gans J et al: Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 347:1549, 2002

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical | Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Fundamentos de la inmunización y uso de las vacunas: introducción

La mayoría de los seres humanos viven ignorando la certeza de que morirán. Quizá ello explique por qué el refrán "más vale una onza de prevención que una libra de remedios" pesa tan poco en su conducta cotidiana. Incluso cuando se trata de hacer algo para proteger a sus hijos, los padres son capaces de ignorar que los suyos pueden morir en un mundo desarrollado o de aceptar que los niños están muriendo, de hecho, en los países en vías de desarrollo. En ambos casos, los padres tampoco suelen buscar ni exigir las mejores medidas preventivas disponibles. Salvo que las leyes lo ordenen en el primer caso, o que las organizaciones benéficas o los gobiernos las proporcionen en el segundo, las inmunizaciones a escala mundial seguirán estando siempre muy lejos de su meta.

La vacunación se ha catalogado como uno de los logros de mayor magnitud de la salud pública en el siglo XX, y es el factor que más contribuye a reducir la morbilidad y la mortalidad entre los niños del mundo. La integración de las prácticas de inmunización (uno de los componentes principales de la prevención primaria de las enfermedades) en servicios de asistencia sistemática de salud ha dado a los profesionales de salud el control sobre una proporción sustancial de las enfermedades y la mortalidad que asediaron a Estados Unidos durante la primera mitad del siglo XX (cuadro 107-1). Para la sociedad actual, la inmunización es una de las pocas intervenciones que ahorran gastos, al prevenir las enfermedades infecciosas. Hoy en día se ha autorizado el empleo de más de 50 productos biológicos en Estados Unidos. Se emplean en total 21 antígenos, muchos de ellos en forma de vacunas combinadas, para la inmunización sistemática durante los primeros 18 meses de la vida, como los preparados de difteria, tétanos y acelular de tos ferina (*diphtheria/tetanus/ acellular pertussis*, DTaP), la vacuna trivalente con poliovirus inactivado (*inactivated poliovirus vaccine*, IPV), la de sarampión, parotiditis y rubeola (*measles, mumps, rubella*, MMR), la de *Haemophilus influenzae* del tipo b (Hib), las de hepatitis B (HepB) y hepatitis A (HepA), y la de la varicela. Hace poco se recomendó una vacuna neumocócica heptavalente para administración sistemática a los niños, como se ha hecho también con la vacuna de la influenza (que se administra cada año). Se han diseñado cinco vacunas para administración sistemática en adultos: la de toxoides de tétanos y difteria (Td) formulada para estas personas, la de HepB, la de virus de la influenza, la de polisacárido neumocócico polivalente y la de la varicela. Algunos preparados se han diseñado como vacunas de empleo especial, para enfrentar los brotes epidémicos, efectuar profilaxis en los viajeros o para empleo regional (p. ej., vacunas contra *Neisseria meningitidis,* virus de la encefalitis B japonesa, virus de la fiebre amarilla, y *Salmonella typhi* y HepA).

Lamentablemente ha sido difícil desarrollar vacunas contra ciertos agentes patógenos eucarióticos (protozoarios y helmintos) que azotan a una gran proporción de la población del mundo, y se han conservado sólo como esperanzas futuras.

Cuadro 107-1. Reducción de la morbilidad causada por enfermedades evitables por vacunación en Estados Unidos, 1900-2002

Enfermedad	Periodo de notificación	Morbilidad anual antes de crearse y administrarse la vacuna	Morbilidad en 2001	Morbilidad en 2002[a]	Disminución, %[b]
Viruela	1900-1904	48 164	0	0	100
Difteria	1920-1922	175 885	2	1	100
Tos ferina	1922-1925	147 271	7 580	8 296	94.6
Tétanos	1922-1926	1 314	27	23	98.1
Tétanos neonatal	1972-1985	785	29	1	98.1
Poliomielitis (paralítica)	1951-1954	16 316	0	0	100
Sarampión	1958-1962	503 282	116	37	99.9
Parotiditis	1968	152 209	266	238	99.8
Rubeola	1966-1968	47 745	23	14	99.9
Síndrome de rubeola congénita	1969	823	3	3	99.6
Infección por *Haemophilus influenzae* del tipo b	Antes de 1985	20 000	27	27	99.9

[a] Datos preliminares.

[b] Promedio de las cifras de 2001 y 2002, en comparación con la incidencia máxima (pico).

El programa estadounidense *Healthy People 2010 Objectives for the Nation* (Personas Sanas 2010: Objetivos para la Nación) incluye un grupo de indicadores para la inmunización. En el año 2010, 80% de los niños habrán sido vacunados contra DTaP, poliovirus, MMR, Hib y HepB, en tanto que cabe esperar que 90% de los adultos se hayan vacunado contra la influenza y el neumococo.

Impacto de la inmunización

El empleo apropiado de las vacunas desde el punto de vista inmunológico ha tenido como consecuencia la erradicación global de la viruela y, hasta hace poco, el cese de la vacunación contra esta enfermedad. La inmunización ha eliminado la poliomielitis transmitida de manera natural del hemisferio occidental, Europa y el pacífico occidental. Asimismo, el sarampión, que tuvo una tasa de

infectividad de casi 100% en la era prevacunación, se ha eliminado con eficacia de la mayor parte del hemisferio occidental, gracias a la inmunización generalizada. Los análisis actuales se concentran en la posibilidad de erradicar a un microorganismo del mundo y cesar la inmunización contra éste, o bien sea posible esperar lo mejor sobre la eliminación de la enfermedad clínica en todo el mundo mediante la vacunación sistemática sostenida. Se ha logrado en Estados Unidos la eliminación virtual de enfermedades como el síndrome de rubeola congénita, el tétanos y la difteria, así como una reducción impresionante de tos ferina, rubeola, sarampión y parotiditis. La introducción en el ejercicio clínico de las vacunas contra el Hib conjugadas para la inmunización de los lactantes ha logrado casi eliminar las infecciones por *Haemophilus* (incluidas la meningitis y la neumonía causadas por este agente), porque esta vacuna desencadena inmunidad duradera en el momento en que se han disipado los anticuerpos transferidos por la madre y reduce el estado de portador de Hib en la nasofaringe, con lo que reduce el riesgo de transmisión. La vacuna conjugada polivalente de polisacárido neumocócico tiene en estos momentos un impacto muy grande en las enfermedades neumocócicas invasoras, incluida la otitis media.

Definiciones

Los términos *vacunación* e *inmunización* suelen emplearse indistintamente, pero el primero indica sólo la administración de una vacuna o toxoide, mientras que el segundo se refiere al modo de inducir o conferir inmunidad por cualquier medio, sea activo o pasivo. De ahí que la vacunación no garantice la inmunización. La inmunización activa consiste en estimular las defensas inmunitarias mediante la administración de antígenos en la forma adecuada; la inmunización pasiva se basa en proporcionar una protección temporal administrando sustancias inmunitarias obtenidas fuera del organismo (cuadro 107-2).

Cuadro 107-2. Definiciones de los agentes inmunizantes

Término	Definición
Vacuna	Preparación de microorganismos vivos atenuados o muertos o de porciones antigénicas de estos agentes que se presenta a un hospedador para inducir en él inmunidad y prevenir la enfermedad
Toxoide	Toxina bacteriana modificada que se ha vuelto atóxica pero que retiene su capacidad de estimular la formación de antitoxina
Inmunoglobulina	Fracción proteínica que contiene anticuerpo derivada del plasma humano y que se emplea de manera primaria para conservar la inmunidad de las personas que experimentan trastornos por inmunodeficiencia, o para la inmunización pasiva cuando no hay oportunidad para la inmunización activa[a]
Antitoxina	Anticuerpo derivado del suero de animales después de la estimulación de éstos con antígenos específicos, y que se emplea para ofrecer inmunidad pasiva contra la toxina proteínica contra la que está dirigido

[a] Existe en presentación intramuscular o intravenosa.

Principios básicos de la inmunización

La inducción artificial de inmunidad sigue de cerca los dos principios básicos bien comprobados que utiliza la naturaleza. El primero, o inmunización activa, puede llevarnos, como mínimo, hasta Tucídides, quien advirtió que las personas que sobrevivían a una epidemia de peste en Atenas no enfermaban durante los brotes posteriores de la misma enfermedad. El segundo, o inmunización pasiva, también es un proceso natural, y un ejemplo es la transmisión al feto de los anticuerpos maternos a través de la placenta, lo que le proporciona protección contra algunas enfermedades en los primeros meses de edad. El uso conjunto de estas dos medidas puede producir un efecto complementario (como sucede con la administración de la vacuna HepB más globulina inmunitaria frente a la hepatitis B) o puede provocar una verdadera interferencia en el establecimiento de la inmunidad (lo que acontece cuando se administra la vacuna del sarampión en las seis semanas siguientes a la inmunoglobulina). Según que haya muchas especies o serotipos de un microorganismo y que haya antígenos protectores comunes de reacción cruzada, una vacuna específica puede conferir protección contra todas las formas representativas de un agente infeccioso o sólo contra la cepa utilizada para inmunizar. Una de las virtudes intrínsecas de las vacunas fabricadas con microorganismos completos es que, en potencia, contienen todos los antígenos protectores del patógeno en cuestión. Sin embargo, esta virtud se ve contrarrestada por un problema inherente de las propias vacunas: la posibilidad de desencadenar reacciones adversas a los antígenos reactivos, pero no protectores presentes en la mezcla. Como el control de la reacción inmunitaria a los antígenos específicos es genético, no es de esperar que todas las personas respondan de forma idéntica a la misma vacuna.

Métodos de inmunización activa

Las dos técnicas principales para lograr la inmunización activa son: 1) empleo de agentes infecciosos vivos, generalmente atenuados (p. ej., virus del sarampión), y 2) empleo de agentes inactivados, o de sus constituyentes o productos, obtenidos por recombinación genética (p. ej., vacunas acelulares de la tos ferina). En muchas enfermedades (p. ej., poliomielitis) se han empleado los dos métodos.

Las vacunas de microorganismos vivos atenuados alterados genéticamente o por selección, se llaman así porque están constituidas por agentes infecciosos avirulentos o atenuados de manera radical, pero que conservan la inmunogenicidad, y producen por lo general inmunidad duradera. Cabe esperar que estos agentes produzcan una enfermedad subclínica y una reacción inmunitaria que imita a la infección natural (salvo por la falta de enfermedad de alcance clínico). Ofrecen la ventaja de que los agentes que la constituyen se reproducen, lo que incrementa la carga antigénica que se presenta al sistema inmunitario del hospedador; pueden conferir protección prolongada con una dosis nada más y contienen todos los antígenos expresados, por lo que superan las restricciones inmunogenéticas en algunos hospedadores, pueden llegar a los sitios que son más

importantes para la inducción de inmunidad protectora, y producir *in vivo* antígenos de protección fundamentales que no se manifiestan de manera eficiente *in vitro*.

Las vacunas inactivadas requieren, de manera característica, dosis múltiples seguidas de refuerzos periódicos, a fin de que conserven la inmunidad. La excepción a esta regla es la vacuna polisacárida pura, cuyos efectos no pueden reforzarse mediante exposiciones subsecuentes. Las vacunas no viables administradas por vía parenteral no desencadenan inmunidad mucosa mediada por IgA, ya que carecen de un sistema de descarga que pueda transportarlas con eficacia hasta las células locales procesadoras de antígenos. Sin embargo, las preparadas con microorganismos muertos pueden producir excelentes resultados. Por ejemplo, la vacuna HepA no viable parece tener una eficacia de casi 100% para inducir inmunidad protectora. Las vacunas no viables producidas en la actualidad consisten en microorganismos enteros inactivados (p. ej., vacuna contra la peste), exotoxinas proteínicas destoxicadas (p. ej., toxoide tetánico), antígenos proteínicos recombinantes (p. ej., vacuna HepB) o antígenos carbohidratos, presentes como material capsular purificado soluble (p. ej., polisacáridos de *Streptococcus pneumoniae*) o conjugado con una proteína transportadora (p. ej., polisacárido de Hib conjugado con toxoides diftérico o tetánico).

A pesar de sus ventajas, no siempre son preferibles las vacunas de microorganismos vivos. Por ejemplo, la vacuna oral de poliovirus vivo (*oral poliovirus,* OPV), está contraindicada en los niños que experimentan enfermedades por deficiencia inmunitaria y en sus contactos adultos. Además, aun cuando la vacuna de poliovirus muerto no inmuniza por completo al intestino ni a los contactos de los receptores de esta vacuna, las autoridades sanitarias de Estados Unidos han cambiado el protocolo de administración al de cuatro dosis, a causa del riesgo infrecuente, pero real, de poliomielitis relacionada con la vacuna oral de poliovirus.

Métodos de inmunización pasiva

La inmunización pasiva suele emplearse para conferir inmunidad temporal a una persona no inmunizada y expuesta a una enfermedad infecciosa, cuando no es posible efectuar la inmunización activa (p. ej., virus sincitial respiratorio) o cuando ésta no se ha administrado antes de la exposición (p. ej., la rabia). La inmunización pasiva se usa para tratar algunos procesos vinculados a toxinas (p. ej., la difteria), a mordeduras y picaduras (p. ej., de serpientes y arañas) y como inmunodepresor específico [p. ej., la inmunoglobulina Rho(D) o inespecífico (p. ej., la globulina antilinfocitaria)]. En la inmunización pasiva se utilizan tres preparados: 1) inmunoglobulina sérica humana convencional, para uso general (p. ej., gammaglobulina) por vía intramuscular o intravenosa; 2) inmunoglobulinas séricas especiales, con una cantidad conocida de anticuerpos contra determinados agentes infecciosos [p. ej., inmunoglobulina de la hepatitis B (*hepatitis B virus*, HBV) o varicela-zoster], y 3) sueros y antitoxinas de animales.

Vía de administración

La vía de administración determina en parte la rapidez y la naturaleza de las reacciones inmunitarias a las vacunas. Éstas pueden administrarse por vía oral, intranasal, intradérmica,

subcutánea o intramuscular. Una vacuna administrada por vía parenteral puede no estimular la IgA secretora de las mucosas y la inmunización de la mucosa puede no inducir una buena reacción general. Las vacunas han de administrarse por la vía aprobada para garantizar su capacidad inmunógena y su seguridad. Por ejemplo, a menudo la administración de la vacuna del HepB en la región glútea en lugar de en el músculo deltoides no produce una reacción inmunitaria adecuada, en tanto que la administración subcutánea en lugar de intramuscular de la DTP aumenta el riesgo de reacciones.

Edad

La edad de la persona influye en su reacción a las vacunas; por tanto, los calendarios recomendados para la vacunación se basan en la reacción en función de la edad y en los datos empíricos obtenidos durante los ensayos clínicos. Si hay concentraciones altas de anticuerpos maternos, inmadurez del sistema inmunitario en los primeros años de edad, o ambos factores, la reacción inmunitaria inicial frente a ciertos antígenos será menor (p. ej., vacuna del sarampión o polisacáridos de Hib) pero no frente a otros (p. ej., HepB). En los ancianos, la reacción a los antígenos puede ser menos intensa debido al declive normal del sistema inmunitario. Por eso, para lograr la reacción deseada (p. ej., en la vacunación antigripal) pueden necesitarse mayores cantidades de antígeno.

Refuerzo mediante coadyuvantes

La reacción inmunitaria frente a ciertos antígenos puede potenciarse añadiendo coadyuvantes como las sales de aluminio o, en el caso de los polisacáridos (p. ej., los oligosacáridos de polirribosa fosfato de Hib), mediante su conjugación covalente con una proteína portadora. Los coadyuvantes, potenciadores inespecíficos de las reacciones inmunitarias, se emplean con productos inactivados, como los toxoides de la difteria y el tétanos, la vacuna acelular de la tos ferina y la vacuna de la hepatitis B. No se conoce bien el mecanismo por el que el coadyuvante logra el refuerzo de la antigenicidad, pero puede estar relacionado con la formación de partículas en el antígeno disuelto capaces de movilizar a los fagocitos hacia el lugar donde se han depositado los antígenos y con la liberación más lenta de estos últimos, lo cual prolonga la estimulación de la reacción inmunitaria.

Respuesta inmunitaria

Aunque muchos de los componentes de los microorganismos infecciosos y sus productos, como las exotoxinas, son o pueden convertirse en inmunógenos, sólo un número limitado de ellos es capaz de estimular la reacción inmunitaria protectora. El sistema inmunitario es complejo y la composición y presentación del antígeno son aspectos vitales en la estimulación de las reacciones inmunitarias deseadas.

Reacción primaria

En la reacción primaria a un antígeno de una vacuna existe un período aparentemente latente de varios días, que precede a la detección de inmunidad de tipo humoral y celular. Pese a que la

reacción inmunitaria se pone en marcha cuando se produce el contacto entre el antígeno y el sistema inmunitario, los anticuerpos circulantes mensurables no aparecen hasta pasados siete a 10 días. La clase de inmunoglobulina que constituye la reacción también cambia con el tiempo. La reacción primaria se caracteriza por la aparición temprana de anticuerpos de la clase IgM. En general éstos manifiestan afinidad apenas baja por el antígeno, en tanto que los anticuerpos IgG, de aparición ulterior, tienen afinidad alta. Cuando se trata de antígenos "dependientes del timo", los linfocitos T colaboradores CD4+ controlan el paso de IgM a IgG. Algunas personas no responden siquiera a exposiciones repetidas al antígeno de la vacuna, debido a la falta de determinantes del complejo principal de histocompatibilidad necesarios para reconocer el antígeno. Esta situación se denomina *fracaso primario de la vacunación.*

Reacción secundaria

Después de una segunda exposición al mismo antígeno se desencadenan reacciones más intensas, humorales o mediadas por células, que pronto se manifiestan, por lo general dentro de los cuatro o cinco días siguientes. La reacción secundaria depende de la memoria inmunológica después de la primera exposición, y se caracteriza por proliferación notable de los linfocitos B productores de anticuerpo IgG o las células T efectoras. Mientras que las vacunas de polisacáridos, como la de *S. pneumoniae,* suscitan reacciones inmunitarias que son independientes de las células T y que no se intensifican después de administración repetida, la conjugación con proteínas convierte a los polisacáridos en antígenos dependientes de las células T que inducen memoria inmunitaria y reacciones secundarias a la revacunación. Aunque los niveles de los anticuerpos inducidos por las vacunas pueden disminuir con el tiempo *(fracaso secundario de la vacunación),* la revacunación o la exposición al microorganismo pueden dar lugar a una rápida reacción secundaria protectora en forma de anticuerpos IgG, con pocos o ningún IgM. Esta reacción anamnésica indica que la inmunidad ha persistido. Por tanto, la falta de anticuerpos mensurables no significa necesariamente que la persona esté desprotegida. Además, la sola presencia de anticuerpos detectables tras la administración de algunas vacunas y toxoides no garantiza la protección clínica. Se sabe que para estar protegido de ciertas enfermedades es necesario tener una concentración mínima de anticuerpos circulantes (p. ej., 0.01 UI/ml, en el caso de la antitoxina tetánica).

Reacciones de hipersensibilidad

Con independencia de la producción de anticuerpos, la estimulación del sistema inmunitario mediante la vacunación puede generar reacciones inesperadas, en especial reacciones de hipersensibilidad. En el pasado, las vacunas del sarampión de virus inactivados inducían una inmunidad humoral incompleta y una hipersensibilidad de tipo celular, lo que se traducía en la aparición de un síndrome de sarampión atípico en algunos niños tras una nueva exposición a la enfermedad; debido a ello, este tipo de vacunas ha dejado de utilizarse.

Inmunidad de las mucosas

Hay muchos microorganismos que sólo se multiplican en la superficie de las mucosas (p. ej., *Vibrio*

cholerae), mientras que otros son capaces de penetrar en las mucosas y replicarse (p. ej., virus de la poliomielitis, la rubeola o la gripe). En la mucosa, estos microorganismos estimulan la IgA secretora. La inducción de la IgA secretora por las vacunas puede ser un modo eficiente de bloquear los primeros pasos esenciales de la patogenia, ya quede restringido el microorganismo en las superficies de las mucosas o invada la totalidad del hospedador tras atravesar aquéllas.

Medición de la reacción inmunitaria

Las reacciones inmunitarias a las vacunas suelen variar de intensidad según la concentración de anticuerpos específicos en el suero. Aunque la seroconversión actúa como indicador dependiente de la reacción inmunitaria, permite medir sólo un parámetro inmunitario y no indica necesariamente la existencia de protección. La aparición de anticuerpos circulantes después de la inmunización suele guardar relación directa con la protección clínica (p. ej., contra el sarampión o la rubeola). Algunas reacciones no confieren en sí mismas inmunidad, pero pueden asociarse suficientemente a la protección para seguir siendo útiles como medidas preventivas (p. ej., los anticuerpos séricos vibriocidas en el cólera).

Inmunidad gregaria

La vacunación ofrece a los individuos protección directa contra la infección, con lo que disminuye el porcentaje de personas susceptibles dentro de la población particular. Ante una prevalencia de inmunidad que pueda definirse en la población *(inmunidad gregaria)* es posible que un microorganismo no pueda seguir circulando libremente entre los sujetos susceptibles. Esta protección indirecta de los individuos no vacunados (personas no inmunes) se denomina *efecto de inmunidad gregaria.* El nivel de cobertura de la vacunación que se necesita para desencadenar este efecto depende de los patrones de mezcla de la población y de la biología de los agentes infecciosos específicos. Por ejemplo, los virus de sarampión y varicela tienen tasas altas de transmisión, de modo que requieren una mayor cobertura vacunal para desencadenar inmunidad gregaria que los organismos con tasas de transmisión más bajas, como *S. pneumoniae.* La transmisión de infecciones como el sarampión y la poliomielitis se ha detenido en todos los sitios en que se ha inducido inmunidad gregaria contra ellas por medio de vacunas. No es de extrañar que la inmunidad gregaria se disipe si se interrumpen los programas de inmunización (como fue el caso de la difteria en la antigua Unión Soviética), o si un porcentaje suficiente de individuos se rehúsa a la inmunización (como ocurrió con la tos ferina en el Reino Unido y en Japón ante la preocupación por las reacciones infrecuentes, aunque graves, a las vacunas, excedió el miedo que se tenía a la propia enfermedad). En cada sitio, la pérdida de la inmunidad gregaria dio por resultado circulación renovada del organismo patógeno y grandes brotes subsecuentes de la enfermedad.

Poblaciones destinatarias de las inmunizaciones y programación de éstas

Los diferentes grupos de edad tienen incidencias distintas de las varias enfermedades, y la eficacia de las vacunas depende de diversos factores, como reactividad personal a éstas, aspectos

demográficos de las poblaciones en riesgo, y duración y carácter de la reacción inmunitaria. En los programas de vacunación, que son tareas tanto comunitarias como individuales, los protocolos de inmunización se basan en la consideración cuidadosa de las variables que afectan a las reacciones dependientes de la edad y a las interacciones de la población (p. ej., ingreso en la escuela, inscripción en la universidad, reclutamiento militar), lo mismo que en la posibilidad de ponerlos en práctica.

Para las enfermedades habituales y muy contagiosas de los niños, como el sarampión, la población destinataria es todo el conjunto de personas susceptibles y la vacunación debe realizarse lo antes posible a partir del nacimiento. Sin embargo, las diferencias epidemiológicas del sarampión en diversas situaciones obligan a cambiar la estrategia de la vacunación. En el mundo desarrollado, la norma ha sido inmunizar con vacunas vivas a los 12 a 15 meses de edad, ya que la vacuna protege a más de 95% de los inmunizados a esa edad y la morbilidad/mortalidad por sarampión es baja en los niños pequeños. En cambio, en los países en vías de desarrollo, las muertes por sarampión constituyen un porcentaje considerable de las defunciones de los niños pequeños. Ello ha hecho que se considere deseable inmunizar en los primeros meses de edad a fin de reducir la ventana de vulnerabilidad que hay entre el rápido declive de los anticuerpos maternos pasados los cuatro a seis meses y la ulterior inmunidad activa lograda con la vacuna.

Haemophilus influenzae de tipo b (Hib) produce meningitis, epiglotitis y neumonía en la primera infancia, aumentando rápidamente el número de casos a medida que desaparecen los anticuerpos maternos. Las primeras vacunas Hib fracasaban con frecuencia cuando se administraban en la lactancia; este fracaso se debía principalmente a la incapacidad dependiente de la edad para responder a los antígenos de tipo polisacárido. Para superar este problema, el polisacárido protector se convirtió en un antígeno dependiente de la célula T por conjugación con proteínas a las que podrían reaccionar los lactantes.

En cambio, la rubeola es fundamentalmente una amenaza para el feto; los lactantes y los niños pequeños no están en riesgo de sufrir enfermedad grave. Una estrategia ideal sería inmunizar a todas las mujeres de edad fértil antes que se embarazaran. Como es difícil lograr la vacunación sistemática de todas las adolescentes y adultas jóvenes y garantizar la protección de la mayor proporción posible de mujeres, en una vacuna combinada (MMR) se incluye la de la rubeola, la cual se administra durante la lactancia. Deben vigilarse los anticuerpos contra la rubeola durante el embarazo, con vacunación posparto de las mujeres seronegativas.

Algunas vacunas se formularon, desde su origen, primordialmente para adultos. Por ejemplo, las vacunas contra el virus de la influenza y la polivalente de polisacárido neumocócico se administran para prevenir la aparición de neumonía, las hospitalizaciones y las defunciones entre los ancianos. Lamentablemente estas vacunas se utilizan poco, en parte porque los médicos y los individuos por lo demás sanos que pertenecen al grupo al que está dirigida la vacuna ignoran las indicaciones, y en parte porque persiste cierta tendencia a considerar esta forma de prevenir las enfermedades como una estrategia especialmente aplicable a los niños. Con el advenimiento de las vacunas

neumocócicas conjugadas y la cepa de la influenza adaptada al frío, así como con la administración por nebulización nasal, se ha hecho posible incluir también a los lactantes en los programas de aplicación de estas vacunas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Producción de las vacunas

Limitaciones biológicas

A menudo, durante la preparación de una vacuna hay que superar importantes problemas técnicos. Durante las epidemias de gripe suele estar en circulación un tipo antigénico determinado de virus de la gripe, pero este virus, caracterizado biológicamente por su variación antigénica, surge de manera periódica con una nueva versión de sus antígenos y es capaz de causar una pandemia total para la que hay que programar, obtener, distribuir y aplicar rápidamente una nueva vacuna. Por lo contrario, muchos serotipos de polisacáridos neumocócicos prevalentes circulan en todo momento. Sin embargo, como la inmunidad a los neumococos es específica para cada serotipo, la persona será sensible a todos los serotipos para los que carece de anticuerpos. La protección específica del serotipo ha hecho más difícil obtener una vacuna antineumocócica eficaz que una vacuna contra *H. influenzae,* ya que casi todas las enfermedades graves producidas por este último dependen de un solo serotipo capsular, el tipo b. Para evitar este problema, las vacunas neumocócicas están formadas por 23 polisacáridos que representan cerca de 80% de los serotipos virulentos más comunes en Estados Unidos. Por desgracia, algunos serotipos de polisacáridos son poco inmunógenos y las personas vacunadas seguirán siendo susceptibles a los excluidos de la vacuna.

Estrategia para la producción de vacunas

La producción de las vacunas depende de la aplicación sistemática de una estrategia en cuatro fases: 1) estudios en animales para identificar el antígeno protector, 2) evaluación de la forma eficaz de presentación de este antígeno al sistema inmunitario, 3) evaluación de la innocuidad y la inmunogenicidad de la vacuna, primero en poblaciones humanas pequeñas y después en grandes poblaciones con edades distintas, y 4) valoración de la innocuidad y de la eficacia en la población destinataria. Cada uno de estos pasos es sencillo en cuanto a su concepto pero de difícil realización, ya que el fracaso de cualquiera de estos pasos interrumpe el proceso. Los adelantos de la inmunología nos han enseñado mucho sobre la organización y la función del sistema inmunitario (cap. 295); también nos han mostrado que el sistema inmunitario es complicado y que para estimular las reacciones inmunitarias deseadas son esenciales los detalles de la composición y de la presentación de los antígenos.

En último término, las vacunas destinadas al ser humano han de ser probadas en los seres humanos. Tras los estudios iniciales en animales y los estudios pequeños en el ser humano de fase

1 y 2 para valorar las reacciones inmunitarias, la dosis óptima y la innocuidad, se realizan los ensayos clínicos relativos a la eficacia de las vacunas, a veces con voluntarios a los que se informa que se les va a exponer a una cepa virulenta. Tras los estudios clínicos en la comunidad, en los que es habitual hacer de 1 000 a 10 000 vacunaciones, puede solicitarse la aprobación. Sin embargo, debido a su limitado tamaño, no debe esperarse que estos estudios puedan detectar efectos adversos poco frecuentes. Por tanto, la aprobación no garantiza que la nueva vacuna sea completamente innocua, y para asegurar la eficacia y documentar la aparición de efectos adversos de escasa frecuencia es necesario mantener la vigilancia después de la aprobación. En 1999 se retiró del mercado la vacuna de rotavirus rhesus que acababa de recibir la aprobación porque la vigilancia tras su comercialización detectó una asociación con la invaginación intestinal en los lactantes, que es muy poco frecuente.

La producción de las vacunas supera a los principios de la tecnología y las pruebas, y abarca aspectos como los costes de su obtención, la responsabilidad y la indemnización por parte de los fabricantes, las necesidades percibidas en relación con la salud pública, y la probabilidad de que el producto se utilice o se venda. Dada la complejidad científica necesaria, el coste de la producción de una vacuna es alto y su éxito dudoso, lo que añade riesgos a la decisión de producirla. Por desgracia, una de las implicaciones seguras de la incertidumbre en la producción de las vacunas es el aumento de los costes. Además, nunca se han logrado acuerdos para efectuar una asignación racional de los costes de producción de las vacunas entre los sectores privado y público de Estados Unidos.

Formas farmacéuticas de las vacunas

Los estudios de la inmunología clínica han mostrado que los antígenos vivos e inactivados no inducen necesariamente la misma reacción y que los requisitos de la inmunidad defensiva difieren con cada microorganismo. Estas nociones, junto a las sutilezas de los conceptos epidemiológicos en torno a la inmunización, han modificado la estrategia utilizada para la obtención de vacunas. Ahora se trata no sólo de seleccionar los antígenos apropiados, sino de asegurar también que las vacunas producirán la clase de reacción inmunitaria necesaria para obtener protección, sea por activación de los macrófagos mediados por las células T, sea por generación de células T citotóxicas o IgA secretora a través de las células B, o bien por la reacción de un determinado subtipo especial de IgG a un epítopo polisacárido específico. Para obtener una vacuna utilizable se necesitan otros ingredientes además de los antígenos (cuadro 107-3). Estos componentes pueden afectar a la inmunogenicidad, a la eficacia y a la innocuidad de la vacuna y son los que determinan el éxito de un preparado sobre otro.

Cuadro 107-3. Constituyentes de las vacunas

Constituyentes	Ejemplos y finalidad
Conservadores, estabilizadores, antibióticos	Estos componentes se emplean para prevenir el deterioro de la vacuna antes de utilizarla, para inhibir o prevenir la proliferación bacteriana, o para estabilizar la vacuna. Cualquiera de estas adiciones puede producir reacciones alérgicas.
Adyuvantes	Los aditivos de este tipo (p. ej., sales de aluminio, o alumbre) tienen como finalidad intensificar la reacción inmunitaria (p. ej., a los toxoides, a la vacuna de la hepatitis B).
Líquido de suspensión	El líquido de suspensión puede ser agua estéril, solución salina, solución amortiguadora o un líquido más complejo derivado del medio de cultivo o del sistema biológico en el que se produce el agente (p. ej., antígenos de huevo, ingredientes del cultivo celular, proteínas séricas).

Producción de las vacunas

Al ser productos que se van a administrar a las personas sanas para evitar una enfermedad, es obligado no sólo que las vacunas sean eficaces, sino también que carezcan de peligros. En Estados Unidos, la responsabilidad de la garantía de la calidad recae en los fabricantes. Las normas para la fabricación de los productos biológicos [denominadas buenas prácticas de fabricación (*good manufacturing practices*, GMP)] están reglamentadas y supervisadas por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos. Se exigen pruebas de innocuidad y eficacia, esterilidad y pureza de los productos antes de su aprobación, y estas dos últimas se vigilan en todos los lotes producidos después de la aprobación. Los estudios de innocuidad posteriores a la comercialización (estudios de fase 4) forman parte del control regulador habitual. En raras ocasiones han habido descuidos en la fabricación o en las garantías de la calidad, como ocurrió en 1955 con la distribución de una vacuna Salk de la poliomielitis que no estaba totalmente inactivada que produjo un brote de la enfermedad en casi 200 vacunados y sus contactos. La fabricación sin reglamentar ni vigilar de las vacunas en los países en vías de desarrollo ha acarreado a veces la distribución de preparados inactivos que no proporcionan la inmunidad esperada (p. ej., el toxoide tetánico producido en Bangladesh).

Existe un nuevo problema grave que afecta la producción de las vacunas. Por muchas razones, como el alto coste que supone la generación de una vacuna y la perspectiva de obtener beneficios mucho mayores si la inversión se destina a otros productos, el número de fabricantes de vacunas de Estados Unidos ha disminuido, al mismo tiempo que ha aumentado el coste de algunas de las vacunas básicas para los niños. Estos cambios crean preocupación sobre la disponibilidad futura de estos productos biológicos esenciales a escala nacional. Además, las decisiones que se han tomado sobre los precios dentro del sector privado de la industria farmacéutica pueden tener una repercusión importante en el consumo de las vacunas. Esta situación ha estimulado una iniciativa dirigida a aumentar la participación pública en el suministro de vacunas a las personas para las

cuales el precio supone un problema, así como aumentar la vigilancia del suministro de las vacunas y las negociaciones de los precios con la industria.

Administración de las vacunas

Los trabajadores sanitarios que administran las vacunas deben tomar las precauciones necesarias para reducir al mínimo el riesgo de propagación de la enfermedad, como sería lavarse las manos antes de atender a un nuevo paciente. No deben mezclarse diferentes vacunas en la misma jeringa, a menos que se indique explícitamente en la información que acompaña a la vacuna. Las agujas y jeringas desechables deben eliminarse de manera segura tras su uso para evitar pinchazos inadvertidos o, en lugares con escasez de recursos, su reutilización.

La reciente adición al calendario de vacunaciones de nuevas vacunas inyectables ha despertado temores sobre la administración de hasta cuatro inyecciones en una sola visita. El estudio y uso de combinaciones de vacunas trata de mitigar estos temores. Incluso en los casos en que son necesarias varias inyecciones, el personal sanitario debe hacer todo lo posible para administrar todas las vacunas indicadas en cada visita.

Siempre que los sistemas de asistencia sanitaria primaria eficaces aseguren la prestación de servicios médicos para la mayoría y siempre que la población esté educada sobre la necesidad y la eficacia de las vacunas, deben lograrse tasas altas de cobertura en las inmunizaciones básicas, sea cual fuere la vía de administración de la vacuna o el número de dosis necesarias. Sin embargo, si no se presta atención al cumplimiento del calendario de las vacunaciones con varias dosis, puede disminuir considerablemente el número de receptores inmunizados con una segunda o tercera dosis, o con una dosis preventiva.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

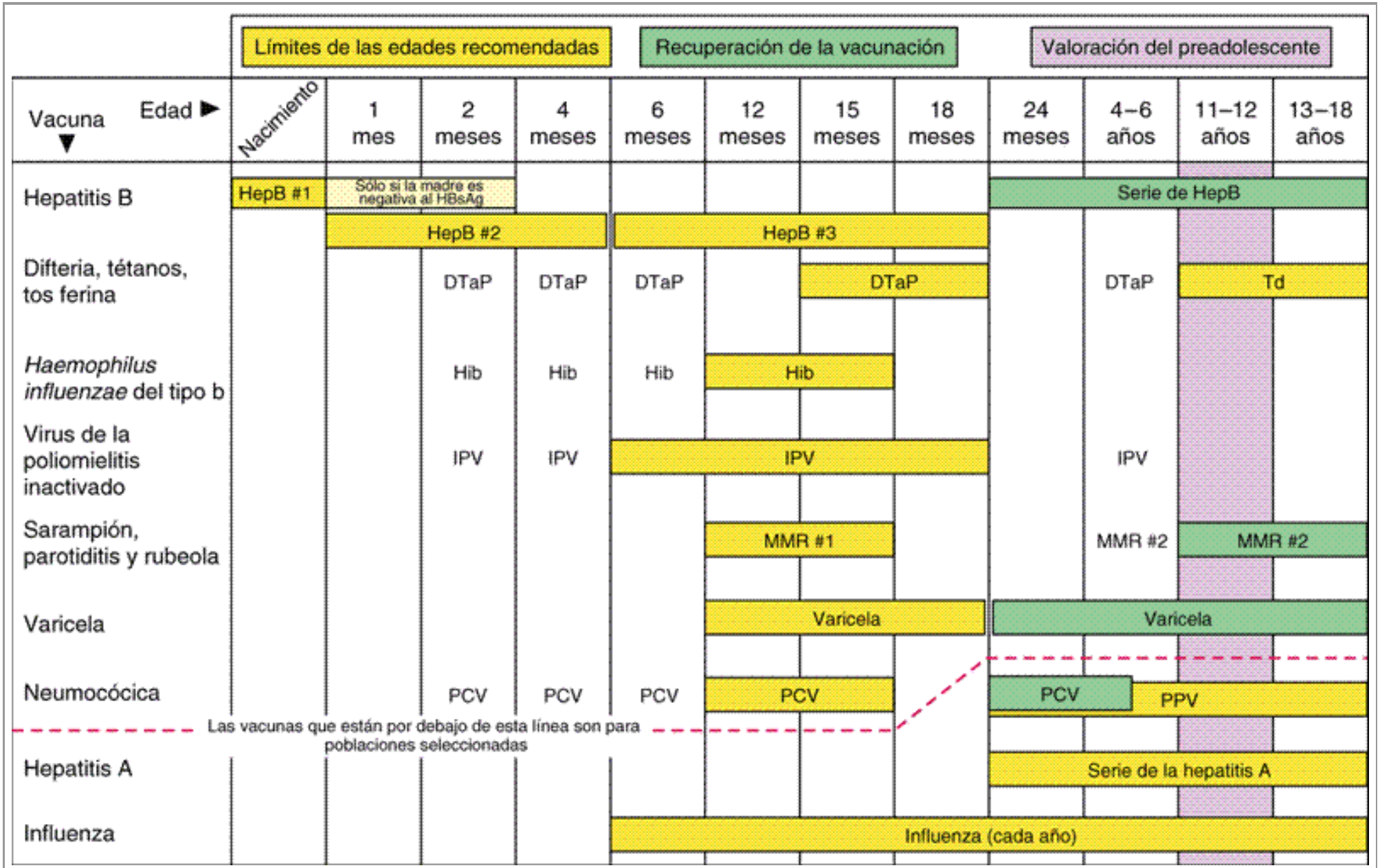
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Empleo de las vacunas

Diversos grupos profesionales han emitido recomendaciones para el empleo de las vacunas en Estados Unidos, a saber: Advisory Committee on Immunization Practices, American Academy of Pediatrics (AAP), American Academy of Family Practice, American College of Obstetricians y Gynecologists, American College of Physicians e Infectious Diseases Society of America. Dichas recomendaciones son fruto de un proceso de colaboración entre los grupos que las han propuesto, la industria farmacéutica y la Food and Drug Administration.

El cuadro 107-4 recoge las vacunas recomendadas en 2003 para la administración sistemática a lactantes, niños y adultos; en el cuadro 107-5 se exponen las recomendadas para usos especiales, y en las figuras 107-1 y 107-2 se muestran, respectivamente, los calendarios para las vacunaciones de niños y adolescentes, y de adultos. Las recomendaciones sobre las vías, los lugares y la posología de la vacunación derivan de consideraciones teóricas, pruebas experimentales y experiencia clínica; el incumplimiento de estas recomendaciones puede redundar en una protección deficiente. La administración de las dosis con intervalos superiores a los recomendados no disminuye la reacción protectora definitiva, sino que únicamente la retrasa. Por lo contrario, administrar la vacuna con intervalos menores de los recomendados puede amortiguar la reacción obtenida. Cuando se omite una dosis programada, no es necesario reanudar el protocolo desde el principio ni añadir otra dosis (http://www.cdc.gov/nip/recs/child-catchup.pdf).

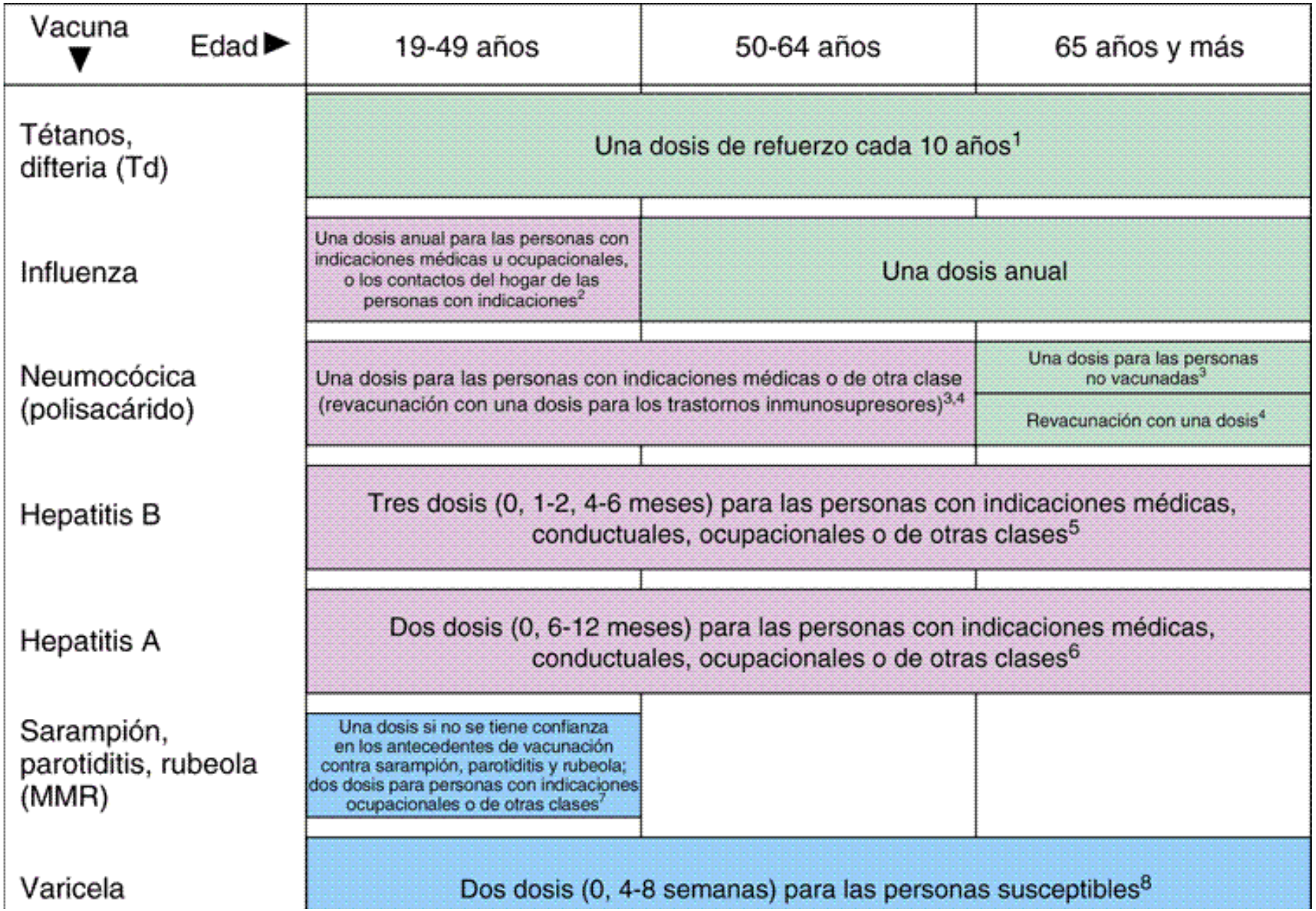
FIGURA 107-1.

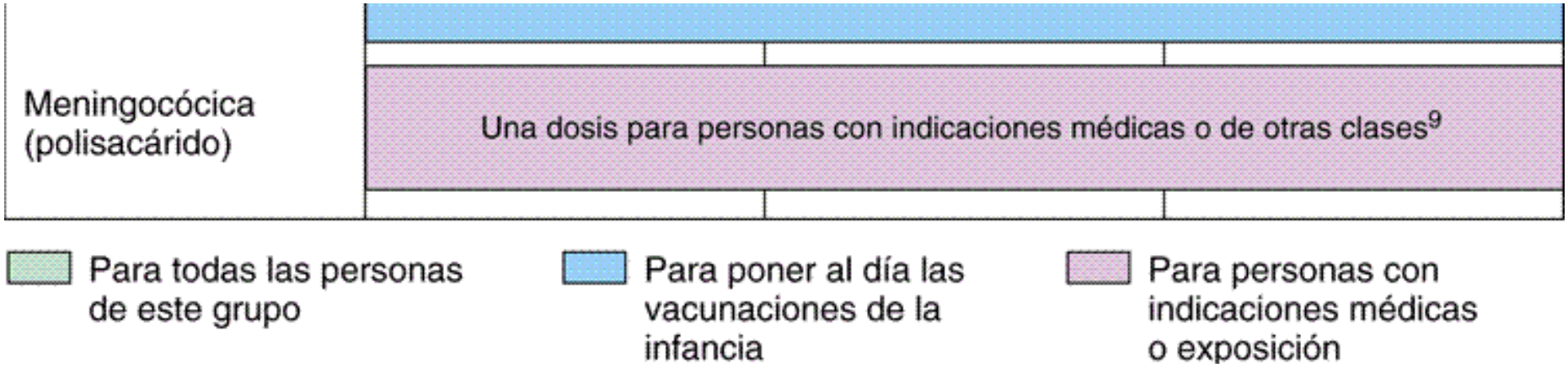

Límites de las edades recomendadas
Recuperación de la vacunación
Valoración del preadolescente
Vacuna
Edad
Nacimiento
1 mes
2 meses
4 meses
6 meses
12 meses
15 meses
18 meses
24 meses
4–6 años
11–12 años
13–18 años
Hepatitis B
HepB #1
Sólo si la madre es negativa al HBsAg
HepB #2
HepB #3
Serie de HepB
Difteria, tétanos, tos ferina
DTaP
DTaP
DTaP
DTaP
DTaP
Td
Haemophilus influenzae del tipo b
Hib
Hib
Hib
Hib
Virus de la poliomielitis inactivado
IPV
IPV
IPV
IPV
Sarampión, parotiditis y rubeola
MMR #1
MMR #2
MMR #2
Varicela
Varicela
Varicela
Neumocócica
PCV
PCV
PCV
PCV
PCV
PPV
Las vacunas que están por debajo de esta línea son para poblaciones seleccionadas
Hepatitis A
Serie de la hepatitis A
Influenza
Influenza (cada año)

Protocolo recomendado de inmunización durante la infancia y la adolescencia, Estados Unidos, 2003. Cualquier dosis no administrada a la edad recomendada debe administrarse en algún momento subsecuente cuando esté indicado y sea posible. Las barras verdes indican grupos de edad en los que se justifican los esfuerzos especiales para administrar las vacunas que no se aplicaron con anterioridad. Los lactantes nacidos de mujeres positivas al antígeno de superficie de la hepatitis B (*hepatitis B surface antigen,* HBsAg) deben recibir la vacuna contra la hepatitis B (HepB) y 0.5 ml de inmunoglobulina contra la hepatitis B (*hepatitis B immune globulin,* HBIG) en sitios separados dentro de las 12 h siguientes al nacimiento. Se recomienda administrar la segunda dosis de HepB a la edad de uno a dos meses. La última dosis de la serie no debe administrarse antes de los seis meses. Los lactantes nacidos de mujeres cuyo estado de HBsAg no se conoce deben recibir la primera dosis de la serie de HepB dentro de las 12 h siguientes a su nacimiento. Debe investigarse el estado de HBsAg de la madre tan pronto como se pueda; si resulta positivo, el lactante debe recibir HBIG cuanto antes. El número de dosis de vacuna conjugada contra *Haemophilus influenzae* del tipo B (Hib) depende de la vacuna utilizada. Se administra PRP-OMP (PedvaxHIB o ComVax) justamente en dos ocasiones: a las edades de dos y cuatro meses. No deben emplearse los productos combinados de difteria, tétanos y tos ferina acelular (DtaP) e Hib para la inmunización primaria, pero se pueden administrar como refuerzos después de una serie primaria de cualquier vacuna contra el Hib. En la actualidad se recomienda administrar la vacuna contra la influenza cada año a los niños de seis años de edad o más con ciertos factores de riesgo (incluso asma, enfermedades cardíacas, enfermedad de células falciformes, infección por VIH y diabetes mellitus, pero no limitados a estas enfermedades) y los miembros del hogar de personas pertenecientes a los grupos de alto riesgo; puede administrarse a todas las demás personas que desean lograr inmunidad. Si es posible, se alentará la vacunación contra la influenza de los niños sanos de seis a 23 meses de edad a causa del riesgo sustancialmente alto de hospitalizaciones relacionadas con la influenza en este grupo. Los niños de 12 años y más de edad deben recibir la vacuna de la influenza a una posología apropiada para su edad. Los niños de ocho años o menos que se están inmunizando con la vacuna contra la influenza por primera vez deben recibir dos dosis separadas por cuatro semanas por lo menos. La vacuna contra la hepatitis A se recomienda para niños y adolescentes en estados y regiones seleccionados en los que hay ciertos grupos de alto riesgo; la inmunización contra la hepatitis A puede iniciarse en cualquier consulta, y es necesario administrar las dos dosis separadas entre sí por un mínimo de seis meses. La vacuna neumocócica conjugada heptavalente (*pneumococcal conjugate vaccine*, PCV) se recomienda para todos los niños de dos a 23 meses de edad. También se recomienda para ciertos niños de 24 a 59 meses. La vacuna de polisacárido neumocócico (*pneumococcal polysaccharide vaccine,* PPV) se recomienda además de la vacuna conjugada para ciertos grupos de alto riesgo. Puede obtenerse información adicional en la página web del National Immunization Program (http://www.cdc.gov/nip) o en la National Immunization Information Hotline (800-232-2522 para las personas de habla inglesa y 800-232-0233 para las de habla española). MMR, vacuna de sarampión, parotiditis y rubeola; IPV, vacuna de virus de la poliomielitis inactivado; Td, toxoides de tétanos y difteria adsorbidos para adultos. (Adaptada con autorización de las recomendaciones aprobadas por

el *Advisory Committee on Immunization Practices, American Academy of Pediatrics y American College of Family Physicians.*)

FIGURA 107-2.





Protocolo recomendado para la inmunización de los adultos, Estados Unidos, 2002-2003. 1) *Tétanos y difteria(Td)*: la serie primaria para adultos es de tres dosis, las dos primeras separadas por cuatro semanas por lo menos entre sí, y la tercera administrada seis a 12 meses después de la segunda. Basta con una dosis si se terminó la primera serie más de 10 años antes. Además del refuerzo para los adolescentes y los adultos jóvenes, las personas que tienen más de 50 años de edad que han terminado la serie completa con sus refuerzos deben recibir una dosis más. 2) *Vacunación contra la influenza:* las indicaciones consisten en enfermedad cardiovascular o pulmonar crónica, asma, diabetes, enfermedad renal, hemoglobinopatía, inmunosupresión (producida por medicaciones o infección por el VIH), embarazo (segundo o tercer trimestre durante la estación de la influenza), cuidados de la salud como profesión, residencia en una casa de asistencia u hospicio o algún otro centro de cuidados prolongados, y probabilidad alta de transmitir la influenza a las personas que tienen alto riesgo de adquirirla. 3) *Vacunación con polisacárido neumocócico:* las indicaciones consisten en enfermedad cardiovascular o pulmonar crónica (salvo asma), diabetes, enfermedad hepática crónica, insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico, asplenia, inmunosupresión, ciertas quimioterapias del cáncer y tratamiento general prolongado con glucocorticoides. Esta vacunación está indicada también para los individuos nativos de Alaska, ciertas poblaciones estadounidenses nativas y los residentes de casas de asistencia, hospicios y otros centros de asistencia a largo plazo. 4) *Revacunación con polisacárido neumocócico:* está indicada la revacunación una sola vez después de los cinco años de edad para las personas con insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico, asplenia, inmunosupresión, ciertas quimioterapias del cáncer o tratamiento prolongado con glucocorticoides por vía general. Las personas mayores de 65 años deben someterse a revacunación una sola vez si su vacunación previa se efectuó por lo menos cinco años antes y no habían cumplido aún 65 años en ese momento. 5) *Vacunación contra la hepatitis B:* esta vacunación está indicada para los pacientes sometidos a hemodiálisis, los que reciben concentrados de factores de la coagulación, los trabajadores de salud y los trabajadores de la seguridad pública expuestos a sangre, los estudiantes de las profesiones de la salud, quienes consumen sustancias ilícitas inyectadas, las personas con múltiples compañeros sexuales dentro de un período de seis meses, los individuos que sufren una enfermedad de transmisión sexual (*sexually transmitted disease,* STD)

adquirida recientemente, los pacientes de las clínicas de STD, los varones que tienen relaciones homosexuales, los contactos del hogar y los compañeros sexuales de personas con infección crónica por virus de la hepatitis B, los pacientes y el personal de instituciones para el tratamiento de las enfermedades mentales, los sujetos internados en instituciones correccionales, y los viajeros internacionales que visitan los países en los que esta enfermedad tiene una prevalencia alta. 6) *Vacunación contra la hepatitis A:* cuando se administra la vacuna combinada HepA/HepB deben administrarse tres dosis (una inicial, otra al mes y la tercera a los seis meses). Está indicada la vacunación contra la hepatitis A para las personas que tienen trastornos de los factores de la coagulación o enfermedad hepática crónica, los varones que tienen relaciones homosexuales, los consumidores de fármacos ilícitos inyectables y no inyectables, quienes trabajan con primates infectados por el virus de la hepatitis A o con el propio virus en un laboratorio, y quienes viajan hacia países con alta prevalencia de la enfermedad o trabajan en ellos. 7) *Vacunación contra sarampión, parotiditis y rubeola (vacuna MMR): componente del sarampión*: se consideran inmunes al sarampión los adultos nacidos antes de 1957. Los adultos que nacieron después de 1957 deben recibir por lo menos una dosis de vacuna MMR salvo que tengan alguna contraindicación médica u ofrezcan pruebas de inmunización previa. Se recomienda administrar una segunda dosis a los adultos que se han expuesto recientemente a esta enfermedad durante un brote epidémico, que recibieron previamente vacuna de virus muerto del sarampión, los que se vacunaron con un producto no identificado de este virus entre 1963 y 1967, los que son estudiantes universitarios, quienes trabajan en unidades de asistencia de la salud, y las personas que planean un viaje internacional. *Componente de la parotiditis:* basta con una dosis de vacuna MMR. *Componente de la rubeola*: debe administrarse una dosis de la vacuna MMR a las mujeres que tienen antecedentes vagos, aconsejándoles a la vez que eviten embarazarse durante cuatro semanas. Debe verificarse el estado de inmunidad contra la rubeola de las mujeres en edad de reproducirse y se les ofrecerá asesoramiento sobre la rubeola congénita. 8) *Vacunación contra la varicela:* se recomienda esta vacunación para todas las personas que tienen antecedentes clínicos dignos de confianza de varicela o pruebas sexológicas de inmunidad contra ella, los trabajadores de salud, los contactos familiares de personas con trastornos de las defensas, quienes viven o trabajan en lugares de alto riesgo (profesores de niños pequeños, los trabajadores de los centros de asistencia diurna, los residentes y los miembros del personal de instituciones de internamiento), los adolescentes y los adultos que viven en hogares en los que residen niños pequeños, y las mujeres ingrávidas pero que pretenden estarlo. 9) *Vacuna meningocócica tetravalente:* esta vacunación debe considerarse conveniente para los adultos con deficiencias terminales de componentes del complemento, sujetos con asplenia anatómica o funcional, alumnos recién ingresados en universidades (en particular los que comparten los dormitorios) y viajeros que visitan el "cinturón de meningitis" del África subsahariana o La Meca como peregrinos. Las personas que se encuentran en alto riesgo se pueden revacunar cada cinco años. (Adaptado con autorización a partir de las recomendaciones del *Advisory Committee on Immunization Practices, y aprobadas por la American College of Obstetricians and Gynecologists y American Academy of Family Physicians.*)

Cuadro 107-4. Vacunas recomendadas sistemáticamente para lactantes, niños y adultos

Vacuna	Año de autorización	Tipo de agente inmunizante	Anticuerpo protector	Vía de administración	Eficacia, %	Efectos adversos
Dt, Td (adulto)	1949	Toxoide	Antitoxinas neutralizantes de difteria y tétanos, 0.1 UI/ml de cada una	IM	D: 95 T: 95	Reacciones locales; hipersensibilidad al toxoide tetánico
aP	1991	Antígeno bacteriano inactivado	No se ha identificado	IM	80-90	Reacciones locales reducidas en comparación con las observadas tras las vacunas contra la tos ferina de células completas; no se han informado reacciones graves
DTaP	1996	Acelular	No se ha identificado	IM	80-90	
Hib	1987	Conjugado de polisacárido bacteriano y proteína	Anticuerpo contra el polisacárido capsular, 0.15 μg/ml	IM	90	Pocas locales, no se han informado reacciones graves
HepB	1981	Antígeno inactivado derivado del suero	Anticuerpo contra el antígeno de superficie, 10 mUI/ml	IM	80-95	Pocas (¿síndrome de Guillain-Barré?)
	1987	Antígeno recombinante				

Influenza	1945	Virus inactivado o componentes virales	Anticuerpo neutralizante	IM	40-60	¿Síndrome de Guillain-Barré con la vacuna de la influenza porcina?
MMR	1971	Virus vivos	Anticuerpo neutralizante del sarampión, 200 mUI/ml; no se conocen los de parotiditis y rubeola	SC	M: 95	Encefalopatía aguda (sarampión)
					Mu: 90	Parotiditis u orquitis raras (paperas)
					R: 95	Artralgias y artropatía rara (rubeola)
Polisacárido neumocócico	1983	Polisacárido capsular (23 tipos)	Anticuerpo contra los polisacáridos	IM o SC	60-80	Reacciones locales; anafilaxis rara
Conjugado neumocócico	2000	Conjugados de polisacárido y proteína (7-11 tipos)	Anticuerpo contra los polisacáridos	IM	73-94	Ninguno hasta ahora
IPV	1967	Virus inactivados de tres tipos, inmunogenicidad incrementada	Anticuerpo neutralizante	SC	95	No hay reacciones importantes
Varicela	1995	Virus vivo	Anticuerpo neutralizante	SC	86-100	Reacción local; erupción del tipo de la varicela

Abreviaturas: DT, toxoides diftérico y tetánico adsorbidos; Td, toxoides tetánico y diftérico adsorbidos para empleo en el adulto; aP, acelular contra la tos ferina; DTaP, vacuna contra difteria, tétanos y tos ferina acelular; Hib, vacuna contra *Haemophilus influenzae* del tipo b; HepB, vacuna contra el virus de la hepatitis B; MMR, vacuna contra sarampión, parotiditis y rubeola; IPV, vacuna de poliovirus inactivado.

Fuente: Recomendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, American Academy of Pediatrics y American College of Physicians.

Cuadro 107-5. Vacunas especiales para lactantes, niños y adultos

Vacuna	Año de autorización	Tipo de agente inmunizante	Vía de administración	Indicaciones	Eficacia	Efectos adversos
Carbunco sintomático	1970	Bacterias avirulentas inactivadas	SC (seis dosis al principio; refuerzo anual)	Para el riesgo alto de exposición (p. ej., personas en contacto, laboral o de otro tipo, con productos animales como cueros, pieles, harina de huesos, lana y pelo de cabra), y riesgo militar de exposición a armas biológicas	Reacción de anticuerpo en 90%; eficacia incierta	No se han observado efectos adversos graves
Tuberculosis (BCG)	1950	Bacterias vivas (*Mycobacterium bovis* inactivado)	ID	Individuos negativos al PPD en contacto prolongado con pacientes que sufren TB activa	Motivo de controversias, máxima en los niños <15 años de edad	Adenitis regional, BCG diseminado en hospedadores con trastornos de las defensas

HepA	1995	Antígeno de virus muertos	IM	Viajeros que visitan regiones de alto riesgo o que viven en ellas	94%	Reacciones locales leves
Cólera	1914	Bacterias enteras inactivadas	SC o IM	No se recomienda su empleo en el campo de la salud pública porque tiene eficacia limitada; se han autorizado dos nuevas vacunas en Europa	¿50%? (Duración breve)	Fiebre y reacciones locales frecuentes, dolor, tumefacción
Meningococos A, C, Y, W-135	1981	Polisacáridos bacterianos de cuatro serotipos, no del tipo B	SC	Personal militar; viajeros que visitan zonas endémicas; estudiantes universitarios que comparten dormitorios	90% en los niños de dos a tres años de edad	Raras
Peste	1994	Bacterias inactivadas	IM	Trabajadores de laboratorio; guardabosques de regiones endémicas; ¿viajeros?	Reacción de anticuerpo en 90%; eficacia incierta	Reacciones locales en 10% de los casos; rara vez abscesos estériles e hipersensibilidad

Rabia (diploide humana)	1980	Virus inactivados desarrollados en cultivo celular	IM o ID	Viajeros; trabajadores de laboratorio; veterinarios	Virtualmente de 100%	Reacciones locales en 25% de los casos; artropatía en 6%, artritis y angioedema
Fiebre amarilla	1978	Virus vivos atenuados	SC	Trabajadores de laboratorio	Alta	Encefalitis, encefalopatía, muerte
Encefalitis japonesa B	1992	Virus inactivados	SC	Viajeros visitantes de regiones endémicas	80-90%	Son frecuentes las reacciones anafilácticas y alérgicas retrasadas graves; los receptores deben vigilarse durante 10 días
Tifoidea	1952	Bacterias muertas con calor o fenol	IM	No se recomienda en Estados Unidos de manera sistemática; se administra a viajeros y contactos de portadores	50-70% (duración breve)	Frecuentemente fiebre, tumefacción local, dolor
		Polisacárido Vi purificado	IM	Viajeros	70-75%	Reacciones locales leves
Enfermedad de Lyme	1998	Proteína de membrana exterior recombinante	IM	Para el alto riesgo de exposición a garrapatas infectadas	76% (tres dosis)	Reacciones locales

Abreviaturas: SC, vía subcutánea; BCG, bacilo de Calmette-Guérin; PPD, derivados proteínicos purificados (*purified protein derivative*); TB, tuberculosis.

Fuente: Recomendaciones del Advisory Committee on Immunization Practices, la American Academy of Pediatrics y la American College of Physicians.

Registro e información de las necesidades

Ciertos aspectos del empleo de las vacunas están regulados por la National Childhood Vaccine Injury Act (NCVIA) de 1986 (modificada en 1995 y 2002). Esta ley exige que todas las vacunas obligatorias de la infancia sean registradas por los profesionales sanitarios en el historial médico permanente del niño, incluyendo la fecha de administración, el fabricante, el número del lote y el nombre de la persona que administró la vacuna. Se están organizando sistemas de información y registro de vacunaciones en los estados con el fin de ayudar a los profesionales sanitarios públicos y privados a organizar su actividad relacionada con las vacunaciones y, sobre todo, para resolver los problemas de valoración de la cobertura de las vacunaciones en los casos en que los registros individuales se encuentran divididos entre múltiples servicios médicos. Al permitir el recordatorio activo y específico en niños que tienen vencidas sus inmunizaciones y manifestar los datos de su situación a este respecto durante una visita al consultorio, estos sistemas mejoran las tasas de vacunación y otorgan beneficios importantes de salud pública.

Los padres también deben guardar el registro actualizado de las inmunizaciones de sus hijos. Además, la ley exige que se expliquen a los padres los beneficios y las posibles reacciones de la vacuna administrada a sus hijos. Las materias educativas que proporcionan la información necesaria (Vaccine Information Statements) se encuentran en la American Academy of Pediatrics (AAP) o en el Centers for Disease Control and Prevention (CDC; http://www.cdc.gov/nip/publications/vis/). La página de Internet de la National Network for Immunization Information (http://www.immunizationinfo.org) es una fuente excelente de información autorizada para padres.

Vacunas para administración sistemática

Lactantes y niños

(véanse la fig. 107-1 y http://www.cdc.gov/nip/recs/child-catchup.pdf) De manera sistemática, todos los niños de Estados Unidos reciben las vacunas contra DTaP, poliovirus, MMR, Hib, HepB y varicela, así como neumocócica conjugada, a menos que existan contraindicaciones específicas. En la actualidad se recomienda administrar la vacuna contra la HepA cuando existe un riesgo especial de exposición a esta enfermedad infecciosa a causa de la residencia en comunidades con frecuencia alta de hepatitis A, o cuando se va a viajar a regiones en las que esta enfermedad es altamente endémica. La vacuna contra la influenza se recomienda para los niños de seis a 24 meses de edad, en particular los que tienen ciertos factores de riesgo o que residen con personas que sufren determinados trastornos crónicos. En diversos países europeos se recomienda la aplicación sistemática de la vacuna meningocócica C conjugada.

Adultos

(véase fig. 107-2) Las recomendaciones para los adultos (mayores de 18 años de edad) corresponden a cuatro categorías: 1) vacunas que se administran de manera sistemática a todos los adultos, 2) vacunas para los grupos de alto riesgo (trabajadores de salud e institucionales de otras clases, prisioneros, estudiantes, personal militar, viajeros a regiones endémicas, consumidores de sustancias ilícitas inyectables, varones que sostienen relaciones sexuales con otros de su mismo sexo), 3) vacunas para personas de alto riesgo de sufrir resultados graves de las infecciones (embarazadas, personas ancianas, personas con enfermedades médicas crónicas como diabetes mellitus, alcoholismo, inmunodeficiencias y padecimientos renales, hepáticos, respiratorios o cardíacos), y 4) vacunas para los contactos de las personas del grupo 3 que comparten el hogar con ellos. Una proporción sustancial de los adultos de Estados Unidos han dejado de contar con concentraciones importantes de anticuerpos contra el tétanos y la difteria. Todos los adultos que recibieron completa la serie de vacunaciones en la infancia deben recibir refuerzos de la vacuna Td (preparado para el adulto) cada 10 años (una vez después de haber cumplido 50). Sin embargo, si no se inmunizaron antes, deberán recibir un ciclo primario de inmunización con esta vacuna. Los adultos jóvenes sin pruebas de laboratorio o antecedentes confiables de vacunación o enfermedad deben inmunizarse contra sarampión, parotiditis, rubeola y varicela. Se recomienda una segunda dosis de vacuna MMR para los individuos de los grupos de más alto riesgo de exposición y para trabajadores de salud con algunas otras indicaciones. A

menos que cuenten con pruebas fehacientes de inmunidad, será necesario administrar la vacuna contra la rubeola a todas las mujeres ingrávidas que están en edad fértil. Las embarazadas susceptibles a la rubeola deben vacunarse contra esta enfermedad tan pronto como sea posible durante el puerperio. Están contraindicadas las vacunas de virus vivos, como las elaboradas contra MMR y varicela, en embarazadas y en individuos con trastornos de las defensas. No se recomienda la inmunización sistemática contra la poliomielitis para los adultos, a menos que se encuentren en riesgo particular de exposición a causa de viajes por las regiones endémicas que quedan en el mundo. Los estudiantes universitarios, en particular los de primer ingreso que vivan en instalaciones cerradas, se encuentran en mayor peligro de adquirir meningitis meningocócica, por lo que deben recibir la vacuna polisacárida meningocócica de los serogrupos A, C, Y y W-135.

Las recomendaciones actuales incluyen también la administración de la vacuna contra la influenza a personas de cualquier edad que experimenten enfermedades crónicas, a las que vivan en la misma casa que esos personas, y a los adultos mayores de 50 años de edad. Se recomienda asimismo la vacuna polisacárida neumocócica polivalente para los adultos que tienen 65 años o más de edad, así como para todas las personas que experimentan enfermedades crónicas. Se recomienda la vacuna contra la HepB para sujetos en alto riesgo de contraerla a causa de exposiciones clínicas, ocupacionales, conductuales y durante viajes, así como a pacientes que se someten a hemodiálisis, a los que reciben de manera sistemática factores de la coagulación, a profesionales de asistencia de la salud expuestos a sangre o hemoderivados potencialmente infectados, a individuos que viven y trabajan en instituciones para enfermos mentales, a viajeros que entren en países altamente endémicos, a personas en riesgo alto de contraer enfermedades de transmisión sexual, a consumidores de sustancias ilícitas inyectables y a contactos del hogar de los portadores de antígeno de superficie de la hepatitis B. Se recomienda la vacuna contra la HepA para esos mismos grupos, así como para las personas que experimentan trastornos de la coagulación o enfermedades hepáticas crónicas. Existen otras vacunas de empleo especial cuya administración guarda relación con viajes y exposiciones ocupacionales (p. ej., encefalitis B japonesa, fiebre tifoidea, fiebre amarilla, rabia); recomendaciones específicas sobre el empleo de estas vacunas en Estados Unidos pueden encontrarse en esta página de Internet: http://www.cdc.gov/nip

Efectos adversos

Vistos los buenos resultados de los programas de vacunación y la desaparición virtual en Estados Unidos de muchas enfermedades que es posible prevenir con vacunas, en ocasiones se ha exagerado la preocupación acerca de la seguridad de las vacunas al tiempo que se manifiesta conformidad con las consecuencias de las infecciones correspondientes. Se llama *reacción adversa* o *efecto adverso de la vacuna* a un efecto indeseable producido por ésta que no corresponde a su finalidad primaria (producir inmunidad). En cambio, un *suceso adverso* puede ser una reacción verdadera a la vacuna o un acontecimiento coincidente. Algunas afirmaciones que han recibido gran publicidad y que carecen del respaldo de datos válidos han incrementado las sospechas de que algunas vacunas o todas ellas producen de manera sistemática sucesos adversos inaceptables. Los grupos que se oponen a esas vacunas promueven activamente evitar las inmunizaciones en la creencia no comprobada de que las vacunas pueden producir ciertos trastornos (p. ej., autismo). Las páginas de Internet de estos grupos aparecen a menudo dentro de los 10 primeros lugares identificados por los motores de búsqueda ("buscadores"). Esta situación plantea un desafío a los médicos y a las autoridades de salud pública, que deben educar a los padres sobre los beneficios y los riesgos de las vacunas.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16333014]

De hecho, la administración de las vacunas modernas, aunque seguras y eficaces, conlleva sucesos adversos que van desde infrecuentes y leves hasta raros y potencialmente mortales. La decisión de recomendar el empleo de una vacuna abarca valoración de los riesgos de la enfermedad y de los beneficios y riesgos de la vacunación. Como estos factores pueden cambiar con el paso del tiempo, resulta esencial efectuar valoración continua del equilibrio entre los beneficios para la sociedad y los riesgos para el individuo. Las contraindicaciones válidas y no válidas para la inmunización durante la infancia y las precauciones apropiadas cuando se administran vacunas específicas pueden encontrarse en http://www.cdc.gov/nip/recs/contraindications.pdf

Es irónico que los esfuerzos que se están efectuando para incrementar la seguridad de las vacunas mediante mejoramiento de la calidad y cambios en los criterios de vacunación (p. ej., decisión de eliminar de las vacunas el conservador timerosal que contiene mercurio) ha producido en realidad una percepción incluso mayor de los posibles sucesos adversos que acompañan a la administración sistemática de estas

medicaciones preventivas. Se ha afirmado que el incremento en las tasas de diabetes mellitus en la población pediátrica general se debe a una mayor exposición a los antígenos vacunales durante la infancia, aunque se han efectuado estudios rigurosos que refutan esta hipótesis. Una relación supuesta entre la inmunización contra el sarampión y el autismo ha sido motivo de grandes controversias internacionales. El Institute of Medicine publicó cuatro estudios recientes en los que los resultados 1) no se inclinaron a favor de las hipótesis de que la administración de vacunas conlleva esclerosis múltiple, trastornos del neurodesarrollo o disfunción inmunitaria, 2) no ofrecieron pruebas a favor de una relación cronológica de estas enfermedades con la vacunación, y 3) no aportaron un fundamento biológicamente admisible de las relaciones propuestas.

Dentro de los nueve meses que siguieron a la administración sistemática de la vacuna de rotavirus rhesus recombinante (Rotashield) en Estados Unidos, los CDC informaron de algunos casos de invaginación relacionados desde el punto de vista temporal con la dosis inicial. Este informe hizo en primer lugar que se interrumpiera el empleo de la vacuna y, que de manera subsecuente, se retirara del mercado y dejara de fabricarse. Aunque otros análisis no han podido confirmar esta relación, no se ha lanzado la vacuna contra el rotavirus en los países en desarrollo, donde el riesgo real de cualquier invaginación intestinal sería superado en un grado impresionante por el beneficio de disminuir la mortalidad de la infección por rotavirus.

Aún es necesario valorar las repercusiones de estos sucesos en el desarrollo y la introducción futuros de las vacunas. Por supuesto, en algunos receptores pueden producir reacciones alérgicas los componentes de la vacuna, como antígenos protectores, proteínas animales introducidas durante la producción de las vacunas, y antibióticos u otros conservadores y estabilizadores. Estas reacciones pueden ser locales o sistémicas e incluir urticaria y anafilaxis grave. El alergeno extraño más frecuente es la proteína de huevo que se introduce cuando las vacunas contra el sarampión, parotiditis, influenza y fiebre amarilla se preparan en huevos embrionados. Se ha implicado a la gelatina, que se emplea como estabilizador del calor, en reacciones alérgicas raras pero graves. Las reacciones locales o sistémicas (causadas probablemente por complejos de antígeno y anticuerpo) pueden ser resultado de administración demasiado frecuente de vacunas como Td, difteria y tétanos o rabia. Como las vacunas de virus vivos pueden interferir con la reacción a la prueba de la tuberculina, es indispensable efectuar esta prueba el día de la inmunización, o por lo menos seis

semanas después. Cuando se administra la vacuna contra la influenza a niños menores de 13 años de edad, sólo deben emplearse preparados de "virus fraccionados", porque la administración de las vacunas de virus enteros conlleva tasas más altas de reacciones adversas en este grupo de edad.

El gobierno de Estados Unidos efectúa una vigilancia de seguridad de las vacunas valiéndose de una red de notificación activa y pasiva. Debe informarse de todos los sucesos adversos que se consideren relacionados de manera temporal con la vacunación tanto al departamento local de salud como al fabricante de la vacuna. Con la finalidad de efectuar la vigilancia pasiva de las vacunas después de su autorización, los prestadores de asistencia de la salud están obligados a informar ciertos efectos adversos sospechados después de la administración de una vacuna obligatoria al Vaccine Adverse Events Reporting System de la FDA. La NCVIA ha establecido criterios para el reembolso de los gastos por los sucesos adversos relacionados con la aplicación de las vacunas (http://www.hrsa.gov/osp/vicp/table.htm). Aunque el vínculo temporal no establece una relación entre causa y efecto, este sistema de vigilancia persiste como el único mecanismo disponible para recopilar los datos que se requieren para el análisis, las conclusiones y la toma de decisiones. Los CDC han establecido un sistema activo de vigilancia para la valoración sostenida de la seguridad de las vacunas en grandes poblaciones de individuos vacunados. La Vaccine Safety Datalink es una red basada en la población en la que cuatro grandes organizaciones de conservación de la salud (*health maintenance organizations*, HMO) vigilan de manera continua los registros de las inmunizaciones relacionados con los expediente médicos de 600 000 niños menores de siete años de edad. Está instalado un sistema similar para los adultos inmunizados miembros de cuatro organizaciones de conservación de la salud.

Empleo de vacunas en circunstancias especiales

Estado de preparación para las pandemias de influenza

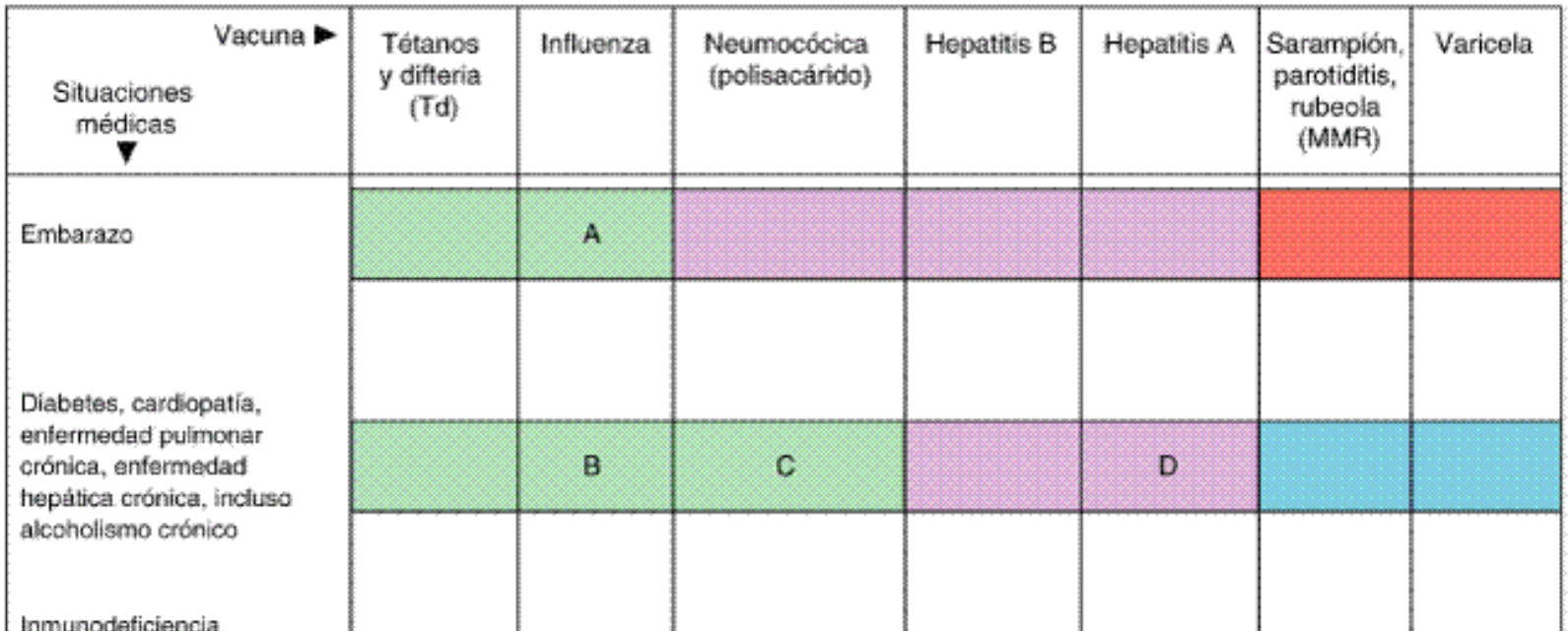
Ocurren pandemias de influenza a intervalos regulares las cuales se caracterizan por una cantidad excesiva de defunciones, hospitalizaciones, preocupación del público y problemas sociales y económicos. Se ha desarrollado un plan nacional de preparación (National Preparedness Plan) para valorar la incidencia de la enfermedad y las características antigénicas de la cepa prevalente, así como para promover la flexibilidad en la elaboración de

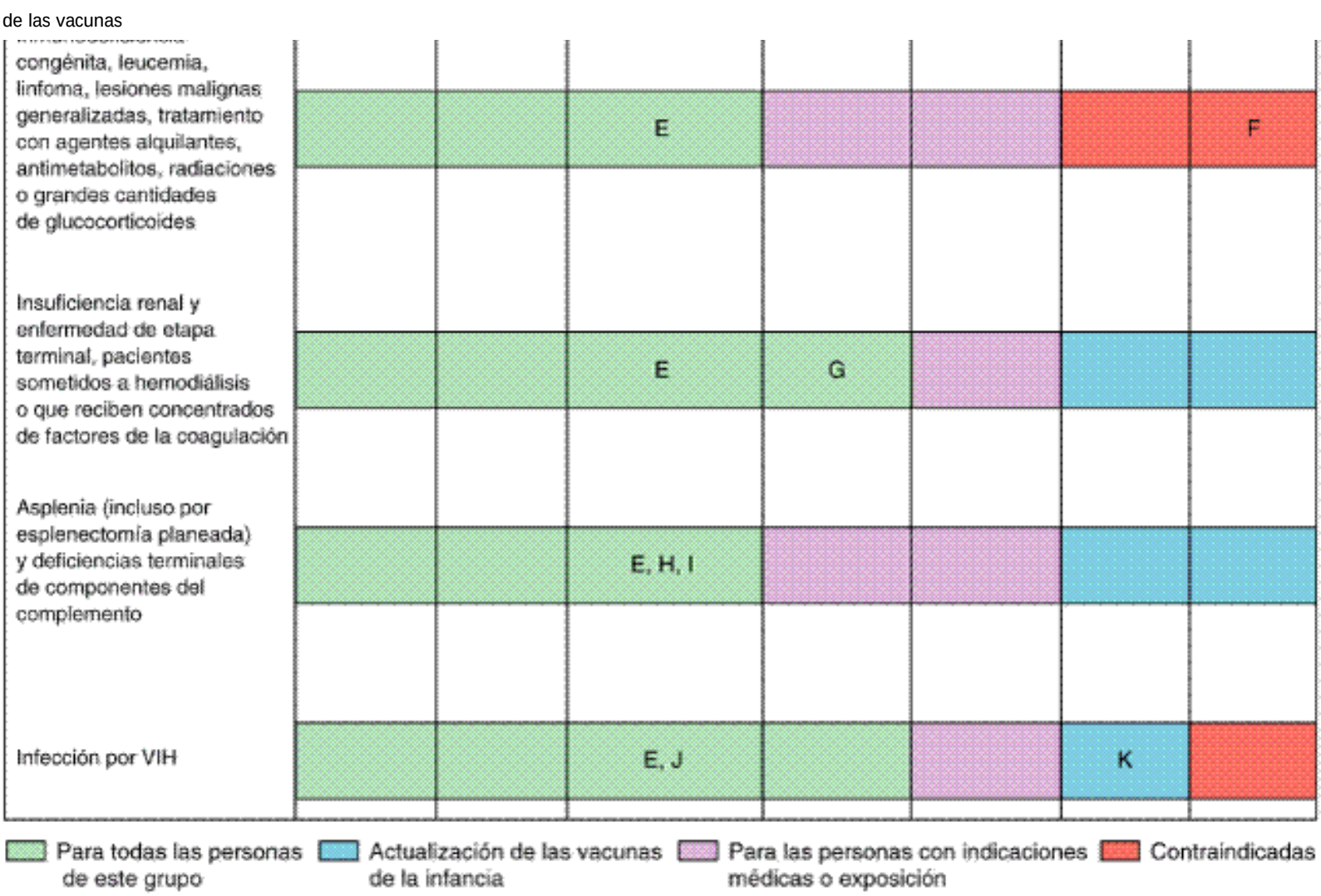
las vacunas y en la vacunación. Este plan se basa en fomento de las capacidades actuales de vigilancia virológica y de la enfermedad, así como reacciones médicas de urgencia.

Embarazo

La vacunación sistemática de las embarazadas suele evitarse por los riesgos teóricos para el feto y por el riesgo de una demanda contra el médico. No obstante, cuando no puedan garantizarse las condiciones higiénicas durante el parto, resulta esencial procurar que las embarazadas estén inmunizadas contra el tétanos, ya que el paso de las antitoxinas maternas al feto es un medio importante para prevenir el tétanos neonatal y las embarazadas pueden recibir sin peligro los toxoides del tétanos y de la difteria. Deben evitarse durante el embarazo las vacunas de virus vivos, como las elaboradas contra rubeola, sarampión, parotiditis y varicela. Sin embargo, si el riesgo de exposición es grande, pueden administrarse dentro de buenos límites de seguridad las vacunas contra la poliomielitis y fiebre amarilla. Si está indicado hacerlo, pueden administrarse ciertas vacunas inactivadas (como las de HepB, influenza y neumococo) durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo (fig. 107-3).

FIGURA 107-3.




congénita, leucemia, linfoma, lesiones malignas generalizadas, tratamiento con agentes alquilantes, antimetabolitos, radiaciones o grandes cantidades de glucocorticoides
E
F
Insuficiencia renal y enfermedad de etapa terminal, pacientes sometidos a hemodiálisis o que reciben concentrados de factores de la coagulación
E
G
Asplenia (incluso por esplenectomía planeada) y deficiencias terminales de componentes del complemento
E, H, I
Infección por VIH
E, J
K
Para todas las personas de este grupo
Actualización de las vacunas de la infancia
Para las personas con indicaciones médicas o exposición
Contraindicadas

Inmunizaciones recomendadas para los adultos con trastornos médicos, Estados Unidos, 2002-2003. *A.* Puede administrarse la vacuna si el embarazo se encuentra en el segundo o el tercer trimestres durante la estación de la influenza. B. Aunque la enfermedad hepática crónica y el alcoholismo no son trastornos indicadores de la vacunación contra la influenza, debe administrarse una dosis anual si el paciente tiene 50 años de edad o más, tiene otras indicaciones para recibir la vacuna o la solicita. C. El asma es un trastorno indicador de la vacunación contra la influenza, pero no contra el neumococo. D. Deben vacunarse todas las personas que experimentan una enfermedad hepática crónica. E. Debe efectuarse revacunación una vez que han pasado cinco años o más desde la vacunación inicial. F. Pueden vacunarse las personas con inmunidad humoral trastornada (pero no celular) [MMWR 1999; 48 (RR-06), 1-5]. G. *Pacientes que experimentan hemólisis:* debe emplearse una formulación especial de la vacuna (40 μg/ml) o dos dosis de 1 ml con 20 μg administradas en un solo sitio. La vacuna debe administrarse con prontitud durante la evolución de la enfermedad renal. Deben valorar cada año los títulos de anticuerpo contra el antígeno de superficie de la hepatitis B; se administran dosis adicionales si los títulos se vuelven menores de 10 mUI/ml. *H.* Administrar también vacuna contra el meningococo. *I.* Deben vacunarse las personas que se van a someter a esplenectomía por lo menos dos semanas antes de la operación. *J.* La vacunación debe efectuarse cuanto antes una vez establecido el diagnóstico, en el momento en que sean máximas las cuentas de células CD4+. *K.* Abstenerse de administrar la vacuna MMR y cualquier otra que contenga también el componente del sarampión a las personas infectadas por el VIH con pruebas de inmunosupresión grave [*MMWR* 1996; 45, 603-606; *MMWR* 1992; 41 (RR-17), 1-19]. (Aprobada por el *Advisory Committee on Immunization Practices y aceptada por el American College of Obstetricians and Gynecologists y la American Academy of Family Physicians.*)

Lactancia

Ni las vacunas vivas ni las inactivadas afectan a la seguridad de la lactancia natural en lo que concierne a la madre y al hijo. Los lactantes alimentados al pecho pueden vacunarse según el calendario normal.

Riesgos laborales

No hay recomendaciones elaboradas sobre las vacunaciones de la mayoría de las personas expuestas a un riesgo laboral. En la actualidad, la Occupational Safety and Health Administration (OSHA) establece la exigencia concreta de vacunar a los profesionales sanitarios contra la hepatitis B en Estados Unidos. También existen contagios de la rubeola en los centros médicos y entre los profesionales sanitarios, en particular en pediatría. Por tanto, los profesionales sanitarios que puedan transmitir la rubeola a las embarazadas deben estar inmunizados contra dicha enfermedad y es conveniente comprobar si poseen ya anticuerpos a fin de

vacunar sólo a los susceptibles. Los profesionales sanitarios también están más expuestos al sarampión y a la varicela que la población general, y quienes mantengan probables contactos con pacientes con estas enfermedades deben estar inmunizados. Los profesionales sanitarios que atienden a pacientes con enfermedades crónicas pueden transmitirles la gripe, por lo que deben vacunarse anualmente.

Infección por el VIH y otros estados de inmunodeficiencia

No se ha comprobado en estudios limitados que las personas infectadas por el VIH estén más expuestas a los efectos desfavorables de las vacunas vivas o inactivadas. Sin embargo, las reacciones inmunitarias de los pacientes inmunodeprimidos probablemente no sean tan efectivas como las de las personas con un sistema inmunitario normal. Las personas con infección conocida por el VIH deben recibir las vacunas recomendadas lo antes posible en el curso de la enfermedad y de la misma forma que las personas sin inmunodeficiencia, antes de que se produzca un deterioro relevante de las funciones inmunitarias (fig. 107-3). Esto incluye el empleo de la vacuna MMR viva atenuada. Cuando está indicada la vacunación contra la poliomielitis, debe administrarse la vacuna de virus vivo de ésta inactivado a los individuos infectados por el VIH que tienen trastornos de las defensas y a sus contactos hogareños. Aunque es prudente, no resulta indispensable efectuar la prueba para identificar la infección por VIH antes de tomar decisiones sobre la inmunización de los sujetos asintomáticos de grupos conocidos de riesgo de infección por este virus.

Las vacunas vivas atenuadas suelen estar contraindicadas en otros pacientes inmunodeprimidos como, por ejemplo, los que tienen síndromes de inmunodeficiencia congénita y los que reciben tratamientos inmunodepresores. La vacunación pasiva con preparados de inmunoglobulinas o con antitoxinas debe considerarse en casos concretos, bien como profilaxis tras la exposición o bien como parte del tratamiento de la infección establecida.

Inmunización tras la exposición

En ciertas infecciones, la inmunización activa o pasiva realizada poco después de la exposición impide o atenúa las manifestaciones de la enfermedad. En el cuadro 107-6 se recogen las pautas aconsejadas para la inmunización tras la exposición. La inmunoglobulina del sarampión administrada en los seis primeros días a partir

de la exposición puede evitar o modificar la infección, y si la vacuna se administra pocos días después de la exposición, puede evitarse la infección sintomática. Aunque las manifestaciones clínicas de la rubeola en las embarazadas se minimizan con la inmunización pasiva tras la exposición, ello no siempre impide la viremia materna, la infección del feto, ni el síndrome de rubeola congénita. Por tanto, se aconseja administrar inmunoglobulina sólo a las mujeres que padecen la rubeola durante el embarazo y que no contemplan la posibilidad de abortar en ningún caso. La inmunización apropiada contra el tétanos cumple una función importante en el tratamiento de las heridas. La necesidad de inmunización activa, pasiva o ambas depende del estado de la herida y de los antecedentes de inmunización del paciente (cuadro 107-7). Rara vez han ocurrido casos de tétanos en personas que han recibido comprobadamente una serie primaria de vacunación con toxoide tetánico. En los pacientes con tétanos puede emplearse inmunoglobulina antitetánica, pero los que sobreviven y no tienen antecedentes de haber sido inmunizados contra el tétanos deben recibir una primera tanda de toxoide, ya que la enfermedad no induce el desarrollo de concentraciones protectoras de antitoxina. Si se administra inmunoglobulina antirrábica más vacuna antirrábica en el período inmediatamente después de la exposición se evitará con mucha eficacia la enfermedad. Igualmente, en las personas que no se han sido vacunadas es probable que el empleo de inmunoglobulina en las dos primeras semanas de exposición a la hepatitis A evite la aparición de la enfermedad. También hay datos que apoyan la eficacia de la inmunoglobulina de hepatitis B humana para prevenir la enfermedad después de sufrir un contagio. No hay ningún preparado concentrado que proteja contra la hepatitis ni A, ni B, pero resulta eficaz la inmunoglobulina sérica humana convencional.

Cuadro 107-6. Inmunización recomendada después de la exposición con preparados de inmunoglobulina en Estados Unidos

Enfermedad	Indicada	Comentarios
Sarampión	Sí	Se recomienda la inmunoglobulina humana ordinaria para los lactantes y los adultos expuestos con inmunosuficiencia normal (pero con una contraindicación para recibir la vacuna contra el sarampión), así como para los pacientes con trastornos de las defensas expuestos al sarampión (independientemente de su estado de inmunización). Los pacientes deben inmunizarse de manera activa tres a seis meses después de haber recibido la inmunoglobulina. Dosis recomendada: 0.25-0.50 ml/kg (40-80 mg de IgG/kg) por vía IM; 80 mg de IgG/kg para los contactos con trastornos de las defensas; como máximo 15 mililitros.
Rubeola	No	Su eficacia no es confiable; por este motivo, se recomienda administrar la inmunoglobulina humana ordinaria sólo a embarazadas negativas a los anticuerpos durante el primer trimestre que han experimentado una exposición comprobada a la rubeola, y no se considerará en estos casos la necesidad de terminar con el embarazo. La dosis recomendada es de 0.55 ml/kg (90 mg de de IgG/kg) por vía intramuscular.
Tétanos	Sí	La inmunoglobulina antitetánica humana (TIG) ha reemplazado a la antitoxina tetánica equina por el riesgo de enfermedad del suero cuando se emplea el de caballo. La dosis recomendada para la profilaxis después de la exposición es de 250-500 U de TIG (10-20 mg de IgG/kg) por vía IM. La dosis recomendada para el tratamiento del tétanos es de 3 000-6 000 U de TIG por vía intramuscular.
Rabia	Sí	Se prefiere la inmunoglobulina antirrábica humana (RIG) sobre el antisuero equino contra esta enfermedad por el riesgo de producir enfermedad del suero. Se recomiendan la RIG o el antisuero para los individuos no inmunizados que han experimentado mordeduras de animales en los que no puede descartarse la rabia, así como tras las exposiciones a animales en los que se ha confirmado la rabia. La dosis recomendada de RIG es de 20 UI/kg (22 mg de IgG/kg). La dosis recomendada de antisuero es de 40 UI/kg. Se administra también la vacuna de la rabia los días 0, 3, 7, 14 y 28.
Hepatitis A	Sí	Se administra inmunoglobulina sérica ordinaria a una sola dosis de 0.02-0.04 ml/kg, o en caso de exposición continua a una de hasta 0.06 ml/kg cada cinco meses. No se ha estudiado el tratamiento con inmunoglobulina contra la hepatitis A después de la exposición.

Cuadro 107-7. Tratamiento antitetánico de las heridas

	Heridas menores limpias		Todas las otras heridas	
Antecedentes de vacunación	**Td**	**TIG**	**Td**	**TIG**
No se conocen, o menos de tres dosis	Sí	No	Sí	Sí
Tres dosis	No[a]	No	No[b]	No

[a] Sí, si han pasado más de 10 años después de la última dosis.

[b] Sí, si han pasado más de cinco años después de la última dosis.

Administración simultánea de vacunas múltiples

No existen contraindicaciones para la administración simultánea de varias vacunas. El empleo de combinaciones de vacunas puede reducir en potencia de nueve a tres el número requerido de inyecciones durante los seis primeros meses de la vida del niño, y de 21 a 13 durante los dos primeros años. La administración simultánea de las vacunas de microorganismos vivos e inactivados de mayor uso no ha dado por resultado trastornos de las reacciones de anticuerpo ni aumento de las tasas de reacciones adversas. Más aún, este criterio incrementa la probabilidad de que el niño quede totalmente inmunizado en última instancia. La administración simultánea es de utilidad en cualquier grupo de edad cuando existe el potencial de exposición a múltiples enfermedades infecciosas durante viajes por países en los que éstas son endémicas. No deben emplearse en combinación las vacunas DTaP y Hib para la inmunización primaria de los lactantes porque el resultado es una reacción subóptima y embotada a la vacuna contra Hib; sin embargo, esta combinación puede emplearse para las inmunizaciones de refuerzo. Cuando no se administran vacunas de virus vivos de manera conjunta el mismo día, deberán dejarse transcurrir 30 días por lo menos para la siguiente vacunación.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16091572]

Las dosis altas de inmunoglobulinas pueden inhibir la eficacia de las vacunas del sarampión y la rubeola, por lo que se aconseja esperar unos tres meses, al menos, entre la administración de la inmunoglobulina y la vacuna triple vírica o sus componentes. La vacunación tras el parto de las mujeres susceptibles a la rubeola no

debe demorarse por haberse administrado inmunoglobulina anti Rho(D) ni cualquier otro producto sanguíneo en el último trimestre o en el parto. Si es preciso administrar un preparado de inmunoglobulina después de la vacunación, debe posponerse en lo posible, por lo menos 14 días, para dar tiempo a que se replique el virus de la vacuna y se establezca la inmunidad. En general, hay pocas interacciones entre la inmunoglobulina y las vacunas inactivadas, y la profilaxis pasiva tras la exposición puede hacerse conjuntamente con la vacuna HepB o el toxoide tetánico, con lo que se obtiene una protección inmediata y duradera.

Viajes

(véase también cap. 108) Las Normas Sanitarias Internacionales (*International Sanitary Regulations*) permiten que los países impongan la exigencia de la vacunación contra el cólera y la fiebre amarilla como condición para entrar en ellos, aunque la vacuna contra el cólera inactivada por vía parenteral existente no sea un remedio eficaz de salud pública. Los viajeros deben estar informados acerca de la existencia de tales vacunas para entrar en algún país de su itinerario, a fin de no tener que regresar o, lo que quizá sea peor, ser vacunados en el acto. Los lactantes, los niños y los adultos deben poner al día sus vacunaciones sistemáticas antes del viaje, prestando especial atención a las vacunas del sarampión, la polio y la DTP/DTTaP o la Td. Para las personas que viajan a determinados lugares puede ser recomendable el uso de la vacuna frente a la hepatitis A o la gammaglobulina humana. Debe considerarse la conveniencia de vacunaciones especiales (cuadro 107-5) como las de rabia, polisacáridos meningocócicos, fiebre tifoidea, encefalitis japonesa B y peste, en aquellas personas que prevén alejarse de las rutas habituales para turistas o pasar mucho tiempo en zonas rurales de regiones donde estas enfermedades son endémicas. En la mayor parte de las ciudades de Estados Unidos hay una o más clínicas de viajes que mantienen un control epidemiológico actualizado y pueden proporcionar las vacunas adecuadas. Los CDC tienen además una página web para los viajeros (http://www.cdc.gov/travel).

Entrega de las vacunas

Durante los últimos 25 años se han logrado adelantos considerables para garantizar que todos los niños de Estados Unidos se encuentren totalmente inmunizados en el momento de ingresar en la escuela. Los 50 estados del país requieren en la actualidad la inmunización para el ingreso escolar, y en la mayor parte cuentan con

leyes sobre la asistencia a los centros de educación preescolar y a los centros de asistencia diurna (guarderías).

A pesar del impacto impresionante que tienen las inmunizaciones y otros adelantos de la asistencia de la salud que se ofrecen a la población estadounidense sobre la incidencia de las enfermedades prevenibles mediante vacunación (cuadro 107-1) muchos niños no quedan inmunizados por completo, tanto en las comunidades pobres (por la escasez o falta de servicios de salud) como en las de clase acomodada (en las que la preocupación de los padres sobre los posibles efectos adversos potenciales puede sobrepasar a la que existe por las enfermedades que en la actualidad son infrecuentes). La falta de vacunación de los niños preescolares fue en gran medida la causa de la reaparición del sarampión en Estados Unidos entre 1989 y 1991, con más de 55 000 casos y más de 130 defunciones relacionadas con esta enfermedad. Han ocurrido brotes de tos ferina, parotiditis y síndrome de rubeola congénita en todos los casos en que son bajas las tasas de inmunización entre niños preescolares. Aunque sarampión (36 casos en 2002) y rubeola (14 casos en 2002) han tenido cifras históricas bajas, persiste el riesgo de las infecciones importadas y su diseminación hacia las personas susceptibles.

Facilidades para la inmunización

En el sistema de asistencia sanitaria hay cuatro obstáculos principales para lograr la vacunación de un lactante o un niño: 1) poco conocimiento y falta de demanda de vacunaciones por la población, 2) dificultades de acceso a los servicios de vacunación, 3) dejar pasar las oportunidades de vacunarse, y 4) insuficiencia de recursos para los programas de prevención y salud pública. Estos problemas constituyen una preocupación pública actual y son prioritarios en la política sanitaria nacional de Estados Unidos. A nivel nacional, las campañas educativas intentan mejorar el conocimiento de los padres sobre el valor de las vacunaciones y estimular a los profesionales sanitarios para que aprovechen todas las oportunidades posibles para vacunar a los niños a su cuidado. A escala estatal y local, los grupos comunitarios y profesionales, los religiosos y los grupos sociales, los colegios y los medios de comunicación han trabajado juntos en redes de tipo comunitario. La omisión de las vacunaciones se debe principalmente a que los criterios y los prestadores de asistencia de la salud no siempre funcionan a niveles óptimos para la entrega y la administración de las vacunas. El programa AFIX *(Assesment of coverage, Feedback of diagnostic information, Incentives of recognition and eXchange*

of information among providers) es un esfuerzo de los CDC para cambiar la actitud del personal de asistencia de la salud que carece de apreciación sobre las tasas bajas de inmunización en sus ejercicios a otra de percepción, preocupación y conocimientos. Los CDC han desarrollado también dos criterios para valorar las inmunizaciones: se han denominado CASA (Clinic Assessment Software Application) y LQA (Lot Quality Assessment). El sistema CASA requiere revisión de hasta 200 fichas de inmunización para saber si la anotación y la conservación de un registro son adecuadas, si los niños inician sus series de vacunaciones de manera oportuna, si los pacientes abandonan el sistema y los motivos que tuvieron para hacerlo, si se emplea el procedimiento recordatorio con eficacia, y si las vacunas se administran de manera simultánea. El sistema LQA requiere la revisión de nada más 30 fichas de inmunización y no ofrece una tasa precisa de las vacunas ni un diagnóstico del problema. Se ha establecido una semana de inmunización cada mes de abril para concentrar la atención en las necesidades de vacunas de lactantes y niños. Se han puesto también en práctica horarios ampliados en las clínicas de inmunización y manejo computadorizado de estos servicios para mejorar la calidad y la cantidad de éstos. Los requisitos de vacunación para el ingreso a la escuela establecidos con carácter obligatorio por el gobierno han sido también de utilidad para aumentar el nivel de inmunidad de la población.

Aunque se han inmunizado con buenos resultados grupos especiales objetivos de vacunación (p. ej., estudiantes universitarios, personal militar y trabajadores de salud), se han producido adelantos sólo modestos hacia las finalidades de inmunización de los ancianos en Estados Unidos. Mueren hasta 60 000 adultos cada año por enfermedades que pueden prevenirse mediante inmunización y en los cuales no se utilizan de manera óptima las vacunas eficaces con que se cuenta. Más de 30% de las personas mayores de 65 años no reciben anualmente la vacuna contra la influenza, e incluso menos de ellas han recibido la vacuna neumocócica. Los prestadores de asistencia de la salud pierden más a menudo las oportunidades de vacunación de los adultos que en los casos de los lactantes y los niños. Entre 60 y 90% de los adultos hospitalizados por enfermedad respiratoria relacionada con la influenza o que mueren por ella han recibido asistencia médica durante el año anterior, y podrían haberse inmunizado con toda oportunidad. Los reembolsos de Medicare por hospitalizaciones excesivas durante las epidemias de influenza varían entre 750 y 1 000 millones de dólares estadounidenses. Se necesitan esfuerzos adicionales para garantizar que los adultos reciban también las vacunas Td y de hepatitis B.

Un caso especial en la vacunación de los adultos consiste en la administración de determinadas vacunas a las embarazadas para favorecer la inmunización pasiva en sus hijos (p. ej., toxoide del tétanos). En la mayor parte de los casos los beneficios redundan también en la propia madre. Para que la transferencia transplacentaria de los anticuerpos al feto sea suficiente hay que inmunizar a la madre por lo menos seis semanas antes del parto.

Las crisis recientes de escasez de vacunas infantiles en Estados Unidos han hecho que las autoridades federales recomienden que se difieran algunas vacunaciones y han obligado a los gobiernos estatales a reducir los requisitos de vacunación obligatoria. Los esfuerzos para resolver los problemas de abastecimiento y demanda han originado la instauración de planes para incrementar las reservas nacionales de vacunas.

Manejo de las vacunas

Las vacunas deben manejarse y almacenarse con cuidado. Es necesario conservarlas a una temperatura que varíe entre 2 y 8°C y, con excepción de la vacuna contra la varicela, no deben congelarse. Esta última vacuna debe conservarse congelada a −15°C. La vacuna contra el sarampión debe protegerse de la luz, que inactiva al virus.

Normas para la práctica de las vacunaciones

Se han establecido normas nacionales de vacunación para adultos y niños con objeto de definir principios y prácticas comunes en las clínicas de salud pública y en las consultas privadas de los médicos (cuadro 107-8). Estas normas insisten en la necesidad de distinguir entre contraindicaciones válidas y cuadros que suelen considerarse como tales pero que, de hecho, no lo son (http://www.cdc.gov/nip/recs/contraindications.pdf). Entre las contraindicaciones válidas aplicables a todas las vacunas se encuentran un antecedente de anafilaxis o de otras reacciones alérgicas graves a una vacuna o a alguno de sus componentes y la presencia de una enfermedad grave o moderada, con o sin fiebre. Los lactantes que padecen una encefalopatía en las 72 h siguientes a la administración de una dosis de DTP o de DTaP no deben recibir las dosis siguientes; los que presentan una "precaución" no deben recibir normalmente las demás dosis. Debido al riesgo teórico para el feto, las embarazadas no deben recibir las vacunas triple vírica o de la varicela. La diarrea; las enfermedades respiratorias leves, con o sin fiebre; las reacciones locales leves o moderadas a una dosis previa de vacuna; el uso reciente o simultáneo de agentes antimicrobianos; la desnutrición leve o moderada; o la fase

de convalecencia de una enfermedad aguda no son contraindicaciones válidas para la vacunación sistemática. El hecho de no vacunar a los niños debido a estas situaciones se considera cada vez más como una pérdida de oportunidades de vacunación.

Cuadro 107-8. Normas para la práctica de la inmunización

En niños
1. El acceso a los servicios de vacunación es fácil.
2. No hay obstáculos ni requisitos previos superfluos para recibir las vacunas.
3. Los servicios de vacunación son gratuitos o se paga una cuota ínfima.
4. Los profesionales se valen de todos los actos médicos para detectar selectivamente y vacunar a los niños cuando está indicado hacerlo.
5. En términos generales, los profesionales informan a los padres y a los tutores sobre las vacunaciones.
6. Los profesionales preguntan a los padres o tutores acerca de las contraindicaciones antes de vacunar a un niño, y les informan de los riesgos y beneficios concretos de las vacunaciones que va a recibir el niño.
7. Los profesionales se atienen sólo a las contraindicaciones verdaderas.
8. Los profesionales administran simultáneamente todas las dosisde vacunas que se pueden dar a un niño cada vez que va a la consulta.
9. Los profesionales emplean métodos de registro exactos y completos.
10. Los profesionales programan las citas de las vacunaciones para quecoincidan en la misma fecha con otros servicios sanitarios.
11. Los profesionales informan sobre las incidencias desfavorables que se producen tras la vacunación de un modo completo, rápido y exacto.
12. Los profesionales funcionan como un sistema de seguimiento.
13. Los profesionales utilizan las técnicas adecuadas del tratamiento con las vacunas.
14. Los profesionales realizan auditorías semestrales para estudiar los niveles de cobertura de la inmunización y para revisar los registros de la vacunación en la población de pacientes que atienden.

15. Los profesionales mantienen actualizados y fácilmente accesibles los protocolos médicos en todas las localidades donde se administran las vacunas.
16. Los profesionales trabajan con técnicas dirigidas hacia el paciente y basadas en la población.
17. Las vacunas las administran personas adecuadamente instruidas.
18. Los profesionales reciben instrucciones y capacitación continuadas acerca de las recomendaciones de la vacunación.
En adultos
1. Estimular el empleo apropiado de las vacunas mediante campañas de información realizadas para los profesionales sanitarios, los estudiantes, los empresarios y el público, sobre las ventajas de las vacunaciones.
2. Los profesionales están completamente inmunizados para protegerse a sí mismos y evitar el contagio a los pacientes.
3. Los profesionales averiguan sistemáticamente el estado de inmunización de sus pacientes adultos, ofrecen vacunas a aquellos en que está indicado, y llevan un registro completo de las vacunaciones realizadas.
4. Los profesionales detectan a los pacientes muy expuestos y que necesitan vacuna antigripal y disponen de un sistema para recordarles que deben vacunarse anualmente.
5. Los profesionales y las instituciones detectan a los pacientes adultos de alto riesgo en los hospitales y otros centros de tratamiento y se ocupan de que se les administre la vacuna adecuada antes del alta o que dicha necesidad figure en el informe de alta.
6. Las oficinas de autorización/credenciales se ocupan de que los centros sanitarios elaboren programas de inmunización completa del personal de plantilla, los estudiantes, los asistentes voluntarios y los pacientes ingresados y ambulatorios.
7. Los estados establecen los registros de inmunización previa a la entrada en universidades y otros centros de enseñanza superior.
8. Las instituciones que se ocupan de la formación de los profesionales sanitarios, que prestan asistencia sanitaria o que proporcionan servicios de laboratorio u otros servicios médicos complementarios de apoyo deben encargarse de vacunar a las personas expuestas a adquirir o transmitir enfermedades prevenibles con vacunas.
9. Los programas de la beneficencia médica, de los aseguradores y de la sanidad gubernamental corren con los gastos de los servicios de vacunación de los adultos.

10. Hay que crear un registro de vacunaciones institucional y del personal habitual con el fin de verificar el estado de inmunización de los pacientes y del personal de plantilla.

National vaccine injury compensation program

La aplicación de las vacunas obligatorias beneficia al conjunto de la sociedad, al disminuir la morbilidad y el coste de la asistencia de las enfermedades prevenibles y reducir la mortalidad infantil. Por ello, en Estados Unidos, la sociedad ha asumido la obligación de atender a quienes resultan dañados por una vacuna de uso obligatorio. La NCVIA de 1986 (modificada en 1995 y 2002) es el instrumento que pueden utilizar las personas perjudicadas para obtener una asistencia correcta y para lograr programas de protección a escala federal, estatal y local, profesionales para la inmunización privada y fabricantes de vacunas. La ley se elaboró para llevar a cabo dos políticas públicas esenciales: 1) compensar correcta y rápidamente a las familias de los niños fallecidos o dañados por una vacunación sistemática obligatoria, y 2) reducir la repercusión desfavorable del sistema de agravio sobre el suministro de la vacuna, su coste, y su innovación y mejora. El éxito de las campañas de vacunación en Estados Unidos depende de la viabilidad permanente del National Vaccine Injury Compensation Program.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical
Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana
a silverchair information system
The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Control de las enfermedades prevenibles con la vacunación

Una tarea constante a cargo de la salud pública es mantener la inmunidad individual y de masa. La labor no finaliza cuando la población está completamente vacunada, sino que es obligado inmunizar a las generaciones siguientes mientras persista la amenaza de la reintroducción de la enfermedad desde algún otro lugar del mundo. Resulta esencial efectuar encuestas constantes e informar de los casos de una enfermedad a los departamentos de sanidad local y estatal para estar siempre alerta ante la posibilidad de que aparezcan brotes de enfermedades prevenibles con la vacunación. Casi todas esas enfermedades prevenibles son de declaración obligatoria en la actualidad y los datos de cada caso registrado se envían al CDC. Con ellos se pueden detectar los brotes y otras eventualidades poco frecuentes a fin de investigar y estudiar las pautas, las prácticas y las estrategias de prevención y control.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

La investigación sobre las vacunas y la inmunización

La posibilidad de erradicar determinadas enfermedades y de construir unos programas de inmunización soportables que lleguen a todos los niños no se ha cumplido con las vacunas y la tecnología actual. Se necesitan nuevas vacunas o nuevas formulaciones que no sólo mejoren las reacciones protectoras sino que además simplifiquen el calendario vacunal. Lo ideal sería obtener vacunas que se pudiesen administrar por vía oral, a una edad temprana, que confieran una protección duradera frente a múltiples infecciones, que se pudiese administrar en una o unas pocas dosis, y que fueran menos reactivas y más termoestables que las vacunas actuales. Las enfermedades para las que no se han logrado vacunas seguras y eficaces plantean los desafíos inmunitarios más difíciles de resolver, y son las que marcan las fronteras limitantes del desarrollo de las vacunas. Alcanzar estas ambiciosas metas puede requerir decenios. Sin embargo, se están logrando en la actualidad adelantos en la combinación de las vacunas existentes para facilitar la inmunización completa, y se están valorando prototipos de nuevas vacunas en estudios clínicos preliminares. Los resultados serán aplicables a los programas de inmunización tanto en países desarrollados como en los que se encuentran en desarrollo.

Reaparición de las enfermedades controladas y aparición de nuevas enfermedades

La aparición de nuevos agentes patógenos se ve propiciada por el potencial genético de los microorganismos de evolucionar e intercambiar material genético, así como por los cambios rápidos de los aspectos demográficos y la conducta del ser humano y de la ecología global que produce nichos y hospedadores nuevos o más favorables. Una prueba de la necesidad de proseguir en la investigación de las vacunas está en la aparición de nuevas enfermedades infecciosas, como la infección por VIH, la borreliosis de Lyme, el síndrome pulmonar por hantavirus, la hepatitis C y, más recientemente, el síndrome respiratorio agudo grave (*severe acute respiratory syndrome,* SARS) causado por un coronavirus, el brote epidémico repentino de cólera por un serotipo del microorganismo que no se conocía (O139 Bengal) y el aumento de la incidencia global y de la resistencia a los antibióticos de enfermedades con las que los profesionales de la medicina están familiarizados y que consideraban bajo control (p. ej., tuberculosis y paludismo). Además, algunas enfermedades frecuentes de las que no se conocían los factores causales, como la enfermedad ulcerosa péptica y los cánceres cervicouterino y nasofaríngeo, se han relacionado en la actualidad desde el punto de vista epidemiológico con agentes infecciosos específicos y, de este modo, son por

definición trastornos que pueden prevenirse mediante vacunación.

Nuevos criterios de vacunación

La primera generación de vacunas estaba constituida por bacterias enteras muertas, productos microbianos parcialmente purificados que inducían la formación de anticuerpos protectores (p. ej., toxoides del tétanos y de la difteria) o microorganismos atenuados vivos. La elaboración de la segunda generación de vacunas aprovechó la genética molecular y la química de las proteínas: se han aislado y manipulado proteínas purificadas o subunidades proteínicas de microorganismos y se han generado y sometido a manipulaciones de ingeniería genética y atenuado microorganismos nativos vivos, y se han clonado, del mismo modo, antígenos expresados por microorganismos vectores indemnes. Ha sido un adelanto conceptual la producción de vegetales transgénicos comestibles (p. ej., patatas, plátanos) que expresan antígenos de las vacunas que son protectores (como resultado de inserción de genes microbianos de importancia) y que, cuando se ingieren, inducen reacciones inmunitarias mucosas y sistémicas a los desafíos inmunitarios homólogos. Aunque el empleo práctico de esta técnica espera un refinamiento ulterior, se ha comprobado el concepto de que puede inducirse inmunidad protectora de esta manera tanto en animales como en seres humanos. Son ventajas indudables de lo anterior la facilidad de producción, la estabilidad, la facilidad de administración sin necesidad de equipo y un bajo coste.

Otro gran avance se refiere al desarrollo de una tercera generación de vacunas, en cuya preparación se emplean ácidos nucleicos (DNA o RNA) para inducir inmunidad. El principio es simple y ofrece muchas ventajas (cuadro 107-9). En primer lugar, se ensambla un plásmido de DNA que contiene la secuencia génica para el fragmento de la proteína inmunógena o el fragmento de interés, y se pone bajo el control de un promotor poderoso y de una secuencia de terminación de la transcripción adecuada. Una sola inmunización con el plásmido por diversas vías posibles da por resultado captación del DNA por las células, en las que se expresa y procesa normalmente el gen. El producto proteínico resultante del DNA de la vacuna induce una reacción inmunitaria. Debe ser posible manipular el DNA obtenido, su modo de administración o la coadministración de genes de citocina para impulsar una reacción de células T_H1, T_H2 o citotóxicas que vuelva óptima la reacción inmunitaria protectora. Hace poco se empezó a utilizar una técnica denominada *refuerzo de cebadura* para convertir las reacciones de anticuerpo en reacciones mediadas por células. En el refuerzo de cebadura, la administración de una dosis para cebar la reacción, con mayor frecuencia DNA desnudo el cual codifica el antígeno de interés, va seguida tras un intervalo óptimo por inserción del mismo DNA en un vector viral (p. ej., el vector del virus de la vacuna modificado [*modified vaccinia virus vector*, MVA]). Las vacunas de DNA pueden tener utilidad particular para la inducción de inmunidad tumoral, para el tratamiento de las alergias al suprimir la producción de IgE y para la geneterapia. Como el RNA es menos estable y no persiste o se integra en el cromosoma, ni da por resultado mutagénesis insercional, el valor de las vacunas de RNA residiría en disminuir las preocupaciones sobre los sucesos adversos relacionados con los efectos de la integración del DNA en el cromosoma (cuadro 107-9). Estos atributos del RNA representan, paradójicamente, los

obstáculos que deben vencerse para producir vacunas de este último ácido nucleico que sean estables, baratas y eficaces.

Cuadro 107-9. Ventajas y desventajas de las vacunas de DNA

Ventajas	Desventajas
Seguras; no pueden producir infección; estables y termorresistentes	Riesgo potencial de integración de los genes virales del vector
No hay necesidad de expresar o purificar los antígenos *in vitro*; no hay necesidad de coadyuvantes; se pueden someter a ingeniería genética	Promoción del tumor a causa de integración cerca de protooncogenes o genes supresores tumorales
El procesamiento normal del producto génico es similar estrechamente a la configuración nativa	Posible inducción de tolerancia o autoinmunidad por persistencia de la vacuna
Persistencia durante períodos prolongados; inducción de reacción inmunitaria duradera	Posible influencia de promotores poderosos sobre la expresión génica del hospedador, con consecuencias adversas
Inducción de inmunidad tanto humoral como mediada por células, incluso células T citotóxicas	
Probablemente seguras en embarazadas, pacientes con trastornos de las defensas y lactantes (en este último caso en presencia de anticuerpo materno)	

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Consideraciones internacionales

Desde el establecimiento del Expanded Programme of Immunization (EPI) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1981 y la participación de UNICEF en la puesta en práctica del programa, se ha incrementado la magnitud de la cobertura con las vacunas básicas recomendadas para los niños (bacilo de Calmette-Guérin, poliomielitis, DTP/DTaP y sarampión) desde 5 a casi 80% a escala mundial, aunque esta cobertura no se traduce, necesariamente, en inmunidad protectora. Cada año se previenen por lo menos 2.7 millones de defunciones a causa de sarampión, tétanos neonatal y tos ferina, y cerca de 200 000 casos de parálisis poliomielítica. A pesar de los buenos resultados de este programa, siguen preponderando en el mundo en desarrollo muchas enfermedades que son prevenibles mediante la vacunación. El sarampión, por ejemplo, sigue matando a cerca de 800 000 niños cada año, y siguen ocurriendo difteria, tos ferina, poliomielitis y tétanos neonatal en proporciones inaceptablemente altas. Se estima que 20 a 35% de las defunciones de niños menores de cinco años se relacionan todavía con enfermedades prevenibles mediante vacunación.

Además de los antígenos que se incluyen en el EPI para empleo sistemático en el mundo en desarrollo, otros (de hepatitis B, Hib, encefalitis japonesa B, fiebre amarilla, meningococo, parotiditis y rubeola) se emplean de manera regional, según las características epidemiológicas de las enfermedades y de los recursos disponibles. La justificación de la introducción de la vacuna HepB en África y Asia se basó en prevenir el desarrollo ulterior de carcinoma hepatocelular, que guarda estrecha relación con la persistencia del HBV desde la infancia temprana. El aprovisionamiento de vacunas para las campañas masivas durante los días nacionales de inmunización, superando incluso a las guerras civiles y conflictos por insurgencia, ha dado por resultado interrupción de la transmisión de la poliomielitis y eliminación virtual del sarampión clínico en el hemisferio occidental. Las campañas de vacunación periódica complementan los servicios sistemáticos de vacunación durante la lactancia y la infancia bajo la rúbrica "recupera, vigila y conserva". A pesar de estos logros, persiste la preocupación sobre las estrategias de largo plazo insuficientes para garantizar la continuidad, el impacto de las campañas de vacunación sobre el aprovisionamiento de los servicios sistemáticos y las prácticas inseguras de inyección.

Como las enfermedades infecciosas no reconocen fronteras geográficas ni políticas, las enfermedades no controladas en cualquier parte del mundo plantean una amenaza para Estados Unidos, incluso sin la amenaza del bioterrorismo (cap. 205). Aunque la esperanza de erradicar los

microorganismos infecciosos e interrumpir por completo la inmunización ha dejado de parecer realista, las vacunas ofrecen la oportunidad de controlar con eficacia e, incluso, eliminar algunas enfermedades mediante inmunidad individual y gregaria. Las vacunas representan también la mayor esperanza que puede tener la sociedad para detener la pandemia de infección por el VIH en todo el mundo y controlar de manera eficiente al paludismo y la tuberculosis. Diversos aspectos como costes, responsabilidad, riesgos y ganancias económicas limitan el interés de la industria farmacéutica por el desarrollo de vacunas (p. ej., contra el paludismo) que se emplearían de manera primordial en los países pobres en desarrollo. El reconocimiento global del poderoso efecto que tienen las vacunas sobre la reducción de la carga de las enfermedades ha originado la creación de la Global Alliance for Vaccines and Immunization, que coordina a los participantes en la investigación pública y el desarrollo de las vacunas patrocinado de manera privada. La OMS, la UNICEF y otras organizaciones (como International AIDS Vaccine Initiative, Rotary International, Bill and Melinda Gates Foundation y Rockefeller Foundation) han sido de gran ayuda para hacer avanzar el proceso con nuevas estrategias, inversiones y desarrollo y ejecución o con nuevos fondos para la investigación básica. Las naciones industrializadas ricas están considerando nuevas colaboraciones internacionales para atraer el interés creciente del sector privado, por ejemplo, esquemas de compras por adelantado en los que se garantice la adquisición de vacunas eficaces que aseguraría las ganancias económicas que ha ofrecido el mercado a la industria de los países ricos. Aún falta comprobar la eficacia de estos criterios, pero ofrecen satisfacer las grandes esperanzas de las poblaciones en riesgo de todo el mundo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Fuentes de información sobre las vacunaciones

- Prospectos oficiales en los envases de las vacunas y de la Vaccine Administration Statements, Centers for Disease Control and Prevention.
- Informe del Committee on Infectious Diseases of the American Academy of Pediatrics ("Red Book").
- Recomendaciones del Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention.
- Guía de Vacunación de Adultos, American College of Physicians.
- Health Information for International Travel (publicación anual) y Advisory Memoranda on Travel (publicación periódica), Centers for Disease Control and Prevention.
- Control of Communicable Diseases in Man, American Public Health Association.
- Technical Bulletin of the College of Obstetrics and Gynecology.
- National Network for Immunization Information, Infectious Diseases Society of America/Pediatric Infectious Diseases Society/American Academy of Pediatrics/American Nurses Association.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Avery RK: Immunizations in adult immunocompromised patients: Which to use and which to avoid. Cleve Clin J Med 68:337, 2001 [PMID: 11326813]

Avigan D et al: Vaccination against infectious disease following hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 7:171, 2001 [PMID: 11302551]

Bellanti JA et al: Alternative routes of immunization for prevention of infectious diseases: A new paradigm for the 21st century. Allergy Asthma Proc 22:173, 2001 [PMID: 11424879]

Berzofsky JA et al: Strategies for designing and optimizing new generation vaccines. Nat Rev Immunol 1:209, 2001 [PMID: 11905830]

Centers for Disease Control and Prevention: Recommended childhood and adolescent immunization schedule. United States, 2003. MMWR 52:1, 2003

Davies P et al: Antivaccination activists on the World Wide Web. Arch Dis Child 87:22, 2002 [PMID: 12089115]

Davis RL, Bohlke K: Measles vaccination and inflammatory bowel disease: Controversy laid to rest? Drug Saf 24:939, 2001 [PMID: 11735650]

Davis SS: Nasal vaccines. Adv Drug Deliv Rev 51:21, 2001 [PMID: 11516777]

DeStefano F, Chen RT: Autism and measles-mumps-rubella vaccination: Controversy laid to rest? CNS Drugs 15:831, 2001 [PMID: 11700148]

Decker MD: Principles of pediatric combination vaccines and practical issues related to use in clinical practice. Pediatr Infect Dis J 20(11 Suppl):S10, 2001

Dennehy PH: Active immunization in the United States: Developments over the past decade. Clin Microbiol Rev 14:872, 2001 [PMID: 11585789]

DiFabio JL, DeQuadros C: Considerations for combination vaccine development and use in the developing world. Clin Infect Dis 33(Suppl 4):S340, 2001

Gurunathan S et al: DNA vaccines: Immunology, application, and optimization. Annu Rev Immunol 18:927, 2000 [PMID: 10837079]

Henderson DA: The siren song of eradication. J R Coll Physicians Lond 32:580, 1998 [PMID: 9881317]

Hilleman MR: Vaccines in historic evolution and perspective: A narrative of vaccine discoveries. Vaccine 18:1436, 2000 [PMID: 10618541]

Hinman A: Eradication of vaccine-preventable diseases. Annu Rev Public Health 20:211, 1999 [PMID: 10352857]

Institute of Medicine: *Immunization Safety Reviews*: *Measles-Mumps-Rubella Vaccine and Autism*. Washington, DC, National Academy Press, 2001

John TJ, Samuel R: Herd immunity and herd effect: New insights and definitions. Eur J Epidemiol 16:601, 2000 [PMID: 11078115]

Keller MA, Stiehm ER: Passive immunity in prevention and treatment of infectious diseases. Microbiol Rev 13:602, 2000 [PMID: 11023960]

Klugman KP: Efficacy of pneumococcal conjugate vaccines and their effect on carriage and antimicrobial resistance. Lancet Infect Dis 1:85, 2001 [PMID: 11871480]

Lengsfeld CS et al: Encapsulating DNA within biodegradable polymeric microparticles. Curr Pharm Biotechnol 3:227, 2002 [PMID: 12164479]

Mahoney RT, Maynard JE: The introduction of new vaccines into developing countries. Vaccine 17:646, 1999 [PMID: 10067669]

Mahoney RT et al: The introduction of new vaccines into developing countries II. Vaccine financing. Vaccine 18:2625, 2000 [PMID: 10781848]

Marshall GS, Gellin BG: Challenges to vaccine safety. Prim Care 28:853, 2001 [PMID: 11739033]

Mason HS et al: Edible plant vaccines: Applications for prophylactic and therapeutic molecular medicine. Trends Mol Med 8:324, 2002 [PMID: 12114111]

McShane H: Prime-boost immunization strategies for infectious diseases. Curr Opin Mol Ther 4:23, 2002 [PMID: 11883691]

Melgaard B: Immunization in the 21st century—the way forward. Acta Trop 80:119, 2001 [PMID: 11600089]

Minor PD: Eradication and cessation of programmes. Br Med Bull 62:213, 2002 [PMID: 12176862]

Montesano R: Hepatitis B immunization and hepatocellular carcinoma: The Gambia Hepatitis Intervention Study. J Med Virol 67:444, 2002 [PMID: 12116042]

Munoz FM, Englund JA: Vaccines in pregnancy. Infect Dis Clin North Am 15:253, 2001 [PMID: 11301819]

Offit PA et al: Addressing parents' concerns: Do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? Pediatrics 110:648, 2002

Peter G, Gardner P: Standards for immunization practice for vaccines in children and adults. Infect Dis Clin North Am 15:9, 2001 [PMID: 11301825]

Poland GA, Jacobson RM: Understanding those who do not understand: A brief review of the anti-vaccine movement. Vaccine 19:2440, 2001 [PMID: 11257375]

Reyes-Sandoval A, Ertl HC: DNA vaccines. Curr Mol Med 1:217, 2001 [PMID: 11899073]

Simonsen L et al: Effect of rotavirus vaccination programme on trends in admission of infants to hospital for intussusception. Lancet 358:1224, 2002

Spellberg B, Edwards JE Jr: Type 1/type 2 immunity in infectious diseases. Clin Infect Dis 32:76, 2001 [PMID: 11118387]

Task Force on Community Preventive Services: Recommendations regarding interventions to improve vaccination coverage in children, adolescents, and adults. Am J Prev Med 18(1 Suppl):92, 2000

Websites of Interest: http://www.cdc.gov/nip; http://www.idsociety.org/vaccine/resources; http://www.immunizationinfo.org; http://www.genweb.com/Dnavax/dnavax

Wilson ME: Travel-related vaccines. Infect Dis Clin North Am 15:231, 2001 [PMID: 11301818]

Zimmerman RK, Ball JA: Adult vaccinations. Prim Care 28:763, 2001 [PMID: 11739029]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

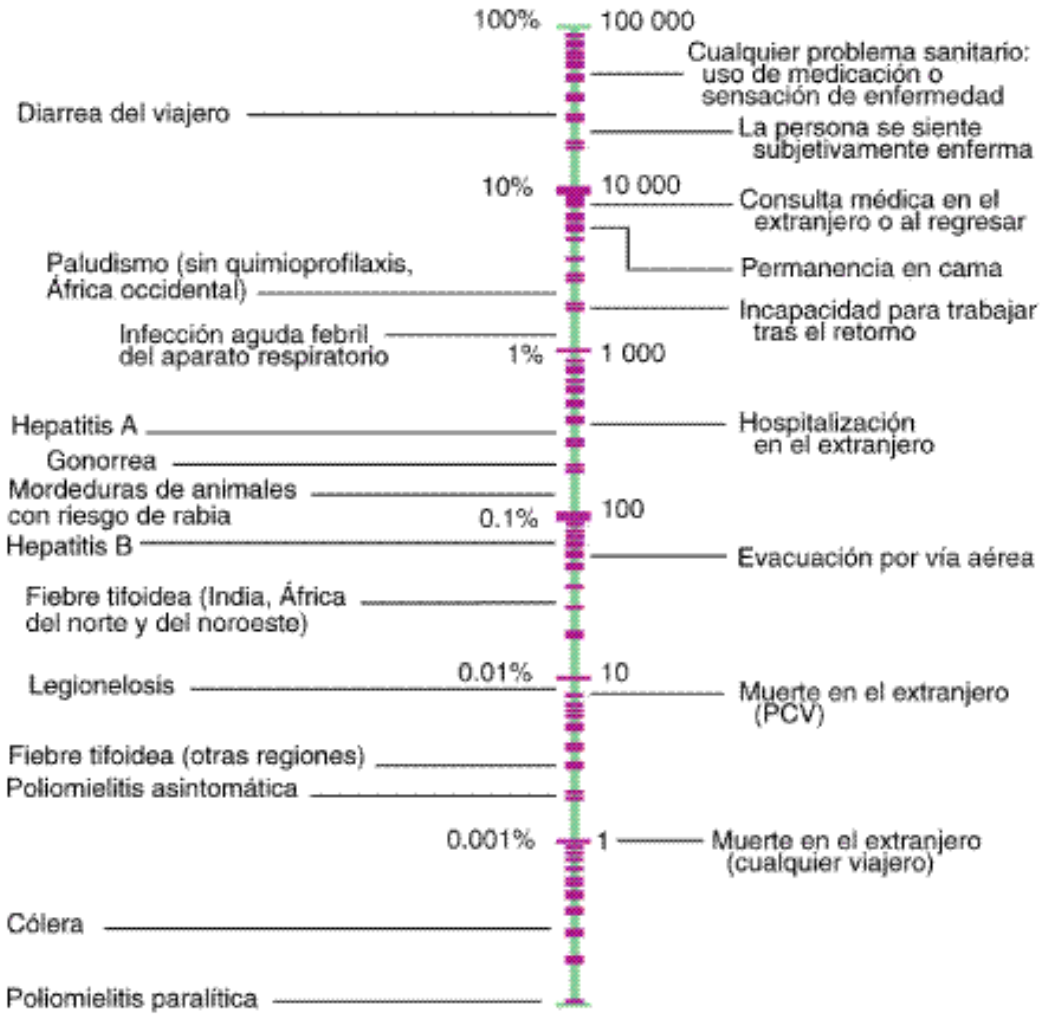
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Recomendaciones sanitarias para viajes internacionales: introducción

Según la Organización Mundial de Turismo, el número de llegadas de turistas internacionales en 2001 sumó 693 millones, la cifra más alta nunca antes registrada. No sólo viajan hoy más personas, sino que los viajeros buscan ahora destinos más exóticos y remotos. En 1999 más de 75 millones de personas se trasladaron desde países industralizados hacia países en desarrollo; esta cifra representa un aumento de 50% respecto de la registrada en 1993. Los estudios demuestran que entre 50 y 75% de las personas que efectúan viajes de corta duración a regiones tropicales o subtropicales comunica alguna alteración de la salud. La mayor parte de estos problemas de salud son leves, de manera que sólo un 5% necesita atención médica y menos de 1% precisa hospitalización. Aunque los agentes infecciosos contribuyen de manera sustancial a la morbilidad de los viajeros, estos patógenos sólo justifican alrededor de 1% de las muertes en esta población. Las enfermedades cardiovasculares y las lesiones accidentales son las causas de muerte más frecuentes entre los estadounidenses que viajan, y representan 49 y 22%, respectivamente, de todos los fallecimientos. Las tasas específicas por edades de mortalidad por causas cardiovasculares son similares a las de las personas que no viajan. Por lo contrario, las tasas de mortalidad por lesiones (la mayor parte secundarias a accidentes de tráfico, ahogamiento o accidentes de aviación) son varias veces superiores en los viajeros. En la figura 108-1 se resume la incidencia mensual de problemas sanitarios durante viajes a países en vías de desarrollo.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16407507]

FIGURA 108-1.



Tasa mensual de incidencia de problemas sanitarios durante una estancia en países en desarrollo. PCV, voluntarios de Cuerpos de Paz (*Peace Corps volunteer*). (De *Steffen R, Lobel HO: Epidemiologic basis for the practice of travel medicine. J Wilderness Med 5:56, 1994. Reimpreso con autorización de Chapman and Hall, New York.*)

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Recomendaciones generales

Mantenerse sano en los viajes requiere estar familiarizado con los diversos riesgos sanitarios que pueden encontrarse en un destino concreto. No obstante, las recomendaciones para la conservación de la salud se basan no sólo en el destino del viajero, sino también en una evaluación del riesgo, el cual está determinado por el estado de salud, el itinerario específico y las circunstancias de vida durante el viaje. Puede obtenerse información detallada sobre los riesgos específicos por país con las recomendaciones implícitas en la publicación de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) *Health Information for International Travel* (http://www.cdc.gov/travel).

El buen estado personal para emprender un viaje es un aspecto que preocupa de manera creciente, en vista de cantidades siempre mayores de individuos ancianos y con enfermedades crónicas que viajan hacia destinos exóticos (véase más adelante en el presente capítulo "Viajes y hospedadores especiales"). Como la mayor parte de las cabinas de los aviones comerciales se encuentran ajustadas a una presión atmosférica equivalente a la de 2 500 m sobre el nivel del mar (lo que corresponde a una Pao_2 de casi 55 mmHg), es necesario valorar a los individuos que experimentan problemas cardiopumonares graves antes de que emprendan un viaje. Además, quienes se han sometido recientemente a una operación quirúrgica, o han tenido poco antes un infarto del miocardio, un accidente apoplético o trombosis venosa profunda (entre otros problemas) pueden estar en alto riesgo de sufrir incidentes adversos durante los vuelos. El Aerospace Medical Association Air Transport Medical Committee ha publicado un resumen de las recomendaciones actuales sobre las buenas condiciones físicas para volar. Puede ser también aconsejable efectuar una valoración de la salud previa al viaje a los individuos que pretenden efectuar actividades recreativas particularmente audaces, como escalar montañas o bucear con equipo.

Vacunaciones para viajes

Las vacunaciones para viajes generalmente se dividen en tres categorías: sistemáticas (vacunaciones de refuerzo infantiles/del adulto necesarias con independencia del viaje), obligatorias (vacunaciones exigidas por las disposiciones internacionales para la entrada en ciertas áreas o para cruzar fronteras) y recomendadas (vacunaciones deseables debido a que proporcionan protección frente a diversas enfermedades cuyo riesgo aumenta con los viajes). En el cuadro 108-1 se relacionan las vacunas administradas habitualmente a los viajeros.

Cuadro 108-1. Vacunas empleadas a menudo para los viajes

Vacuna	Serie primaria	Intervalo para el refuerzo
Amarilla, fiebre	1 dosis SC	10 años
Cólera, vibriones vivos, oral (CVD 103−HgR)	1 dosis	6 meses
Hepatitis A (Havrix), inmunoinvestigación enzimática 1440, U/ml	2 dosis con 6 a 12 meses de separación, IM	No se requiere
Hepatitis A (VAQTA, AVAXIM, EPAXAL)	2 dosis con 6 a 12 meses de separación, IM	No se requiere
Hepatitis A y B combinadas (Twinrix)	3 dosis, cada una a los meses 0, 1 y 6-12, *o bien* a los 0, 7 y 21 días más un refuerzo de la hepatitis B al año, IM	No se requiere, *salvo* a los 12 meses (una vez nada más para el protocolo acelerado)
Hepatitis B (Engerix B): protocolo acelerado	3 dosis, cada una a los meses 0, 1 y 6-12, *o bien* a los 0, 7 y 21 días más un refuerzo al año, IM	12 meses, una vez nada más
Hepatitis B (Engerix B o Recombivax) protocolo estándar	3 dosis, cada una a los meses 0, 1 y 6, IM	No se requiere
Inmunoglobulina (prevención de la hepatitis A)	1 dosis IM	Intervalos de 3-5 meses, según la dosis inicial
Japonesa, encefalitis (JEV, Biken)	3 dosis separadas entre sí por 1 semana, SC	12-18 meses (primer refuerzo), a continuación cada 4 años
Meningococo, tetravalente	1 dosis SC	Más de 3 años (aún no se define el protocolo para el refuerzo óptimo)
Rabia (HDCV), vacuna adsorbida contra la rabia (RVA) o vacuna de células de embrión de pollo purificada (PCEC)	3 dosis, cada una a los 0, 7 y 21 o 28 días, IM	No se requiere, salvo en caso de exposición
Tifoidea Ty21a, oral de bacterias vivas atenuadas (Vivotif)	1 cápsula cada tercer día hasta completar 4 dosis	5 años
Tifoidea, polisacárido capsular Vi de la, inyectable (Typhim Vi)	1 dosis IM	2 años

Inmunizaciones sistemáticas

Difteria, tétanos y poliomielitis

La difteria sigue siendo un problema mundial, con grandes brotes recientes en los nuevos estados independientes de la antigua Unión Soviética. Las encuestas serológicas muestran que muchos

estadounidenses no tienen antitoxina tetánica, en particular mujeres mayores de 50 años. Aunque el riesgo de poliomielitis es extraordinariamente bajo para los viajeros internacionales y aunque ésta se ha erradicado del hemisferio occidental y Europa, estudios llevados a cabo en Estados Unidos revelan que los niveles de inmunidad de la población general son variables; algunos datos indican que 12% de los estadounidenses adultos que viajan no está protegido frente a, al menos, un serogrupo del virus de la poliomielitis. Un viaje al extranjero es una excelente oportunidad para actualizar las vacunaciones.

Sarampión

El sarampión sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en los países en vías de desarrollo (cap. 176). Varios brotes de la enfermedad ocurridos en Estados Unidos han sido relacionados con casos importados. El grupo de mayor riesgo es el formado por las personas nacidas después de 1956 y vacunadas antes de 1980, ya que en muchas de ellas la vacunación primaria fracasó. Los viajeros pertenecientes a este grupo de población deben ser vacunados de nuevo.

Gripe

La gripe ocurre durante todo el año en los trópicos y durante los meses de verano en el hemisferio sur (es decir, coincidiendo con los meses de invierno en el hemisferio norte). Debe considerarse la conveniencia de vacunar a todos los viajeros que vayan a estas regiones, ante todo a los ancianos o a los sujetos que padecen una enfermedad crónica. El mayor brote de gripe relacionada con los viajes ocurrió en el verano de 1998 en Alaska y en los territorios del noroeste de Canadá entre los pasajeros y la tripulación de un crucero. Estos brotes siguen ocurriendo; sin embargo, en Estados Unidos, lamentablemente, suele no disponerse de la vacuna de la influenza durante los meses del verano (cap. 171).

Infección neumocócica

La vacuna neumocócica debe administrarse de forma sistemática a las personas con un riesgo alto de infección neumocócica grave, como los sujetos con enfermedades pulmonares, cardíacas o renales crónicas y a aquéllos que han sido esplenectomizados o padecen la enfermedad de células falciformes.

Vacunaciones obligatorias

Fiebre amarilla

Es necesario demostrar la vacunación frente a esta enfermedad para entrar en la mayor parte de los países del África subsahariana y de Sudamérica ecuatorial, donde la enfermedad es endémica o

epidémica, y en países con riesgo de introducción de la enfermedad. Esta vacuna sólo se administra en centros para la fiebre amarilla con autorización estatal, y su administración debe documentarse en un Certificado Internacional de Vacunación. Se ha estimado que el riesgo de contraer fiebre amarilla en África es de hasta un caso por cada 267 viajeros por dos semanas de estancia durante epidemias, y de apenas uno por cada 2 000 por dos semanas de estancia en los sitios en que la enfermedad es endémica. La incidencia de fiebre amarilla en los viajeros es extremadamente baja, tal vez porque la vacuna es muy eficaz. Sin embargo, datos recientes sugieren que están inmunizados menos de 50% de los viajeros que ingresan en zonas en las que la fiebre amarilla es endémica, y han fallecido viajeros tanto estadounidenses como europeos a causa de esta enfermedad tras su retorno al hogar. Preocupa, del mismo modo, que pueden estar ampliándose las regiones en las que es endémica la fiebre amarilla. Es de importancia crucial la educación sobre la importancia de prevenir esta enfermedad.

Cólera

Según lo establecido por la Organización Mundial de la Salud, la vacunación contra el cólera no es ya un requisito para la entrada en ningún país. La vacuna inyectable de microorganismos inactivados ha dejado de estar disponible en Estados Unidos.

Meningitis meningocócica

Se requiere contar con protección contra la meningitis (mediante la vacuna polisacarídica tetravalente) para ingresar en Arabia Saudita durante la temporada de las peregrinaciones a La Meca (Hajj).

Inmunizaciones recomendadas

Hepatitis A y B

De las infecciones que la vacunación puede prevenir en viajeros, la hepatitis A es la más frecuente; datos publicados en Suiza indican que la incidencia de la infección sintomática durante un mes de estancia en un país en desarrollo varía entre tres y seis casos por cada 1 000 visitantes. El riesgo es seis veces más alto para los viajeros que se desvían voluntariamente o de manera accidental de los itinerarios turísticos ordinarios. Los resultados de un estudio canadiense publicados recientemente indican que las tasas de hepatitis A entre quienes toman vacaciones breves en México y el Caribe fueron bastante más bajas (un caso por 10 000 a 20 000 viajeros por mes de estancia). La tasa de mortalidad por hepatitis A aumenta con la edad, y llega a casi 3% entre los individuos sintomáticos mayores de 50 años. En Norteamérica se cuenta hoy en día con cuatro vacunas contra la hepatitis A (dos de ellas en Estados Unidos), y todas ellas son equivalentes y tienen una eficacia superior a 95%. La incidencia mensual de la hepatitis B, tanto sintomática como asintomática, es de 80 a 240 casos por 100 000 habitantes. Por motivos que no han podido aclararse, los trabajadores que permanecen durante períodos prolongados en ultramar están en un riesgo considerable de contraer

la hepatitis B. En la actualidad se tiene una vacuna combinada contra las hepatitis A y B, cuya administración se ha aprobado conforme a un protocolo urgente, de tres semanas, en Canadá y Europa.

Fiebre tifoidea

La tasa de ataque de la fiebre tifoidea es de un caso por 30 000 viajeros por mes de estancia en países en desarrollo (cap. 137). Sin embargo, las tasas de ataque en India, Senegal y norte de África son diez veces más altas; en estas regiones, las tasas son especialmente altas entre quienes viajan a destinos relativamente remotos y entre las personas que vuelven a su país de origen para convivir con parientes o amigos. En Estados Unidos, 77% de los casos importados entre 1994 y 1999 correspondían a este último grupo. Las dos vacunas disponibles, una oral y la otra inyectable, tienen una eficacia aproximada de 70 por ciento.

Meningitis meningocócica

Aunque no se ha cuantificado el riesgo de enfermedad meningocócica entre los viajeros, es probable que sea más alto entre quienes se establecen con grupos poblacionales pobres del sitio que visitan en condiciones de aglomeración. Se recomienda la vacuna de polisacárido meningocócico para las personas que viajan al África subsahariana durante la estación seca o a regiones del mundo en las que ocurren epidemias de esta enfermedad. La vacuna, que brinda protección contra los serogrupos A, C, Y y W-135, tiene una tasa de eficacia que pasa de 90 por ciento.

Encefalitis japonesa

El riesgo de encefalitis japonesa, una infección de las regiones rurales de Asia y del sudeste asiático transmitida por mosquitos, es cercano a uno por 5 000 por mes de estancia en una región endémica. Casi todas las infecciones sintomáticas que afectan a residentes estadounidenses se producen entre el personal militar y en sus familias. La tasa de eficacia de la vacuna es superior a 90%. En ocasiones se producen reacciones alérgicas graves. La vacuna está recomendada para las personas que permanezcan más de un mes en zona rurales endémicas.

Cólera

El riesgo de cólera es extremadamente bajo, con cerca de un caso por cada 500 000 viajes a las regiones endémicas. Rara ez se recomendó la vacuna del cólera, de la que no se dispone más en Estados Unidos, pero se consideraba conveniente para los trabajadores de ayuda humanitaria y de asistencia de la salud en los campos de refugiados y en las regiones agobiadas por desastres naturales y guerras. En otros países se cuenta con una vacuna oral más eficaz.

Rabia

Se han notificado muchos casos de rabia en viajeros, pero se carece de datos sobre el riesgo de contraerla. Los principales transmisores de la rabia en los países en desarrollo son los animales domésticos, particularmente los perros (cap. 179). En diversos estudios se ha demostrado que el riesgo de rabia planteado por las mordeduras de perro en una región endémica varía entre uno y 3.6 casos por cada 1 000 viajeros por mes de estancia. Los países con endemia de rabia canina son México, Filipinas, Sri Lanka, India, Tailandia y Vietnam. Las tres vacunas disponibles en Estados Unidos proporcionan una protección superior a 90%. La vacuna de la rabia está recomendada para viajeros que permanezcan mucho tiempo en estas zonas, en particular los niños, y para las personas que puedan tener una exposición profesional en regiones endémicas.

Prevención del paludismo y otras enfermedades transmitidas por insectos

Se estima que cada año contraen paludismo más de 30 000 viajeros estadounidenses y europeos (cap. 195). El riesgo de contraer esta enfermedad es máximo en Oceanía y el África subsahariana (la incidencia se estima en 1:5 y 1:50 por mes de estancia, respectivamente, entre las personas que no recurren a la quimioprofilaxis), y durante el último decenio se ha incrementado más de cinco veces en quienes viajan a Kenia. El riesgo es mediano (1:250 a 1:1 000 por mes) para quienes viajan a las regiones palúdicas del subcontinente hindú y el sudeste de Asia, y es bajo (1:2 500 a 1: 10 000 por mes) para quienes viajan a América Central y América del Sur. De los más de 1 000 casos de paludismo de que se notifican cada año en Estados Unidos, 90% de los causados por *Plasmodium falciparum* (fiebre terciana maligna) son de viajeros que vuelven o inmigran de África y Oceanía. A causa del incremento mundial de paludismo falciparum resistente a la cloroquina y a muchos fármacos, se han vuelto más difíciles las decisiones sobre la quimioprofiaxis. Además, la diseminación del paludismo causado por cepas de *Plasmodium vivax* resistentes a la primaquina y la cloroquina ha vuelto aún más complicado el tratamiento de estos pacientes. La tasa de mortalidad de los casos de paludismo falciparum en Estados Unidos es de 4%; sin embargo, se ha considerado la posibilidad de este diagnóstico sólo en una tercera parte de los pacientes que mueren por esta variante del paludismo.

Diversos estudios recientes indican que menos de 50% de los viajeros se sujetan a las recomendaciones básicas para la prevención del paludismo. Las claves para esta prevención consisten tanto en medidas de protección personal contra picaduras de mosquitos, en particular entre el atardecer y el alba, como en medidas quimioprofilácticas. Las primeras consisten en empleo de repelentes de insectos que contienen dietiltoluamida (DEET), empleo de pabellones de gasa para proteger la cama y pijamas y camisones impregnados de parametrina, colocación de mallas mosquiteros en las ventanas y puertas de las habitaciones, y utilización de ropas protectoras. Estas medidas ayudan, además, a prevenir otras enfermedades transmitidas por insectos, como el dengue. Durante el decenio pasado se incrementó la frecuencia del dengue, de

manera particular en la región del Caribe, América Latina y sudeste de Asia. Un mosquito urbano que pica a sus víctimas al atardecer y el amanecer es el que transmite el virus del dengue.

La decisión de aplicar profilaxis contra el paludismo se basa en el destino del viajero; la medicación seleccionada particular depende tanto de su sitio de destino como de sus preferencias y sus antecedentes médicos. En el cuadro 108-2 se encuentra una lista de las medicaciones recomendadas en la actualidad para la profilaxis del paludismo según el sitio de destino del viajero. La primaquina es una medicación alternativa que prescriben algunos médicos para la prevención de esta enfermedad; aunque en boga en diversas partes de Europa, no se recomienda la combinación de cloroquina y proguanil, por su poca eficacia.

Cuadro 108-2. Protocolos quimiodepresores antipalúdicos según la zona geográfica[a]

Área geográfica	Fármaco preferente	Alternativas
América Central (norte de Panamá), Haití, República Dominicana, Irak, Egipto, Turquía, norte de Argentina y Paraguay	Cloroquina	Mefloquina
		Doxiciclina
		Atovacuona/ proguanilo
Sudamérica, incluido Panamá (excepto el norte de Argentina y Paraguay); Asia (incluido el sudeste asiático); África; y Oceanía	Mefloquina	Primaquina
	Doxiciclina	
	Atovacuona-proguanilo (Malarone)	
Fronteras de Camboya, Tailandia y Myanmar	Doxiciclina	
	Atovacuona-proguanilo (Malarone)	

[a] Véase *Health Information for International Travel 2003-2004,* CDC.

Nota: Véase también el capítulo 195.

Prevención de enfermedades gastrointestinales

La diarrea es la primera causa de enfermedad en las personas que viajan (cap. 113) y suele ser un trastorno que se corrige por sí sólo y de corta duración; sin embargo, 40% de las personas afectadas debe modificar las actividades programadas y otro 20% ha de permanecer en cama. El factor de riesgo más importante es el destino del viajero. Se han observado tasas de incidencia por dos semanas de estancia de tan sólo 8% en los países industrializados, y de hasta 55% en algunas partes de África, América Central, Sudamérica y el sudeste asiático. El riesgo es especialmente elevado para los lactantes y los adultos jóvenes. La incidencia de diarrea es proporcional al número de imprudencias dietéticas. Investigaciones realizadas en estudiantes estadounidenses de visita en México han demostrado que el riesgo es mayor cuando se come en restaurantes y cafeterías o se consumen alimentos de puestos callejeros.

Etiología

(véase también cuadro 113-2) El patógeno que con mayor frecuencia se identifica como causante de la diarrea del viajero es *Escherichia coli* toxigénica, aunque en algunas partes del mundo (en

particular en el norte de África y en el sudeste asiático) parecen predominar las infecciones causadas por *Campylobacter.* Otros microorganismos causales frecuentes son *Salmonella, Shigella,* rotavirus y el agente Norwalk. Salvo en el caso de la giardiasis, es poco frecuente que las infecciones por parásitos provoquen diarrea del viajero. Un problema creciente para los viajeros es el desarrollo de resistencias frente a los antibióticos por parte de muchos patógenos bacterianos, como sucede con las cepas de *Campylobacter* resistentes a las quinolonas y las de *E. coli, Shigella* y *Salmonella* resistentes al trimetoprim-sulfametoxazol.

Precauciones

Aunque la clave de la prevención de la diarrea del viajero son las precauciones en relación con los alimentos y el agua, se han documentado repetidamente en la bibliografía imprudencias dietéticas en 98% de los viajeros en las primeras 48 h tras la llegada a su destino. La vieja máxima "¡Hiérvelo, cuécelo, pélalo u olvídalo!" es fácil de recordar pero parece difícil de cumplir. Las precauciones generales relativas a los alimentos y al agua son: comer alimentos bien calientes, evitar los alimentos crudos, poco cocidos o vendidos en puestos callejeros, y tomar bebidas hervidas o envasadas comercialmente, en especial las bebidas gaseosas. El calentamiento destruye los microorganismos causantes de la diarrea, pero no así la congelación; por este motivo, deben evitarse los cubitos de hielo de agua no purificada.

Tratamiento administrado por el propio paciente

(véase también cuadro 113-4) Debido a que la diarrea del viajero puede producirse a pesar de tomar precauciones rigurosas en relación con los alimentos y con el agua, los viajeros deben llevar medicamentos para autoadministrarse. Para la diarrea entre leve y moderada puede ser suficiente la loperamida y la reposición de líquidos. En la diarrea entre moderada y grave es útil un antibiótico para reducir la frecuencia de las deposiciones y la duración de la enfermedad. La pauta habitual es un ciclo de tres días de una quinolona dos veces al día o, en el caso de algunos agentes más recientes, una vez al día. Sin embargo, diversos estudios han mostrado que una dosis doble única de una quinolona puede ser igualmente eficaz, en especial si no se sospecha una infección por un microorganismo multiresistente. Para la diarrea adquirida en partes como Tailandia, donde más de 90% de las infecciones por *Campylobacter* son resistentes a las quinolonas, una mejor opción puede ser la azitromicina.

Profilaxis

A menudo se utiliza subsalicilato de bismuto para la profilaxis de la diarrea del viajero, pero su eficacia es de casi 60%. Para ciertas personas (p. ej., deportistas, personas con antecedentes reiterados de diarrea del viajero y algunas personas con enfermedades crónicas), es muy eficaz una dosis diaria única de una quinolona durante viajes de una duración inferior a un mes.

Enfermedad después del retorno

Aunque extremadamente frecuente, la diarrea aguda del viajero suele corregirse por sí sola o ser

accesible a la antibioticoterapia. Los problemas intestinales persistentes después de haber vuelto el viajero a su hogar tienen una causa no tan bien definida, y pueden requerir asistencia médica de un especialista. Al parecer los agentes infecciosos son los causantes en una proporción pequeña de los casos de persistencia de los síntomas intestinales. De los agentes patógenos identificados en estos casos, *Giardia lamblia* (cap. 199) es, con gran ventaja, el más frecuente; por lo demás, rara vez se aíslan *Cyclospora cayetanensis,* especies de *Cryptosporidium* y *Entamoeba histolytica.* Diversos estudios efectuados al respecto sugieren que puede ser importante en estos casos *E. coli* enteroadherente. Sin duda las causas más frecuentes de diarrea persistente después de un viaje son secuelas posinfecciosas, como intolerancia a la lactosa y síndrome de intestino irritable. En este último caso la diarrea se alterna frecuentemente con estreñimiento. Cuando no ha podido identificarse la causa del problema, muchos pacientes lograrán alivio de sus síntomas mediante una prueba terapéutica de metronidazol por sospecha de giardiasis, una dieta estrictamente libre de lactosa durante una semana o un tratamiento tentativo durante varias semanas de muciloide en dosis altas (más lactulosa en el caso de las personas estreñidas).

Prevención de otros problemas relacionados con los viajes

Los viajeros tienen un riesgo alto de sufrir *enfermedades de transmisión sexual*. Diversas encuestas han mostrado que un gran número de viajeros tiene relaciones sexuales esporádicas y que a menudo existe un rechazo a utilizar preservativos. Cada vez es mayor el número de viajeros diagnosticados de *esquistosomiasis*. Debe advertirse a los viajeros que eviten bañarse, nadar o caminar en lagos de agua dulce, arroyos o ríos de las regiones tropicales de Sudamérica, el Caribe, África y el sudeste asiático, en las cuales puede adquirirse esta infección. La prevención de *lesiones vinculadas a los viajes* depende principalmente de precauciones de sentido común. No se recomienda montar en motocicletas ni en vehículos públicos atestados; en particular, no se debe viajar por carretera en regiones rurales después del anochecer. Además de su relación con accidentes de tráfico, el consumo excesivo de alcohol ha sido un factor importante en ahogamientos, agresiones y lesiones. Se advierte a los viajeros que eviten andar descalzos, por el peligro de contraer uncinariasis y estrongiloidiasis (cap. 201) y sufrir mordeduras de serpientes (cap. 378).

El equipo médico del viajero

Es muy recomendable llevar un equipo médico del viajero, ante todo en viajes de larga duración. El contenido puede variar notablemente dependiendo del itinerario, la duración de la estancia, el estilo de viaje y los centros médicos locales. Aunque muchos medicamentos se encuentran en el extranjero, a menudo sin receta, pueden no tener instrucciones de uso o éstas pueden estar redactadas en otro idioma y, lo que es más importante, el producto puede estar caducado o haber sido falsificado. Por consiguiente, siempre que sea posible debe llevarse un suministro completo de medicamentos. En este equipo médico, las personas que realicen viajes cortos deben llevar un analgésico, un antidiarreico, antihistamínicos, un laxante, sales para rehidratación oral, un filtro solar con un factor de protección de por lo menos 30, repelentes de insectos (DEET) para la piel, un

insecticida para la ropa (permetrina) y, en caso necesario, un antipalúdico. La persona que realice viajes largos puede añadir a estos medicamentos un antibiótico de amplio espectro con fines generales, una pomada antibacteriana ocular y cutánea, y una crema antimicótica tópica. Con independencia de la duración del viaje, debe considerarse la posibilidad de llevar un equipo de primeros auxilios con elementos como tijeras, pinzas y vendas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Viajes y hospedadores especiales

Embarazo y viaje

Los antecedentes médicos de la mujer, el itinerario que se va a seguir, la calidad de la asistencia médica en el lugar de destino y el grado de flexibilidad de la embarazada determinan si el viaje es aconsejable durante el embarazo. Según el American College of Obstetrics and Gynecology, la fase más segura del embarazo para viajar es entre las semanas 18 y 24, cuando el peligro de aborto espontáneo o de parto prematuro es más bajo. Algunos obstetras prefieren que la mujer permanezca en un radio de varios cientos de kilómetros de su hogar a partir de la semana 28 de gestación por si surgen problemas; sin embargo, en general puede aconsejarse a las mujeres sanas que viajen si lo desean.

A pesar de estas recomendaciones generales, existen algunas contraindicaciones relativas a los viajes internacionales durante el embarazo, como son determinados factores de riesgo obstétrico: antecedentes de abortos, partos prematuros, incompetencia cervical o toxemia. Las enfermedades generales como la diabetes, la insuficiencia cardíaca, la anemia grave o los antecedentes de enfermedad tromboembólica, también aconsejan que la embarazada posponga los viajes. Por último, las regiones en las que la embarazada o su feto pueden correr un riesgo excesivo (p. ej., grandes altitudes, zonas en las que se requiere una vacunación con virus vivos o en las que existe paludismo endémico multirresistente) no son destinos ideales durante ningún trimestre.

Paludismo

Durante el embarazo, el paludismo conlleva un riesgo importante de morbilidad y mortalidad. Los niveles de parasitemia son mayores y el fracaso del tratamiento con cloroquina es más frecuente en las primigrávidas. Durante la gestación es particularmente probable que se produzca una enfermedad grave con complicaciones como paludismo cerebral, hemólisis masiva e insuficiencia renal. Los posibles desenlaces para el feto son aborto espontáneo, mortinato, parto prematuro e infección congénita.

Diarrea del viajero

Como la deshidratación secundaria a la diarrea del viajero puede hacer que el flujo sanguíneo placentario sea insuficiente, las viajeras gestantes deben extremar las precauciones sobre su ingesta de bebidas y alimentos. El consumo exclusivo de bebidas envasadas (carbonatadas) o

hervidas sin hielo, el consumo de carne bien cocinada y de productos lácteos pasteurizados, así como la abstinencia de ensaladas previamente aderezadas, ayudan a proteger frente a la diarrea del viajero producida por las causas habituales, así como frente a infecciones que, como la toxoplasmosis, la hepatitis E y la listeriosis, pueden tener graves secuelas durante el embarazo.

La piedra angular del tratamiento de la diarrea del viajero es la rehidratación. Puede administrarse loperamida si es necesario, pero están contraindicados durante el embarazo muchos de los antibióticos que se administran de manera ordinaria. Puede emplearse ampicilina, ya sea sola o con ácido clavulánico, pero son resistentes a estas medicaciones muchas cepas de *E. coli* y otros microorganismos implicados en la producción de la diarrea del viajero. Quizá la azitromicina sea la mejor opción.

Debido a los importantes problemas que se producen cuando los lactantes toman alimentos y bebidas locales, se recomienda enérgicamente a las madres que, si viajan con un recién nacido, lo alimenten al pecho. Una madre lactante que contraiga una diarrea del viajero no debe dejar de lactar, sino aumentar su consumo de líquidos.

Viaje aéreo y destinos a grandes alturas

Los viajes aéreos en líneas comerciales no suponen riesgo alguno para la embarazada sana ni para el feto. La oxigenación fetal no se altera por la disminución de presión en la cabina gracias a la curva de disociación de la hemoglobina fetal; los mayores niveles de radiación medidos en altitudes superiores a 10 500 m no suponen problema alguno para las viajeras embarazadas sanas. Como cada línea aérea tiene su propia política en relación con el embarazo y el vuelo, es preferible consultar a la compañía en el momento de hacer la reserva. En general, los vuelos nacionales están permitidos hasta la semana 36, mientras que los internacionales están permitidos hasta la semana 32.

No existen riesgos conocidos para las embarazadas que viajan a lugares de gran altura donde permanecen durante breves períodos. Sin embargo, no se cuenta con datos sobre la seguridad de las embarazadas en alturas superiores a 4 500 m. Debido a las duras condiciones que suelen asociarse a este tipo de viajes, éstos suelen estar contraindicados por otras razones.

El viajero con infección por el VIH

El viajero con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) corre un riesgo especial de contraer infecciones graves originadas por diversos patógenos cuya prevalencia es mayor en el lugar de destino que en su entorno habitual. No obstante, la magnitud del riesgo depende ante todo del estado de su sistema inmunitario en el momento del viaje. No se ha demostrado que el riesgo de las personas con recuentos de células CD4+ normales o superiores a 500/μl sea mayor que el de las personas que no presentan infección por el VIH. Los enfermos de SIDA (recuentos de células CD4+ <200/μl) y otros pacientes sintomáticos necesitan asesoramiento especial, por lo que antes de viajar deberán consultar a un médico especializado en los problemas sanitarios vinculados a los viajes, ante todo si su destino es un país en vías de desarrollo.

En la actualidad, varios países prohíben la entrada a las personas con infección por el VIH, a pesar de que no hay datos que demuestren que tales restricciones reduzcan las tasas de transmisión del virus. En general, se exige la prueba del VIH a las personas que desean permanecer más de tres meses o que pretenden trabajar o estudiar en el extranjero. Algunos países aceptan una prueba serológica del VIH efectuada en cualquier momento durante los seis meses previos a la partida, mientras que otros no aceptan las pruebas sanguíneas efectuadas en el país de origen del viajero. Además, las autoridades aduaneras suelen tener la facultad de interrogar a las personas que entran en el país y de comprobar las medicaciones que traen consigo. Si encuentran un fármaco como la zidovudina (AZT), es posible que impidan a la persona entrar en el país. En los consulados puede obtenerse información sobre los requisitos exigidos por cada país, aunque suelen ser objeto de cambios frecuentes.

Es necesario revisar las pólizas de los seguros médicos para confirmar que son válidos en otros países. El viajero VIH-positivo debe considerar la conveniencia de tomar seguros de cancelación del viaje y de evacuación en caso de enfermedad. Lo ideal sería disponer del nombre de un médico en el lugar de destino que esté familiarizado con el tratamiento de los enfermos de SIDA, ya que las manifestaciones clínicas vinculadas a la infección pueden ser atípicas y existe la posibilidad de contraer varias infecciones al mismo tiempo. Hay que aconsejar al viajero que acuda pronto el médico ante cualquier problema.

Vacunaciones

El viajero infectado por el VIH debe actualizar todas las vacunaciones habituales (cap. 107). La respuesta a la vacunación puede estar alterada cuando el recuento de células CD4+ es inferior a 200/μl (y en algunos casos incluso con recuentos superiores). Por tanto, las personas infectadas por el VIH deben vacunarse a la brevedad posible para garantizar una reacción inmunitaria adecuada a todas las vacunas. En los pacientes que reciben tratamiento retroviral de actividad alta, deben pasar por lo menos tres meses antes que sus células CD4+ regeneradas puedan considerarse totalmente funcionales; por este motivo, en ellos deben retrasarse en todo lo posible las vacunaciones hasta que sus cuentas de células CD4+ se hayan conservado estables durante este plazo. No obstante, se recomienda la vacunación cuando el riesgo de enfermedad es alto o las secuelas de la infección son graves. En algunas circunstancias puede resultar prudente comprobar antes de la partida si la respuesta de anticuerpos séricos es adecuada (p. ej., los anticuerpos neutralizantes de la fiebre amarilla si la exposición es inevitable).

A causa del mayor riesgo de infecciones por *Streptococcus pneumoniae* y por otros patógenos bacterianos que causan neumonía tras la gripe, deben administrarse la vacuna de la gripe y la vacuna del polisacárido neumocócico. Las tasas de respuesta estimadas para la vacuna de la gripe son superiores a 80% en las personas con infección asintomática por el VIH e inferiores a 50% en las que padecen síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

En general, las vacunas de microorganismos vivos atenuados están contraindicadas en las personas

que experimentan disfunción inmunitaria. Como el sarampión puede ser una infección grave y mortal para los pacientes positivos al VIH, éstos deben recibir la vacuna contra esa enfermedad (o la vacuna combinada contra sarampión, parotiditis y rubeola), a menos que experimenten un trastorno grave de la inmunidad (cuenta de células CD4+ <200/μl). Entre 18 y 58% de los pacientes vacunados infectados por el VIH que se encuentran sintomáticos desarrollan títulos apropiados de anticuerpos, y experimentan seroconversión entre 50 y 100% de las personas asintomáticas infectadas por ese virus. Debe considerarse la conveniencia de administrar inmunoglobulina a los individuos infectados por el VIH susceptibles al sarampión que experimentan deficiencia inmunitaria grave y que planean viajar a países en los que el sarampión es endémico.

La decisión de administrar o no una vacuna determinada a un viajero con infección por el VIH depende del riesgo individual. Las vacunas con virus inactivos pueden administrarse sin temor respecto a la seguridad, aunque con ciertas dudas sobre la suficiencia del grado de protección. Por ejemplo, existen datos que indican que la respuesta de anticuerpos a la vacuna de la meningitis meningocócica no es tan enérgica en las personas infectadas por el VIH como en las no infectadas. Además, se cuenta con pocos datos sobre la eficacia de muchas de las demás vacunas (p. ej., las de hepatitis A y fiebre tifoidea).

Se recomienda no administrar la vacuna contra la fiebre amarilla a los viajeros infectados por el VIH. Aunque siempre son una preocupación los efectos adversos potenciales de una vacuna de microorganismos vivos en un individuo infectado por el VIH, al parecer no se ha informado de casos de enfermedad en quienes han recibido inadvertidamente esta vacuna. De todas maneras, si la cuenta de CD4+ es menor de 200 células/μl, se recomienda seleccionar un itinerario de viaje que no entrañe la exposición a la fiebre amarilla. Si el viajero está transitando o piensa hacerlo por una zona en la que se requiere la vacuna, pero el riesgo de adquirir la enfermedad es bajo, el médico deberá expedirle un certificado de exención. Tampoco debe administrarse la vacuna elaborada con el bacilo de Calmette-Guérin a estos pacientes, ya que se han publicado informes de infección diseminada por este microorganismo en personas infectadas por el virus de inmunodeficiencia humana.

En las personas con infección por el VIH se ha demostrado un aumento transitorio (de días a semanas) de la viremia tras la inmunización con vacunas frente a enfermedades como la gripe, la infección neumocócica y el tétanos (cap. 173). Sin embargo, por el momento no existen pruebas de que este aumento transitorio de la viremia resulte peligroso a largo plazo. Además, es probable que la activación inmunitaria vinculada a una infección por el microorganismo vivo en cuestión produzca una mayor viremia de magnitud y duración superiores a las de la viremia producida por la vacunación. Por tanto, por el momento no han de modificarse las recomendaciones sobre vacunaciones anteriormente reseñadas.

Enfermedades gastrointestinales

La disminución de los niveles de ácido gástrico, la inmunidad anormal de la mucosa gastrointestinal

y otras complicaciones de la infección por el VIH, así como las medicaciones que toman estos pacientes, motivan que la diarrea del viajero resulte particularmente problemática en estos sujetos. Es probable que este cuadro sea más frecuente, más grave y más difícil de tratar cuando se vincula con infección por el VIH. También las infecciones por *Salmonella, Shigella* y *Campylobacter* tienen un curso más crónico y se asocian con mayor frecuencia a bacteriemia en los pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana.

Cryptosporidium (cap. 199), un agente causal frecuente de diarrea en los países tropicales, produce una diarrea crónica grave y colecistitis con aumento de la mortalidad en los enfermos de SIDA. *Isospora belli* también provoca tasas altas de infección entre los enfermos de SIDA en los países en vías de desarrollo. Esta infección se vincula con malabsorción, pérdida de peso y recidiva tras el tratamiento. Se ha descrito asimismo diarrea persistente por microsporidiosis.

Debido a estos problemas potenciales, el viajero con infección por el VIH debe tener cuidado de consumir sólo alimentos y bebidas adecuadamente preparados. Además, este grupo de personas puede beneficiarse de la profilaxis de la diarrea del viajero con subsalicilato de bismuto o con un antibiótico diario (los ideales son las quinolonas) cuando emprenden viajes de corta duración a países en vías de desarrollo. Si la persona toma ya sulfamidas como profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis,* es apropiado el autotratamiento con una quinolona.

Otras infecciones relacionadas con los viajes

No se cuenta con datos sobre las enfermedades transmitidas por vectores en las personas infectadas por el VIH. El paludismo es más grave en los hospedadores asplénicos y con determinadas inmunodeficiencias, aunque en el SIDA no se ha confirmado una mayor gravedad. Se sabe que la infección por *Babesia* produce una enfermedad grave y recidivante en los pacientes con infección por el VIH; esta enfermedad transmitida por las garrapatas se desarrolla en algunas regiones de Estados Unidos, pero no parece ser un problema generalizado.

Se ha informado la presencia de leishmaniosis visceral (cap. 196) en muchos viajeros que se encuentran infectados por el VIH. El diagnóstico puede ser difícil de establecer, puesto que a menudo no hay esplenomegalia ni hiperglobulinemia y los resultados serológicos suelen ser negativos. Esta enfermedad es difícil de tratar y tiene una mortalidad alta. Ha afectado incluso a personas que han hecho viajes cortos al sur de Europa, por lo que resulta esencial evitar las picaduras de flebótomos.

La morbilidad y la mortalidad de algunas enfermedades respiratorias, como la histoplasmosis y la coccidioidomicosis, son mayores en los enfermos de SIDA que en la población general. Aunque la tuberculosis es frecuente en las personas con infección por el VIH (ante todo en los países en vías de desarrollo), la adquisición de la misma no constituye una preocupación importante en casos de viajes de corta duración. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de contraer infecciones por *Legionella* en los balnearios, aunque no se ha comprobado que este tipo de enfermedades sea más grave en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Por último, el viajero con infección por el VIH debe tener siempre precaución en relación con sus prácticas sexuales, lo que puede ayudar tanto a prevenir la transmisión del VIH a otras personas como a evitar la adquisición por el propio viajero de otras enfermedades de transmisión sexual que pueden ser resistentes al tratamiento farmacológico o que pueden dar lugar a secuelas graves (p. ej., sífilis).

Medicaciones

Son frecuentes los efectos adversos causados por medicaciones e interacciones farmacologicas, y plantean importantes consideraciones en el caso de las personas infectadas por el VIH. Las tasas de reacción cutánea (p. ej., sensibilidad cutánea incrementada a las sulfonamidas) suelen ser altas entre los pacientes de SIDA. Los médicos que prestan asesoramiento a los viajeros infectados por el VIH necesitan considerar los problemas que pueden surgir con el empleo de agentes como fármacos antipalúdicos, medicaciones para la aclimatación a las grandes alturas y los compuestos antidiarreicos. Como la zidovudina se metaboliza por glucuronación hepática, los inhibidores de este proceso pueden incrementar las concentraciones del fármaco. La administración concomitante de mefloquina y ritonavir puede dar por resultado disminución de las concentraciones plasmáticas de este último. En cambio, no se indentificó una influencia relevante de la administración concomitante de mefloquina sobre las concentraciones plasmáticas de indinavir o nelfinavir en dos viajeros infectados por el virus de inmunodeficiencia humana.

Enfermedad crónica, discapacidad y viajes

Los problemas de salud crónicos no deben impedir un viaje, pero pueden tomarse medidas especiales para que éste resulte más seguro y cómodo.

Enfermedades cardíacas

Los episodios cardiovasculares son la causa principal de muerte y de las urgencias en los viajeros durante los vuelos comerciales. Las personas con enfermedades cardíacas deben revisar sus itinerarios con un médico antes de comenzar el viaje, no siendo aconsejable viajar en condiciones adversas o a destinos remotos. En su equipaje de mano deben llevar un suministro adicional de todas las medicaciones y una copia de un electrocardiograma reciente, así como el nombre y el número de teléfono del médico del paciente. Los aparatos de seguridad de los aeropuertos no afectan a los marcapasos, pero las comprobaciones telefónicas electrónicas de su funcionamiento no pueden ser transmitidas vía satélite. Puede resultar útil un suplemento de oxígeno, que debe ser ordenado por un médico (ya que los sistemas de aporte de oxígeno no están normalizados) entre 48 y 72 h antes del vuelo. En los aviones no está permitido llevar botellas de oxígeno personales. El viajero debe solicitar un asiento de pasillo y debe caminar, realizar ejercicios de flexión y estiramiento, y permanecer bien hidratado durante el vuelo para evitar una trombosis venosa o una embolia pulmonar.

Enfermedad pulmonar crónica

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es uno de los diagnósticos más frecuentes en los pacientes que requieren atención de urgencia por síntomas que aparecen durante los vuelos. Estos enfermos experimentan disnea, edema, sibilancias, cianosis y dolor precordial. El mejor parámetro para pronosticar la aparición de estos síntomas es la Pa_{O_2} a nivel del mar. Una Pa_{O_2} de por lo menos 72 mmHg corresponde a una Pa_{O_2} durante el vuelo de aproximadamente 55 mmHg, si la presión de la cabina está presurizada a 2 500 m. Por tanto, si la Pa_{O_2} basal del viajero es inferior a 72 mmHg, debe considerarse el aporte de oxígeno suplementario durante el vuelo. La función pulmonar se potencia también manteniendo el tratamiento broncodilatador y el uso de glucocorticoides conforme a las órdenes del médico. Las contraindicaciones para el vuelo son el broncoespasmo activo, las infecciones de las vías respiratorias inferiores, la flebitis, la hipertensión pulmonar, la cirugía torácica reciente (en las tres semanas previas) y el neumotórax. Si la contaminación atmosférica en el lugar de destino es excesiva, deberá considerarse la posibilidad de reducir el nivel de actividad al aire libre.

Diabetes mellitus

Cuando viajan, los diabéticos suelen sufrir alteraciones del control de la glucemia y de sus necesidades de insulina. Los cambios de horario, de la cantidad y momento de la ingestión de alimentos, así como de la actividad física exigen una valoración más cuidadosa del control metabólico. El paciente diabético que viaja debe llevar en su equipaje de mano sus medicamentos (incluido un envase de insulina regular para urgencias), jeringas y agujas de insulina, equipo y suministro para la monitorización de la glucosa y tentempiés. La insulina permanece estable durante unos tres meses a temperatura ambiente, pero debe conservarse lo más fría posible. El viajero debe llevar el nombre y el número de teléfono de su médico y una tarjeta o collar en el que se indiquen sus problemas médicos y el tipo y dosis de insulina que utiliza. Cuando se cruzan seis o más husos horarios, las necesidades de insulina pueden cambiar temporalmente, dependiendo de la ingesta de alimentos y de la actividad física. En los viajes hacia el este (p. ej., de Estados Unidos a Europa), es posible que deba reducirse la dosis matutina de insulina, controlando la glucemia durante el día para definir si se necesita una cantidad adicional de insulina. En los vuelos hacia el oeste, al aumentar la duración del día puede requerirse una dosis adicional de insulina regular. Un requisito esencial para el viajero diabético es un calzado cómodo.

Otros grupos especiales

Otros grupos para los que se están proponiendo medidas especiales cuando viajan son los pacientes en diálisis, los que se han sometido a un trasplante y los que sufren otras discapacidades. Hasta 13% de los viajeros tiene algún tipo de discapacidad, pero son pocos los grupos de apoyo y las compañías de viajes que prestan atención a esta población cada vez más numerosa. La clave para un viaje seguro es siempre una investigación adecuada realizada con el tiempo suficiente. Los pacientes sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria crónica pueden enviar sus soluciones de diálisis a sus lugares de destino antes de viajar ellos. Deben llevar consigo su historia clínica básica,

así como antibióticos para tratarse ellos mismos una posible peritonitis. Los pacientes en hemodiálisis han de hacer reservas en centros de diálisis antes de partir. Los receptores de trasplantes no deben viajar a lugares distantes, por lo menos hasta que haya transcurrido un año desde la intervención, ya que casi todos los episodios de rechazo tienen lugar antes de ese plazo. Las interacciones medicamentosas son una fuente de grave preocupación para estos viajeros, por lo que deben llevar la información médica adecuada, además del nombre y el número de teléfono de su médico. Algunos viajeros toman glucocorticoides y llevan dosis de estrés por si caen enfermos. La vacunación de estos viajeros inmunodeprimidos puede proporcionar una protección insuficiente frente a determinadas infecciones. Por tanto, el viajero y el médico deben considerar con todo cuidado los destinos apropiados.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Problemas tras el retorno

Los problemas médicos más frecuentes que afectan a los viajeros después de su regreso son diarrea, fiebre, enfermedades respiratorias y enfermedades cutáneas. A menudo existen otros problemas que pueden pasar inadvertidos, como fatiga y estrés emocional, ante todo cuando el viaje ha sido largo. El método de diagnóstico requiere cierto conocimiento de la medicina geográfica, en especial de la epidemiología y de la presentación clínica de las infecciones. La historia geográfica debe centrarse en el itinerario exacto del viajero, incluidas las fechas de partida y llegada, la historia de exposiciones (imprudencias alimentarias, procedencia del agua consumida, contacto con agua dulce, actividad sexual, contacto con animales, picaduras de insectos), la localización y el estilo del viaje (urbano o rural, alojamiento en hoteles de primera clase o acampada), la historia de vacunaciones y el uso de quimioprofilaxis antipalúdica.

Diarrea

Véase antes en este capítulo "Prevención de enfermedad gastrointestinal".

Fiebre

Debido a que la muerte por infección por *P. falciparum* puede producirse después de sólo algunos días de evolución de la enfermedad, la fiebre en una persona que ha regresado de una zona endémica debe considerarse una urgencia médica. Aunque la "fiebre de los trópicos" no siempre tiene una causa tropical, el primer diagnóstico que debe considerarse es el paludismo. El riesgo de infección por *P. falciparum* es máximo entre los viajeros que vuelven de África u Oceanía y en aquellos en los que los síntomas se han desarrollado en los dos meses siguientes a su regreso. Otras causas importantes de fiebre después de un viaje son la hepatitis viral (hepatitis A y E), la fiebre tifoidea, la enteritis bacteriana, las infecciones por arbovirus (p. ej., el dengue), las infecciones por rickettsias (incluida la fiebre moteada de las Montañas Rocosas, el tifus de los matorrales o la fiebre Q) y, en casos raros, la leptospirosis, la infección aguda por el VIH y los abscesos hepáticos por amebas. En por lo menos 25% de los casos no logra encontrarse alguna causa y la enfermedad se resuelve espontáneamente. Los médicos deben tener presente que ningún agente antipalúdico actual garantiza la protección frente a la enfermedad y que algunas vacunaciones (particularmente las de la fiebre tifoidea) sólo ofrecen una protección parcial.

Como se comentó anteriormente, el estudio de una persona con fiebre que acaba de regresar de un viaje comienza con una anamnesis médica y geográfica detallada. Conocer las fechas exactas de

llegada y salida de regiones tropicales permite al médico identificar los períodos de incubación más cortos y más largos posibles para las enfermedades incluidas en el diagnóstico diferencial. Por ejemplo, un viajero que presente fiebre antes de una semana tras la llegada desde una zona endémica de paludismo no puede padecer la enfermedad, ya que el período de incubación es demasiado corto, mientras que una fiebre que aparece más de dos semanas después de la salida desde una zona endémica no puede estar causada por el dengue debido a que el período de incubación es demasiado largo. En la exploración física debe prestarse especial atención a la piel para evitar pasar por alto una escara o un exantema leve.

Cuando no es posible precisar un diagnóstico específico, se sugiere efectuar los estudios siguientes, de ser aplicables: citología hemática completa, pruebas de la función hepática, frotis sanguíneos gruesos y delgados para identificar a los agentes del paludismo (repetidos en dos ocasiones si es necesario), análisis general de orina, urocultivos y hemocultivos (repetidos una vez), radiografía de tórax, y obtención de una muestra de suero de fase aguda que se conservará para el estudio en conjunto con una muestra par de suero de fase de convalecencia.

Enfermedades cutáneas

Los cuadros cutáneos más frecuentes de los viajeros que regresan a casa son piodermias, quemaduras solares, picaduras de insectos, úlceras cutáneas y larva migratoria cutánea. En los casos de úlceras cutáneas persistentes, debe pensarse en los diagnósticos de leishmaniasis, infección por micobacterias o infección micótica cutánea. Para detectar las escaras por rickettsias en un paciente febril o el agujero central de respiración de un "divieso" por miasis resulta esencial llevar a cabo una inspección cuidadosa y completa de la piel.

Enfermedades infecciosas emergentes

En los últimos años, los viajes y el comercio internacionales han propiciado la diseminación mundial de la infección por el VIH, originado la reaparición del cólera como amenaza mundial para la salud y creado un miedo considerable a la posible diseminación del virus del Ébola y el síndrome respiratorio agudo grave (*severe acute respiratory syndrome*, SARS). Para los viajeros existen preocupaciones más realistas. Uno de los brotes de mayor tamaño del dengue jamás visto está arrasando hoy en día a Latinoamérica, se está describiendo la presencia de esquistosomiasis en lagos africanos previamente no afectados, y están surgiendo cepas resistentes a los antibióticos de microorganismos de transmision sexual y entéricos a una tasa alarmante en el mundo en desarrollo. Además, se han planteado preocupaciones sobre el potencial del bioterrorismo con cepas no sólo ordinarias de agentes poco frecuentes, sin también con cepas mutantes. El tiempo dirá si los viajeros (al igual que las personas que permanecen en sus hogares) se vacunarán de manera sistemática contra enfermedades como el carbunco sintomático y la viruela. Como postuló el Dr. Joshua Lederberg, laureado con el Premio Nobel: "el microorganismo que ayer infectó a un niño en un continente distante, puede llegar hoy a nuestros propios hijos y mañana desencadenar una pandemia mundial". El clínico experimentado comprenderá que nunca está de más insistir en la

importancia de obtener antecedentes completos sobre los viajes de sus pacientes.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Aerospace Medical Association Air Transport Medicine Committee: Medical guidelines for air travel. Aviat Space Environ Med 67(Suppl 10):b1, 1996

Caumes E et al: Dermatoses associated with travel to tropical countries: A prospective study of the diagnosis and management of 269 patients presenting to a tropical disease unit. Clin Infect Dis 20:542, 1995 [PMID: 7756473]

Centers for Disease Control and Prevention: *Health Information for International Travel 2003-2004*. HHS publication no (CDC) 92-8280. Washington, DC, Government Printing Office, 2003 (http://www.cdc.gov/travel/yb/index.htm)

DuPont HL, Capsuto EG: Persistent diarrhea in travelers. Clin Infect Dis 22:124, 1996 [PMID: 8824975]

Ericsson CD: Travelers' diarrhea: Epidemiology, prevention and self-treatment. Infect Dis Clin North Am 12:285, 1998 [PMID: 9658246]

Fradin MS: Mosquitoes and mosquito repellents: A clinician's guide. Ann Intern Med 128:931, 1998 [PMID: 9634433]

Furrer H et al: Increased risk of wasting syndrome in HIV-infected travellers: Prospective multicentre study. Trans R Soc Trop Med Hyg 95:484, 2001 [PMID: 11706654]

Kain KC et al: Malaria chemoprophylaxis in the age of drug resistance. I. Currently recommended drug regimens. Clin Infect Dis 33:226, 2001 [PMID: 11418883]

Kemmerer TP et al: Health problems of corporate travelers: Risk factors and management. J Travel Med 5:184, 1998 [PMID: 9876192]

Keystone JS et al: *Travel Medicine*. Mosby, Philadelphia, 2004

Keystone JS et al: Internet and computer-based resources for travel medicine practitioners. Clin Infect Dis 32:757, 2001 [PMID: 11229844]

Keystone JS: GIDEON computer program for diagnosing and teaching geographic medicine. J Travel Med 6:152, 1999 [PMID: 10381973]

Magill AJ: Fever in the returned traveler. Infect Dis Clin North Am 12:455, 1998

Mileno MD, Bia FJ: The compromised traveler. Infect Dis Clin North Am 12:369, 1998 [PMID: 9658250]

Rhoads JL et al: Safety and immunogenicity of multiple conventional immunizations administered during early HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr 4:724, 1991 [PMID: 1675680]

Ryan ET et al: Illness after international travel. N Engl J Med 347:505, 2002 [PMID: 12181406]

Ryan ET: Health advice and immunizations for travelers. N Engl J Med 342:1716, 2000 [PMID: 10841875]

Samuel B, Barry M: The pregnant traveler. Infect Dis Clin North Am 12:323, 1998

Shanks GD et al: Malaria chemoprophylaxis in the age of drug resistance. II. Drugs that may be available in the future. Clin Infect Dis 33:381, 2001 [PMID: 11438908]

Spira A: Assessment of travellers who return. Lancet 361:1459, 2003 [PMID: 12727414]

Spira A: Preparing the traveller. Lancet 361:1368, 2003 [PMID: 12711486]

Websites of Interest: Chronic renal failure: http://www.kidney.org. Diabetes: http://www.diabetesmonitor.com/other-14.htm. Dialysis: http://www.dialysisfinder.com. Disability: http://www.access-able.com. HIV: http://www.aegis.com

Wilson ME et al: Infections in HIV-infected travelers: Risks and prevention. Ann Intern Med 114:582, 1991 [PMID: 2001092]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical | Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

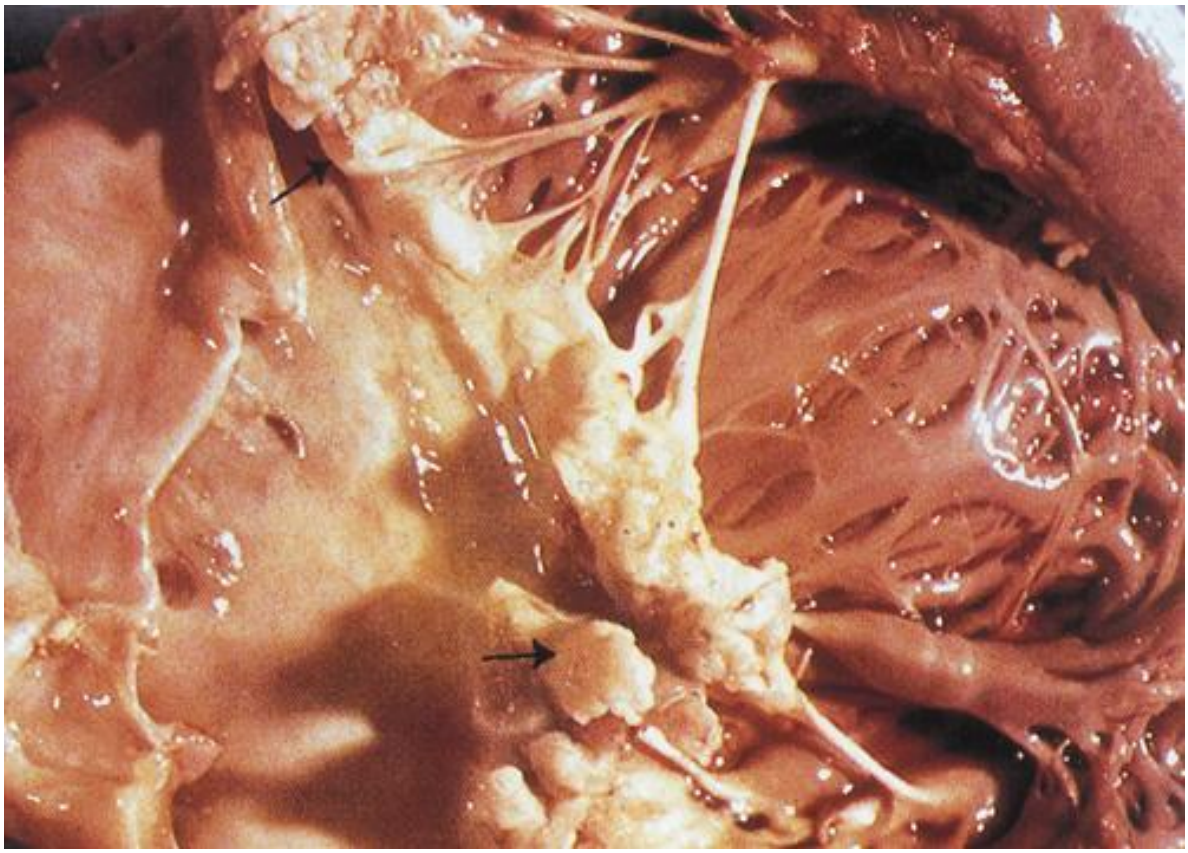
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Endocarditis infecciosa: introducción

La proliferación de microorganismos en el endotelio cardíaco tiene como consecuencia el desarrollo de una endocarditis infecciosa. La lesión característica en el sitio de infección, la *vegetación* (fig. 109-1), consiste en una masa de plaquetas, microcolonias de microorganismos y escasas células inflamatorias. La infección afecta con mayor frecuencia a las válvulas cardíacas (tanto a las válvulas naturales como a las prótesis valvulares), pero también puede ocurrir en el lado de baja presión del tabique ventricular en un defecto, en zonas del endocardio mural dañadas por chorros de sangre o por algunos cuerpos extraños, o en los propios dispositivos intracardíacos. El proceso análogo, que afecta a las comunicaciones arteriovenosas o arterioarteriales (conducto arterioso persistente) o a una coartación aórtica, recibe el nombre de *endarteritis infecciosa*.

FIGURA 109-1.



Vegetaciones *(flechas)* producidas en la endocarditis por *Streptococcus viridans* que afectan a la válvula mitral.

La endocarditis puede clasificarse de acuerdo con la evolución temporal de la enfermedad, el sitio de la infección, la causa de la infección o la presencia de un factor de riesgo predisponente como el consumo de drogas por vía intravenosa. Aunque cada criterio de clasificación proporciona información terapéutica y pronóstica útil, los métodos se superponen y ninguno es suficiente por sí solo. La clasificación de la endocarditis como aguda o subaguda se empleó al principio para describir la enfermedad y el tiempo transcurrido hasta la muerte; en la actualidad se aplica a las características y a la progresión al avance de la infección hasta el momento del diagnóstico. La *endocarditis aguda* es una enfermedad que conlleva fiebre héctica, que lesiona pronto las estructuras cardíacas, produce focos metastásicos extracardíacos diseminados por vía hematógena y, si no recibe tratamiento, evoluciona hasta causar la muerte del paciente en cuestión de semanas. La *endocarditis subaguda* sigue un curso más larvado, provoca lesiones cardíacas estructurales lentamente, si es que llega a provocarlas, rara vez origina infecciones metastásicas y sigue un curso gradualmente progresivo a menos que se complique con un episodio embólico grave o con la rotura de un aneurisma micótico.

En los países desarrollados, la incidencia de endocarditis varía entre 1.5 y 6.2 casos anuales por 100 000 habitantes. A finales del decenio de 1980, en una zona metropolitana de Estados Unidos (Philadelphia), la endocarditis afectó a 9.3 personas por 100 000 habitantes y año. No obstante, 50% de estos casos fue consecuencia del consumo de drogas por vía intravenosa. La incidencia de endocarditis está notablemente aumentada en los ancianos. La tasa acumulada de endocarditis de prótesis valvulares es de 1.5 a 3.0% al año de la sustitución valvular y de 3 a 6% a los cinco años; el riesgo es más alto durante los primeros seis meses tras la sustitución valvular.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Etiología

Se han descrito episodios de endocarditis esporádica por muy diversos tipos de microorganismos, entre ellos múltiples especies de bacterias y hongos. No obstante, la mayor parte de los casos se debe a un pequeño número de especies bacterianas (cuadro 109-1). Los microorganismos causales varían en cierto modo según los distintos tipos clínicos de endocarditis, en parte debido a sus diferentes portales de entrada. La cavidad bucal, la piel y las vías respiratorias superiores son respectivamente los portales primarios de los estreptococos viridans, los estafilococos y los microorganismos del grupo HACEK *(Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella* y *Kingella)* responsables de endocarditis sobre válvulas naturales adquiridas en la comunidad. *Streptococcus bovis* procede del sistema gastrointestinal, donde se vincula con pólipos y a tumores colónicos, mientras que los enterococos acceden al torrente sanguíneo desde el tracto genitourinario. La endocarditis nosocomial de válvulas naturales es consecuencia en gran medida de la bacteriemia originada en los catéteres intravasculares y, con menor frecuencia, de infecciones nosocomiales de heridas y de infecciones de las vías urinarias. La endocarditis complica 6 a 25% de los episodios de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* relacionada con el catéter; se detectan tasas altas mediante detección selectiva con ecocardiografía transesofágica (*transesophageal echocardiography*, TEE) (véase "Ecocardiografía", más adelante en el presente capítulo).

Cuadro 109-1. Microorganismos causantes de las principales formas clínicas de endocarditis

	Porcentaje de casos							
	Endocarditis de válvulas naturales		Endocarditis de prótesis valvulares a los meses indicados de la cirugía valvular			Endocarditis en consumidores de drogas por vía parenteral		
	Adquirido en la comunidad	Nosocomial	<2	2-12	>12	Lado derecho	Lado izquierdo	Total
Microorganismo	**(*n* = 683)**	**(*n* = 82)**	**(*n* = 144)**	**(*n* = 31)**	**(*n* = 194)**	**(*n* = 346)**	**(*n* = 204)**	**(n = 675)**
Estreptococos[a]	32	7	1	9	31	5	15	12
Neumococos	1	—	—	—	—	—	—	—
Enterococos	8	16	8	12	11	2	24	9

Staphylococcus aureus	35	55	22	12	18	77	23	57
Estafilococos coagulasanegativos	4	10	33	32	11	—	—	—
Cocobacilos gramnegativos de crecimiento exigente (grupo HACEK)[b]	3	—	—	—	6	—	—	—
Bacilos gramnegativos	3	5	13	3	6	5	13	7
Especies de *Candida*	1	4	8	12	1	—	12	4
Polimicrobianos/varios	6	1	3	6	5	8	10	7
Difteroides	—	—	6	—	3	—	—	0.1
Cultivo negativo	5	2	5	6	8	3	3	3

[a] Incluye al estreptococo viridans; *Streptococcus bovis*; otros estreptococos agrupables no del grupo A; y especies de *Abiotrophia* (variante nutricional, estreptococos que requieren piridoxal).

[b] Incluye especies de *Haemophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, especies de *Eikenella* y *Kingella kingae*.

Nota: Datos recopilados de múltiples estudios.

La endocarditis de prótesis valvulares que se desarrolla en los dos meses siguientes a la sustitución valvular suele ser el resultado de la contaminación transoperatoria de la prótesis o de una complicación bacteriémica posoperatoria. La naturaleza nosocomial de estas infecciones se refleja en los agentes microbianos primarios que la producen: estafilococos coagulasanegativos, *S. aureus*, bacilos gramnegativos facultativos, difteroides y hongos. Los portales de entrada de los microorganismos que provocan endocarditis transcurridos más de 12 meses de la intervención quirúrgica son similares a los de la endocarditis de válvulas naturales adquirida en la comunidad. Los datos epidemiológicos indican que la endocarditis de prótesis valvulares por estafilococos coagulasanegativos que aparece entre dos y 12 meses después de la operación suele ser de origen nosocomial, pero de comienzo tardío. Por lo menos 85% de los estafilococos coagulasanegativos que causan endocarditis de las prótesis valvulares en los 12 meses siguientes a la intervención son resistentes a la meticilina; la tasa de resistencia a la meticilina disminuye a 25% en los estafilococos coagulasanegativos causantes de endocarditis de prótesis valvulares que aparece más de un año después de la cirugía valvular.

La endocarditis vinculada a derivaciones de marcapasos transvenosos o a dispositivos de desfibrilación implantados suele ser una infección nosocomial. La mayor parte de los episodios ocurre en las semanas siguientes a la implantación o al cambio de generador, y se deben a *S. aureus* o a estafilococos coagulasanegativos.

La endocarditis que afecta a los consumidores de drogas por vía intravenosa, especialmente la infección de la válvula tricúspide, suele deberse a cepas de *S. aureus*, muchas de las cuales son resistentes a la meticilina. Las causas de la infección de las cavidades izquierdas en este tipo de pacientes son más variadas, y las válvulas afectadas a menudo han sufrido daños a consecuencia de episodios previos de endocarditis. Algunos de estos casos se deben a *Pseudomonas aeruginosa* y a especies de *Candida*, y

existen casos esporádicos originados por microorganismos poco frecuentes, como especies de *Bacillus*, *Lactobacillus* y *Corynebacterium*. La endocarditis polimicrobiana es más frecuente en los consumidores de drogas por vía intravenosa que en los pacientes que no se inyectan drogas. La presencia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en esta población no tiene un impacto relevante sobre las causas de endocarditis.

En 5 a 15% de los pacientes con endocarditis los cultivos son negativos; en un tercio a 50% de estos casos, la negatividad se debe a una exposición previa a antibióticos. El resto de estos pacientes presenta una infección por microorganismos de crecimiento exigente, como estreptococos que requieren piridoxal (actualmente designados como especies de *Abiotrophia*), los microorganismos cocobacilares gramnegativos del grupo HACEK, *Bartonella henselae* o *Bartonella quintana*. Algunos microorganismos de crecimiento exigente que causan endocarditis se vinculan con contextos epidemiológicos característicos (p. ej., *Coxiella burnetti* en Europa, especies de *Brucella* en Oriente Medio). *Tropheryma whipplii* causa una forma de endocarditis larvada afebril con cultivos negativos.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 15972563]

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 15972564]

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 15972569]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patogenia

A menos que esté lesionado, el endotelio normal es resistente a las infecciones por la mayor parte de las bacterias y a la formación de trombos. La lesión del endotelio (p. ej., los sitios de impacto de chorros a gran velocidad o el lado de baja presión de una lesión cardíaca estructural) causa un flujo aberrante y permite la infección directa por microorganismos virulentos o el desarrollo de un trombo no infectado de plaquetas-fibrina, un proceso que recibe el nombre de *endocarditis trombótica no bacteriana* (*nonbacterial thrombotic endocarditis*, NBTE). El trombo actúa subsiguientemente como sitio de fijación bacteriana durante la bacteriemia transitoria. Las lesiones cardíacas que con mayor frecuencia producen una NBTE son la insuficiencia de la mitral, la estenosis aórtica, las comunicaciones interventriculares y las cardiopatías congénitas complejas. Estas lesiones se deben a cardiopatía reumática (especialmente en los países en vías de desarrollo, en los que la fiebre reumática sigue siendo prevalente), el prolapso de la válvula mitral, la cardiopatía degenerativa y las malformaciones congénitas. La NBTE también se origina a consecuencia de un estado de hipercoagulabilidad; este fenómeno da lugar a una entidad clínica denominada *endocarditis marántica* (observada en pacientes con una neoplasia maligna) y a vegetaciones blandas que complican el lupus eritematoso sistémico y el síndrome de anticuerpos antifosfolípido.

Los microorganismos que causan endocarditis suelen penetrar en el torrente sanguíneo a partir de las superficies mucosas, la piel o los sitios de infección focal. Excepto por las bacterias de mayor virulencia (p. ej., *S. aureus*), que son capaces de adherirse directamente al endotelio intacto o al tejido subendotelial expuesto, los microorganismos del torrente sanguíneo se adhieren a trombos. Si son resistentes a la actividad bactericida del suero y los péptidos microbicidas descargados por las plaquetas, los microorganismos proliferan e inducen un estado procoagulante en el sitio al desencadenar la actividad del factor hístico desde los monocitos adherentes o, en el caso de *S. aureus,* desde los monocitos y el endotelio intacto. El depósito de fibrina, resultante del inicio de la cascada de la coagulación por el factor hístico, se combina con la agregación plaquetaria, estimulada por el factor hístico y además, de manera independiente, por los microorganismos que están proliferando, para generar una vegetación infectada. Los microorganismos que producen endocarditis tienen componentes de superficie que facilitan la adherencia al endotelio lesionado y a las proteínas del hospedador o, en el caso de *S. aureus,* a las células endoteliales intactas o a los trombos. Facilitan la adherencia las proteínas fijadoras de fibronectina que se encuentran sobre

muchas bacterias grampositivas, el factor de aglutinación (proteína de superficie fijadora de fibrinógeno y fibrina) sobre *S. aureus,* y los glucanos situados sobre los estreptococos. Se requieren proteínas fijadoras de fibronectina para la invasión del endotelio intacto por *S. aureus;* por ello, estas proteínas de superficie pueden facilitar la infección de válvulas previamente normales. En ausencia de defensas de hospedador, los microorganismos incorporados en la vegetación de plaquetas y fibrina en desarrollo proliferan para formar microcolonias densas. Los microorganismos que se encuentran en la profundidad de las vegetaciones son inactivos desde el punto de vista metabólico (no crecen) y son relativamente resistentes a la destrucción por los agentes antimicrobianos. Los microorganismos de superficie proliferantes se están descargando continuamente hacia la sangre circulante, desde la que algunos se someten a depuración por el sistema reticuloendotelial y otros se depositan nuevamente en la vegetación y estimulan el crecimiento ulterior de ésta.

Las consecuencias fisiopatológicas y las manifestaciones clínicas de la endocarditis (aparte de los síntomas constitucionales, que probablemente deriven de la producción de citocinas) se deben a la lesión de las estructuras intracardíacas; la embolización de fragmentos de las vegetaciones, que origina infección o infarto en sitios distantes; la infección hematógena durante la bacteriemia; y la lesión hística por el depósito de inmunocomplejos circulantes o por respuestas inmunitarias frente a los antígenos bacterianos depositados.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

El síndrome clínico de la endocarditis infecciosa es sumamente variable, puede afectar a diversos órganos y abarca un espectro continuo que discurre desde la presentación aguda a la presentación subaguda. La endocarditis de las válvulas naturales (tanto nosocomial como adquirida en la comunidad), la endocarditis de las prótesis valvulares y la endocarditis debida al consumo de drogas por vía intravenosa comparten ciertas manifestaciones clínicas y datos de laboratorio (cuadro 109-2). Aunque la relación no es absoluta, el microorganismo causante es principalmente responsable del curso temporal de la endocarditis. Los estreptococos hemolíticos beta, *S. aureus* y los neumococos provocan de forma característica una enfermedad de curso agudo, aunque en algunas ocasiones *S. aureus* se vincula con una enfermedad subaguda. La endocarditis por *Staphylococcus lugdunensis* (una especie coagulasanegativa) o por enterococos puede causar una enfermedad aguda. La endocarditis subaguda generalmente se debe a estreptococos viridans, enterococos, estafilococos coagulasanegativos y microorganismos del grupo HACEK. La endocarditis causada por especies de *Bartonella* y por el agente de la fiebre Q, *C. burnetii*, es excepcionalmente larvada.

Cuadro 109-2. Características clínicas y de laboratorio de la endocarditis infecciosa

Característica	Frecuencia, %
Fiebre	80-90
Escalofríos y sudación	40-75
Anorexia, pérdida de peso, malestar general	25-50
Mialgias, artralgias	15-30
Dolor de espalda	7-15
Soplo cardíaco	80-85
Soplo de insuficiencia de nueva aparición o empeoramiento de uno ya existente	10-40
Émbolos arteriales	20-50
Esplenomegalia	15-50
Acropaquias	10-20

Manifestaciones neurológicas	20-40
Manifestaciones periféricas (nódulos de Osler, hemorragias subungueales, lesiones de Janeway, manchas de Roth)	2-15
Petequias	10-40
Datos de laboratorio	
Anemia	70-90
Leucocitosis	20-30
Hematuria microscópica	30-50
Elevación de la tasa de eritrosedimentación	>90
Factor reumatoide	50
Inmunocomplejos circulantes	65-100
Disminución del complemento sérico	5-40

Las características clínicas de la endocarditis son inespecíficas. No obstante, estos síntomas en un paciente febril con anomalías valvulares o un patrón conductual que predispone al desarrollo de endocarditis (consumo de drogas por vía intravenosa) sugieren el diagnóstico, al igual que la presencia de bacteriemia debida a microorganismos que a menudo causan endocarditis, émbolos arteriales sin otra explicación e incompetencia valvular cardíaca progresiva. En los pacientes con presentaciones subagudas, la fiebre es típicamente de bajo grado, y rara vez supera los 39.°C; en cambio, en la endocarditis aguda a menudo se observan temperaturas comprendidas entre los 39.4 y 40°C. La fiebre puede estar amortiguada o faltar en los pacientes ancianos o gravemente debilitados, o en los que presentan insuficiencia cardíaca o renal marcadas.

Manifestaciones cardíacas

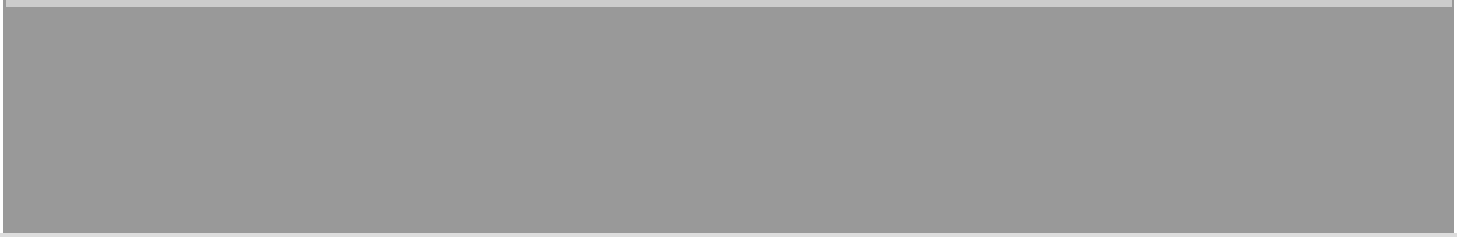
Aunque los soplos cardíacos suelen ser indicativos de la cardiopatía subyacente más que de la endocarditis, la lesión valvular y la rotura de las cuerdas tendinosas pueden provocar la aparición de nuevos soplos de insuficiencia. En la endocarditis aguda de una válvula normal, los soplos se oyen en el momento de la presentación sólo en 30 a 45% de los pacientes, pero acaban por detectarse en 85%. En 30 a 40% de los pacientes se desarrolla insuficiencia cardíaca; suele ser consecuencia de una disfunción valvular, pero en ocasiones se debe a miocarditis vinculada a endocarditis o a una fístula intracardíaca. La evolución cronológica de la insuficiencia cardíaca es variable, y depende de la gravedad de la disfunción valvular. La insuficiencia debida a una disfunción de la válvula aórtica progresa con mayor rapidez que la debida a una disfunción de la válvula mitral. La extensión de la infección más allá de las valvas al tejido adyacente del anillo o al miocardio provoca abscesos perivasculares, que a su vez pueden dar lugar a fístulas (desde la raíz aórtica a las cavidades cardíacas o entre cavidades cardíacas), con aparición de nuevos soplos. Los abscesos pueden penetrar desde el anillo de la válvula aórtica a través del epicardio y causar una pericarditis. La extensión de la infección en el tejido paravalvular adyacente hacia la cúspide derecha o la cúspide no coronaria de la válvula aórtica puede interrumpir el sistema de conducción

en la porción superior del tabique interventricular y provocar grados variables de bloqueo cardíaco. Aunque los abscesos perivasculares originados en la válvula mitral pueden interrumpir las vías de conducción cerca del nodo auriculoventricular o en la porción proximal del haz de His, esta interrupción rara vez se produce. Los émbolos en una arteria coronaria pueden provocar un infarto del miocardio; no obstante, los infartos transmurales de origen embólico son poco frecuentes.

Manifestaciones extracardíacas

Las manifestaciones periféricas no supurativas clásicas de la endocarditis subaguda se relacionan con la duración de la infección y en la actualidad son infrecuentes gracias al diagnóstico y al tratamiento precoces. En cambio, la embolización séptica que imita a algunas de estas lesiones (hemorragia subungueal, nódulos de Osler) es frecuente en los pacientes con endocarditis aguda por *S. aureus* (fig. 109-2). Los síntomas musculoesqueléticos, como artritis inflamatoria inespecífica y dolor de espalda, suelen remitir pronto con el tratamiento, pero es preciso diferenciarlos de los síntomas de una infección metastásica focal. La infección focal transportada por vía hematógena puede afectar a cualquier órgano, pero es clínicamente evidente con mayor frecuencia en la piel, el bazo, los riñones, el sistema esquelético y las meninges. Los émbolos arteriales son clínicamente evidentes hasta en 50% de los pacientes. Las vegetaciones >10 mm de diámetro (medidas mediante ecocardiografía) y las situadas en la válvula mitral tienen una mayor probabilidad de embolizar que las vegetaciones pequeñas o que afectan a válvulas distintas de la mitral. En el momento de la presentación a menudo se detectan episodios embólicos (incluso con infarto) de las extremidades, el bazo, el riñón (fig. 109-3), el intestino o el cerebro. Con tratamiento antibiótico, la frecuencia de episodios embólicos se reduce de 13 por 1 000 pacientes-días durante la primera semana a 1.2 por 1 000 pacientes-días tras la tercera semana. Los émbolos que ocurren en las últimas fases del tratamiento eficaz o después de éste no constituyen en sí mismas una prueba del fracaso del tratamiento antimicrobiano. Los síntomas neurológicos, que suelen deberse a ictus embólicos, aparecen en hasta 40% de los pacientes. Otras complicaciones neurológicas son la meningitis purulenta o aséptica, la hemorragia intracraneal debida a infartos hemorrágicos o a rotura de aneurismas micóticos, las convulsiones y la encefalopatía. (Los *aneurismas micóticos* son dilataciones focales de las arterias que se producen en puntos de la pared de éstas que se han debilitado a causa de la infección en los *vasa vasorum* o en los sitios en los que se han albergado émbolos sépticos.) Se producen a menudo microabscesos en encéfalo y meninges en caso de endocarditis por *S. aureus;* son poco frecuentes los abscesos que se pueden drenar por medios quirúrgicos.

FIGURA 109-2.





Émbolos sépticos con hemorragia e infarto de la endocarditis aguda causada por *Staphylococcus aureus*. (Cortesía de *L. Baden.*)

FIGURA 109-3.



Tomografía computadorizada del abdomen que muestra infartos embólicos voluminosos en el bazo y el riñón izquierdo de un paciente con endocarditis por *Bartonella*.

El depósito de inmunocomplejos en la membrana basal glomerular causa glomerulonefritis hipocomplementémica difusa y disfunción renal, que suele mejorar con el tratamiento antimicrobiano eficaz. Los infartos renales embólicos causan dolor en el flanco y hematuria, pero rara vez provocan disfunción renal

Manifestaciones de trastornos predisponentes específicos

En casi 50% de los pacientes con endocarditis vinculada al uso de drogas por vía intravenosa, la infección se limita a la válvula tricúspide. Estos pacientes presentan fiebre, un soplo débil o ausente y (en 75% de los casos) datos pulmonares destacados, como tos, dolor precordial de tipo pleurítico, infiltrados pulmonares nodulares y, en algunas ocasiones, pioneumotórax. La infección que afecta a las válvulas del lado izquierdo del corazón se manifiesta por las características clínicas de la endocarditis.

La endocarditis nosocomial (definida como la que aparece a consecuencia de la atención hospitalaria en el mes previo y que suele presentarse como bacteriemia intravascular relacionada con el catéter), si no se vincula con un dispositivo intracardíaco retenido, tiene manifestaciones características. La endocarditis vinculada a catéteres de arteria pulmonar con dirección de flujo suele ser encubierta, los síntomas están encubiertos por enfermedades críticas asociadas y suele diagnosticarse en la necropsia. La endocarditis vinculada a una derivación de marcapasos transvenoso, a un desfibrilador implantado, o a ambos dispositivos, suele aparecer tras la implantación inicial o tras el cambio de una unidad de generador. Puede asociarse a una infección de la bolsa del generador evidente o encubierta y provoca fiebre, un soplo mínimo y síntomas pulmonares similares a los que se observan en los consumidores de drogas por vía intravenosa con endocarditis tricuspídea.

La endocarditis de prótesis valvulares presenta características clínicas típicas. Los casos que se inician en los 60 días siguientes a la cirugía valvular (comienzo precoz) cursan sin manifestaciones vasculares periféricas, y pueden quedar encubiertos por manifestaciones comorbosas vinculadas a la reciente cirugía. En las presentaciones tanto precoces como más tardías la infección paravalvular es frecuente y a menudo provoca una dehiscencia valvular parcial, soplos de insuficiencia, insuficiencia cardiaca congestiva o una alteración del sistema de conducción.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

Criterios de Duke

El diagnóstico de endocarditis infecciosa se establece con certeza únicamente cuando las vegetaciones obtenidas en la cirugía cardíaca, en la necropsia o de una arteria (un émbolo) se someten a un estudio histológico y microbiológico. No obstante, sobre la base de los datos clínicos, de laboratorio y ecocardiográficos se ha desarrollado un esquema sumamente sensible y específico, denominado *criterios de Duke* (cuadro 109-3). La documentación de dos criterios mayores, de un criterio mayor y tres criterios menores o de cinco criterios menores permite establecer un diagnóstico clínico de endocarditis confirmada. Se rechaza el diagnóstico de endocarditis si se establece un diagnóstico alternativo, si los síntomas se resuelven y no reaparecen con cuatro días, o menos, de tratamiento antibiótico, o si la cirugía o la necropsia después de cuatro días, o menos, de tratamiento antimicrobiano no ofrecen pruebas histológicas de endocarditis. Las enfermedades no clasificadas o que se rechazan como endocarditis definida se consideran casos de posible endocarditis infecciosa cuando satisfacen un criterio mayor y un criterio menor o tres criterios menores. Al requerir la identificación de los aspectos clínicos de la endocarditis para clasificarla como posiblemente infecciosa se incrementa la especificidad del esquema sin reducir en grado importante su sensibilidad.

Cuadro 109-3. Criterios de Duke para el diagnóstico clínico de endocarditis infecciosa

Derechos no disponibles para su reproducción en soporte electrónico.

[a] Exclusión de los hemocultivos positivos aislados para estafilococos coagulasapositivos y difteroides, que son contaminantes habituales de los cultivos, y microorganismos que no causan con frecuencia endocarditis, como los bacilos gramnegativos.

Nota: HACEK, especies de *Haemophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*.

Fuente: Adaptado de Li et al., con autorización de University of Chicago Press.

Los papeles de la bacteriemia y de los datos ecocardiográficos en el diagnóstico de la endocarditis quedan convenientemente destacados en los criterios de Duke. El hecho de que varios cultivos de sangre obtenidos a lo largo del tiempo sean positivos concuerda con la baja densidad continuada de

la bacteriemia observada en los pacientes con endocarditis (≤100 microorganismos/ml). Entre los pacientes con endocarditis no tratada que al final tienen un hemocultivo positivo, 95% de todos los hemocultivos son positivos, y en 98% de los casos uno de los dos grupos iniciales de cultivos permite detectar el microorganismo causal. Los criterios diagnósticos dan importancia a la especie de microorganismo aislada de los hemocultivos. Para cumplir un criterio mayor, el aislamiento de un microorganismo que causa tanto endocarditis como bacteriemia en ausencia de endocarditis (p. ej., *S. aureus*, enterococos) debe producirse de forma repetida (es decir, debe existir una bacteriemia persistente) y en ausencia de un foco primario de infección. Los microorganismos que rara vez son causa de endocarditis pero que suele contaminar los hemocultivos (p. ej., difteroides, especies coagulasanegativas) deben aislarse repetidamente para que su aislamiento pueda considerarse un criterio mayor.

Hemocultivos

El aislamiento del microorganismo causal a partir de los hemocultivos es crucial no sólo para el diagnóstico sino también para definir la sensibilidad antimicrobiana y para la planificación del tratamiento. En ausencia de antibioticoterapia previa, debe obtenerse un total de tres grupos de hemocultivos de distintos sitios de venopunción en un período de 24 h, idealmente con una separación entre el primero y el último de por lo menos 1 h. Si los cultivos siguen siendo negativos transcurridas 48 a 72 h, deben obtenerse dos o tres hemocultivos más, incluido un cultivo con la técnica de lisis-centrifugación, y debe pedirse al laboratorio que centre la búsqueda en microorganismos de crecimiento exigente prolongando el tiempo de incubación y realizando subcultivos especiales. No debe administrarse tratamiento antibiótico empírico inicial a los pacientes hemodinámicamente estables con endocarditis subaguda, en especial a los que han recibido antibióticos en las dos semanas previas; por consiguiente, en caso necesario podrán obtenerse cultivos adicionales sin la confusión derivada de la administración de un tratamiento empírico. Los pacientes con endocarditis aguda o con deterioro de su hemodinámica que pueden requerir cirugía de urgencia deben recibir tratamiento empírico inmediatamente después de obtener los tres grupos iniciales de hemocultivos.

Cultivos no sanguíneos para la identificación del agente causal

Pueden utilizarse pruebas serológicas para identificar ciertos microorganismos causantes de endocarditis que son difíciles de recuperar mediante hemocultivo: *Brucella*, *Bartonella*, *Legionella* y *C. burnetii*. También pueden identificarse los patógenos en las vegetaciones mediante cultivo, mediante examen al microscopio con tinciones especiales (la tinción con ácido peryódico de Schiff para *T. whipplei*) y mediante el uso de la reacción en cadena de la polimerasa para recuperar rRNA 16S o DNA microbiano específico.

Ecocardiografía

El estudio por imagen del corazón mediante ecocardiografía permite obtener una confirmación anatómica de la endocarditis infecciosa, delimitar el tamaño de las vegetaciones, detectar las

complicaciones intracardíacas y valorar la función cardíaca. La técnica óptima en este contexto es el estudio bidimensional con flujo en color y Doppler continuo además de pulsátil. La ecocardiografía transtorácica (*transthoracic echocardiography*, TTE) es un procedimiento incruento y excepcionalmente específico; no obstante, no permite detectar vegetaciones de menos de 2 mm de diámetro, y en 20% de los pacientes resulta técnicamente deficiente debido a la presencia de enfisema o por el hábito corporal específico del enfermo. Por tanto, la TTE detecta las vegetaciones tan sólo en 65% de los pacientes con endocarditis clínica confirmada (es decir, tiene una sensibilidad de 65%). Además, esta técnica no es adecuada para la evaluación de las prótesis valvulares ni para la detección de las complicaciones intracardíacas. La ecocardiografía transesofágica (TEE) es un procedimiento seguro y bastante más sensible que la TTE. Detecta las vegetaciones en más de 90% de los pacientes con endocarditis confirmada; no obstante, en 6 a 18% de los pacientes con endocarditis se obtienen estudios negativos falsos. La TEE es el método óptimo para el diagnóstico de endocarditis de las prótesis valvulares o para la detección de abscesos miocárdicos, perforación valvular o fístulas intracardíacas.

Los expertos se muestran a favor de realizar una evaluación ecocardiográfica de todos los pacientes con un diagnóstico clínico de endocarditis; no obstante, esta técnica no debe utilizarse para realizar una valoración selectiva de los pacientes con hemocultivos positivos con otra posible explicación ni en pacientes con fiebre inexplicada. En los pacientes con una baja probabilidad previa a la prueba de tener endocarditis (<5%), la negatividad de una TTE de alta calidad es suficiente para excluir la existencia de endocarditis. En el caso de los pacientes cuyo hábito corporal dificulta el estudio con TTE, así como en los que pueden tener una endocarditis de prótesis valvulares o que se encuentran en situación de alto riesgo de experimentar complicaciones intracardíacas, la modalidad preferente de diagnóstico por imagen es la TEE. Si los pacientes tienen una probabilidad previa a la prueba de endocarditis que oscila entre 5 y 50%, la evaluación inicial con TEE (en lugar de una estrategia secuencial de TTE, la cual, si es negativa, se seguirá de una TEE) es una estrategia rentable. Una TEE negativa cuando es probable que exista una endocarditis no excluye el diagnóstico, sino que justifica la repetición del estudio siete a 10 días después con una técnica multiplanar óptima.

Otros estudios

Hay muchos estudios de laboratorio que, si bien no contribuyen a la evaluación diagnóstica, sí, en cambio, son muy útiles para el tratamiento de los pacientes con endocarditis; estos estudios son un hemograma completo, la medición de la creatinina, la radiografía de tórax y la electrocardiografía. La tasa de eritrosedimentación, el nivel de proteína C reactiva, el título de inmunocomplejos circulantes y la concentración de factor reumatoide suelen estar aumentados en la endocarditis (cuadro 109-2). El cateterismo cardíaco resulta de utilidad únicamente para valorar la permeabilidad de las arterias coronarias en los sujetos mayores que van a someterse a una intervención quirúrgica a consecuencia de su endocarditis.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

Tratamiento ANTIMICROBIANO

Resulta difícil erradicar las bacterias de la vegetación avascular en la endocarditis infecciosa, debido a que este sitio es relativamente inaccesible a las defensas del hospedador y a que las bacterias no se encuentran en crecimiento y están metabólicamente inactivas. Dado que es preciso destruir todas las bacterias de la vegetación, el tratamiento de la endocarditis debe ser bactericida y debe administrarse durante períodos prolongados. Los antibióticos se suelen administrar por vía parenteral y deben alcanzar concentraciones séricas altas que, mediante difusión pasiva, den lugar a concentraciones eficaces en la profundidad de la vegetación. Para elegir el tratamiento eficaz es preciso conocer la sensibilidad de los microorganismos causales. El inicio del tratamiento antes de haber definido la causa del proceso debe ponderar la necesidad de establecer un diagnóstico microbiológico respecto al posible avance de la enfermedad o la necesidad de una intervención quirúrgica urgente (véase "Hemocultivos" antes en el presente capítulo). Al elegir el tratamiento deben tenerse en cuenta las características individuales de cada paciente (p. ej., infección simultánea en otros sitios [como meningitis]), alergias, disfunción de órgano efector, interacciones con medicaciones concomitantes y riesgo de acontecimientos adversos.

Aunque se administran durante varias semanas más, los regímenes recomendados para el tratamiento de la endocarditis de prótesis valvulares (excepto en las infecciones estafilocócicas) son similares a los empleados para tratar la infección de las válvulas naturales (cuadro 109-4). Deben seguirse las dosis y la duración del tratamiento recomendadas a menos que la presencia de acontecimientos adversos obligue a introducir alguna alteración.

Cuadro 109-4. Tratamiento antibiótico de la endocarditis infecciosa causada por microorganismos comunesa

Microorganismo	Fármaco, dosis, duración	Observaciones
Estreptococos		
Estreptococos sensibles a la penicilina,[b] *S. bovis*	Penicilina G, 2 a 3 millones de U IV cada 4 h durante 4 semanas	—
	Penicilina G, 2 a 3 millones de U IV cada 4 h *más* gentamicina,[c] 1 mg/kg IM o IV cada 8 h, ambas durante 2 semanas	Evitar administrar penicilina más gentamicina si existe un mayor riesgo de experimentar toxicidad por aminoglucósidos o si el caso es complicado
	Ceftriaxona, 2 g/d IV en una sola dosis durante 4 semanas	Puede usarse la ceftriaxona en pacientes con alergia a la penicilina de tipo no inmediato
	Vancomicina,[d] 15 mg/kg IV cada 12 h durante 4 semanas	Utilizar vancomicina en pacientes con alergia grave o inmediata a los betalactámicos
Estreptococos relativamente resistentes[e] a la penicilina	Penicilina G, 3 millones de U IV cada 4 h durante 4 a 6 semanas *más* gentamicina[c] 1 mg/kg IV cada 8 h durante 2 semanas	Tratamiento preferente para la endocarditis de prótesis valvulares causada por estreptococos sensibles a la penicilina; en este marco clínico, continuar la penicilina durante seis semanas
Estreptococos resistentes a la penicilina[f] estreptococos que requieren piridoxal (especies de *Abiotrophia*)	Penicilina G, 3 a 4 millones de U IV cada 4 h *más* gentamicina,[c] 1 mg/kg IV cada 8 h, ambas durante 4 a 6 semanas	—
Enterococos[g]	Penicilina G, 3 a 4 millones de U IV cada 4 h *más* gentamicina,[c] 1 mg/kg IV cada 8 h, ambas durante 4 a 6 semanas	Puede utilizarse estreptomicina, 7.5 mg/kg cada 12 h, en lugar de gentamicina, si no existe resistencia de alto nivel a la estreptomicina

	Ampicilina, 2 g IV cada 4 h *más* gentamicina,[c] 1 mg/kg cada 8 h, ambas durante 4 a 6 semanas	No utilizar cefalosporinas ni carbapenems para el tratamiento de la endocarditis por enterococos
	Vancomicina,[d] 15 mg/kg IV cada 12 h *más* gentamicina,[c] 1 mg/kg cada 8 h, ambas durante 4 a 6 semanas	Utilizar vancomicina más gentamicina para los pacientes con alergia a la penicilina o desensibilizar a la penicilina
Estafilococos		
Sensibles a la meticilina, causantes de infección de las válvulas naturales (no dispositivos no naturales)	Nafcilina u oxacilina, 2 g IV cada 4 h durante 4 a 6 semanas *más* (opcional) gentamicina,[c] 1 mg/kg IM o IV cada 8 h durante 3 a 5 días	Puede utilizarse penicilina, 3 a 4 millones de U cada 6 h si el aislado es sensible a la penicilina (no produce betalactamasa)
	Cefazolina, 2 g IV cada 8 h durante 4 a 6 semanas *más* (opcional) gentamicina,[c] 1 mg/kg IM o IV cada 8 h durante 3 a 5 días	Puede usarse el régimen con cefazolina en los pacientes con alergia a la penicilina de tipo no inmediato
	Vancomicina,[d] 15 mg/kg IV cada 12 h durante 4 a 6 semanas	Utilizar vancomicina en pacientes con alergia a la penicilina de tipo inmediato (urticariante) o grave
Resistentes a la meticilina, causantes de infección de las válvulas naturales (no dispositivos no naturales)	Vancomicina,[d] 15 mg/kg IV cada 12 h durante 4 a 6 semanas	No está indicado el uso sistemático de rifampicina
Sensibles a la meticilina, causantes de infección de las prótesis valvulares	Nafcilina u oxacilina, 2 g IV cada 4 h durante 6 a 8 semanas *más* gentamicina,[c] 1 mg/kg IM o IV cada 8 h durante 2 semanas *más* rifampicina,[h] 300 mg PO cada 8 h durante 6 a 8 semanas	Usar gentamicina durante las dos semanas iniciales; definir la sensibilidad a la gentamicina antes de iniciar la rifampicina (véase texto); si el paciente es muy alérgico a la penicilina, utilizar el régimen para estafilococos resistentes a la meticilina; si la alergia a los betalactámicos es del tipo menor no inmediato se puede utilizar cefazolina en vez de nafcilina/oxacilina

Resistentes a la meticilina, causantes de infección de las prótesis valvulares	Vancomicina,[d] 15 mg/kg IV cada 12 h durante 6 a 8 semanas *más* gentamicina,[c] 1 mg/kg IM o IV cada 8 h durante 2 semanas *más* rifampicina,[h] 300 mg PO cada 8 b durante 6 a 8 semanas	Utilizar gentamicina durante las dos semanas iniciales; evaluar la sensibilidad a la gentamicina antes de iniciar la administración de rifampicina (véase texto)
Microorganismos del grupo HACEK	Ceftriaxona, 2 g/d IV en una sola dosis durante 4 semanas	Puede usarse otra cefalosporina de tercera generación en una dosis comparable
	Ampicilina, 2 g IV cada 4 h *más* gentamicina,[c] 1 mg/kg IM o IV cada 8 h, ambos durante 4 semanas	Evaluar la sensibilidad a la ampicilina; no utilizar ampicilina si se produce betalactamasa

[a] Las dosis son para adultos con una función renal normal. Las dosis de gentamicina, estreptomicina y vancomicina deben ajustarse si existe una reducción de la función renal. Se utiliza un peso corporal ideal para calcular dosis por kilogramo (varones = 50 kg + 2.3 kg por cada 2.54 cm por encima de 1.5 m; mujeres = 45.5 kg + 2.3 kg por cada 2.54 cm por encima de 1.5 m).

[b] MIC ≤0.1 μg/mililitro.

[c] No se deben administrar aminoglucósidos en monodosis diarias y deben introducirse como parte del tratamiento inicial. Las concentraciones séricas máxima y mínima diana de gentamicina 1 h después de 20 a 30 min de infusión o de una inyección IM son de 3 a 5 μg/ml y ≤1 μg/ml, respectivamente; la concentración sérica máxima diana de estreptomicina (misma cronología que para la gentamicina) es de 20 a 25 μg/mililitros.

[d] El nivel máximo deseable de vancomicina 1 h después de completar una infusión de 1 h es de 30 a 45 μg/mililitro.

[e] MIC >0.1 μg/ml y <0.5 μg/mililitro.

[f] MIC ≥0.5 μg/ml y <8.0 μg/mililitro.

[g] Debe evaluarse la sensibilidad antimicrobiana; véase texto.

[h] La rifampicina aumenta las necesidades de warfarina y dicumarol para la anticoagulación.

Tratamientos específicos de microorganismos

ESTREPTOCOCOS

Aunque la mayor parte de las cepas de estreptococos viridans y *S. bovis* causantes de endocarditis son sensibles a la penicilina [concentración inhibidora mínima (*minimum inhibitory concentration*, MIC) <0.1 μg/ml], ciertos informes recientemente realizados indican que cada vez hay una mayor

resistencia a la penicilina en los estreptococos viridans recuperados de los hemocultivos. Para seleccionar el tratamiento óptimo debe medirse la MIC para la penicilina (cuadro 109-4). El régimen de dos semanas de penicilina/gentamicina no debe utilizarse para tratar las infecciones complicadas de válvulas naturales ni la endocarditis de prótesis valvulares. Aunque los estudios a pequeña escala han sugerido que un régimen de dos semanas de una sola dosis diaria de ceftriaxona (2 g IV) más gentamicina (3 mg/kg) o netilmicina (4 mg/kg) resulta eficaz para la endocarditis por estreptococos sensibles a la penicilina, no se cuenta con datos suficientes que apoyen el uso sistemático de este régimen. Se recomienda la penicilina/gentamicina para el tratamiento de las endocarditis por estreptococos del grupo B.

ENTEROCOCOS

Los enterococos son resistentes a la oxacilina, la nafcilina y las cefalosporinas, y sólo son inhibidos por la penicilina, la ampicilina, la teicoplanina (no disponible en Estados Unidos) y la vancomicina. La destrucción de los enterococos requiere la actividad sinérgica de un antibiótico activo sobre la pared celular (penicilina, ampicilina, vancomicina o teicoplanina) que sea eficaz en concentraciones séricas alcanzables y un aminoglucósido (gentamicina o estreptomicina) para el cual el aislado no presente una resistencia de alto nivel. La resistencia de los aislados a los agentes con actividad sobre la pared celular o la capacidad de replicarse en presencia de gentamicina en una concentración superior o igual a 500 μg/ml o de estreptomicina en una concentración de 2 000 μg/ml (un fenómeno denominado *resistencia de alto nivel a los aminoglucósidos*) indica que el antimicrobiano ineficaz no puede participar en la interacción para lograr la destrucción bacteriana. La resistencia de alto nivel a la gentamicina predice que la tobramicina, la netilmicina, la amikacina y la kanamicina también serán ineficaces. De hecho, incluso cuando los enterococos no muestran una alta resistencia a la gentamicina, resulta difícil pronosticar la capacidad de estos otros aminoglucósidos para participar en la destrucción sinérgica bacteriana; por tanto, en general no deben utilizarse en el tratamiento de la endocarditis por enterococos.

Resulta evidente que debe realizarse un estudio de los enterococos responsables de la endocarditis para definir si presentan resistencia de alto nivel a la estreptomicina y a la gentamicina, así como una valoración de la producción de betalactamasa y de la sensibilidad a la penicilina, la ampicilina (MIC ≤16 μg/ml) y la vancomicina (MIC ≤8 μg/ml). Si el aislado produce betalactamasa, pueden utilizarse ampicilina con sulbactam o vancomicina como componente con actividad sobre la pared celular; si la MIC de penicilina/ampicilina es >16 μg/ml, puede considerarse la vancomicina; y si la MIC de la vancomicina es >8 μg/ml, pueden considerarse la penicilina o la ampicilina. En ausencia de resistencia de alto nivel, la gentamicina o la estreptomicina son los aminoglucósidos preferentes. Si existe resistencia de alto nivel a ambos fármacos no debe administrarse ningún aminoglucósido; en cambio, se sugiere realizar un ciclo de ocho a 12 semanas de un solo agente con actividad sobre la pared celular. Si fracasa el tratamiento con un solo fármaco o si el aislado es resistente a todos los fármacos de uso común, se recomienda el tratamiento quirúrgico. No se ha establecido la utilidad de los agentes más recientes potencialmente activos contra los enterococos resistentes a

múltiples fármacos (quinupristin/dalfopristin, linezolid y daptomicina) en el tratamiento de la endocarditis. Aunque la dosis de gentamicina que se emplea para lograr sinergismo bactericida contra la endocarditis enterocócica es más pequeña que la que se emplea para el tratamiento ordinario, no es rara la nefrotoxicosis durante el tratamiento con los regímenes recomendados de cuatro a seis semanas de duración. Han sido curativos los regímenes en que se ha truncado el tratamiento con gentamicina cuando han transcurrido dos a tres semanas de éste. Por este motivo, se recomienda interrumpir la administración de este antibiótico cuando se desarrolla nefrotoxicosis progresiva en pacientes con endocarditis enterocócica que han reaccionado de manera satisfactoria al tratamiento.

ESTAFILOCOCOS

Los regímenes empleados para el tratamiento de la endocarditis por estafilococos no se basan en la producción de coagulasa, sino en la presencia o ausencia de una prótesis valvular o de un dispositivo no natural, la válvula (o válvulas) natural afectada y la resistencia del aislado a la penicilina y a la meticilina. Cerca de 95% de los estafilococos produce penicilinasa; por consiguiente, todos los aislados deben considerarse resistentes a la penicilina hasta que se demuestre que no producen esta enzima. La adición de gentamicina (si el aislado es sensible) a un antibiótico betalactámico para potenciar el tratamiento de la endocarditis de las válvulas mitral o aórtica naturales es opcional. Su adición acelera la erradicación de la bacteriemia, pero no mejora las tasas de supervivencia. Si se añade, la gentamicina debe limitarse a los tres a cinco días iniciales de tratamiento para evitar la nefrotoxicosis. Este fármaco no suele añadirse al régimen de vancomicina en este contexto.

La endocarditis por *S. aureus* sensible a la meticilina no complicada y limitada a las válvulas tricúspide o pulmonar (un trastorno que ocurre casi exclusivamente en consumidores de drogas por vía intravenosa) a menudo puede tratarse con un ciclo de dos semanas que combina oxacilina o nafcilina (pero no vancomicina) con gentamicina. La fiebre prolongada (cinco días o más) durante el tratamiento sugiere que estos pacientes deben recibir el tratamiento estándar.

La endocarditis estafilocócica de las prótesis valvulares se trata durante seis a ocho semanas con un régimen multifarmacológico. La rifampicina es un componente esencial del tratamiento, ya que destruye los estafilococos que se adhieren al material extraño. Otros dos agentes (seleccionados en función de las pruebas de sensibilidad) se combinan con la rifampicina para evitar la aparición de resistencias *in vivo*. Debido a que muchos estafilococos, en especial *S. epidermidis* y *S. aureus* resistentes a la meticilina, son también resistentes a la gentamicina, debe establecerse la utilidad de la gentamicina antes de emprender el tratamiento con rifampicina. Si el aislado es resistente a la gentamicina debe emplearse otro aminoglucósido o una fluoroquinolona (seleccionada en función de los resultados de las pruebas de sensibilidad).

OTROS MICROORGANISMOS

La endocarditis causada por *Streptococcus pneumomoniae,* que se caracteriza por una MIC ≤1.0 de

penicilina, se puede tratar con penicilina por vía intravenosa (4 millones de U cada 4 h), ceftriaxona (2 g/día como dosis única), o cefotaxima (a una posología equivalente). La infección causada por cepas con una MIC de ≥2.0 de penicilina debe tratarse con vancomicina. En tanto se establece la sensibilidad de la cepa a la penicilina, el tratamiento deberá consistir en vancomicina más ceftriaxona, de manera particular si se sospecha meningitis concurrente. La endocarditis por *P. aeruginosa* se trata con una penicilina antiseudomonas (ticarcilina o piperacilina) y con dosis altas de tobramicina (8 mg/kg/día divididos en tres dosis). La endocarditis por enterobacterias se trata con un potente antibiótico betalactámico más un aminoglucósido. La endocarditis por corinebacterias se trata con penicilina más un aminoglucósido (si el microorganismo es sensible al aminoglucósido) o con vancomicina, que presenta una alta actividad bactericida contra la mayor parte de las cepas. El tratamiento de la endocarditis por *Candida* consiste en anfotericina B más flucitosina y cirugía precoz; la supresión a largo plazo (o indefinida) con fluconazol se utiliza con frecuencia creciente.

Tratamiento empírico

Al diseñar y ejecutar un tratamiento sin disponer de los datos del cultivo (es decir, antes de que se conozcan los resultados del cultivo o cuando los cultivos son negativos), deben valorarse las pistas clínicas y epidemiológicas que apuntan hacia la posible causa, y es preciso considerar tanto los patógenos vinculados al síndrome de endocarditis específico como los riesgos derivados de iniciar un tratamiento subóptimo. Por consiguiente, el tratamiento empírico de la endocarditis aguda en un consumidor de drogas por vía intravenosa debe cubrir *S. aureus* resistente a la meticilina y los bacilos gramnegativos. El inicio del tratamiento con vancomicina más gentamicina inmediatamente después de obtener muestras de sangre para cultivo cubre estos microorganismos, además de otros posibles agentes causales. En el tratamiento de las endocarditis con cultivos negativos debe descartarse una endocarditis marántica y deben utilizarse pruebas serológicas para descartar la presencia de microorganismos de crecimiento exigente. En ausencia de una antibioticoterapia previa que pueda confundir los resultados, es improbable que la infección por *S. aureus*, por estafilococos coagulasa negativos o por enterococos se presente con cultivos negativos. Por tanto, en esta situación estos microorganismos no son los determinantes del tratamiento de la endocarditis subaguda. La endocarditis de válvulas naturales con cultivos negativos se trata con ceftriaxona (o ampicilina) más gentamicina; si se trata de prótesis valvulares deben utilizarse estos dos antibióticos más vancomicina.

Tratamiento antimicrobiano ambulatorio

Los pacientes totalmente colaboradores que tienen cultivos negativos, se encuentran afebriles durante el tratamiento y no presentan datos clínicos o ecocardiográficos que sugieran el desarrollo inminente de una complicación, pueden completar el tratamiento de forma ambulatoria. En este contexto son necesarios un seguimiento cuidadoso y un entorno estable en el domicilio, así como un acceso intravenoso asequible y una selección de antimicrobianos que sean estables en solución.

Control del tratamiento antimicrobiano

El título bactericida en suero (la dilución más alta del suero del paciente durante el tratamiento que destruye 99.9% del inóculo estándar del microorganismo infectante) ya no se recomienda para la valoración de los pacientes que reciben regímenes estándar. No obstante, en el tratamiento de las endocarditis por microorganismos poco frecuentes, esta medida, aunque no está estandarizada y es de difícil interpretación, puede proporcionar una valoración específica para cada paciente del efecto *in vivo* de los antibióticos. Deben controlarse las concentraciones séricas de los aminoglucósidos y la vancomicina.

Las toxicidades de los antibióticos, incluidas las reacciones alérgicas, afectan a 25 a 40% de los pacientes y suelen aparecer durante la tercera semana de tratamiento. Deben llevarse a cabo periódicamente pruebas sanguíneas para detectar una posible toxicidad del órgano efector específica del antibiótico.

En la mayoría de los pacientes el tratamiento antibiótico eficaz produce una mejoría subjetiva con resolución de la fiebre en cinco a siete días. Los hemocultivos deben repetirse hasta que sean estériles, deben volverse a comprobar si se produce un recrudecimiento febril y deben realizarse otra vez a las cuatro a seis semanas del tratamiento para documentar la curación. Los hemocultivos se vuelven estériles a los dos días de comenzar el tratamiento apropiado cuando la infección se debe a estreptococos viridans, enterococos o microorganismos del grupo HACEK. En la endocarditis por *S. aureus* el tratamiento con betalactámicos logra la esterilidad de los cultivos en tres a cinco días, mientras que pueden persistir los cultivos positivos durante siete a nueve días si el tratamiento se realiza con vancomicina. Cuando la fiebre persiste siete días a pesar del tratamiento antibiótico apropiado, debe llevarse a cabo un estudio del paciente para descartar la presencia de un absceso paravalvular y de abscesos extracardíacos (bazo, riñón) o de complicaciones (episodios embólicos). La fiebre recrudescente debe hacer pensar en estas complicaciones, pero también debe descartarse la posibilidad de una reacción farmacológica o de complicaciones derivadas de la hospitalización. Las anomalías serológicas (p. ej., tasa de eritrosedimentación, factor reumatoide) se resuelven lentamente y no reflejan la respuesta al tratamiento. El tamaño de las vegetaciones se reduce con el tratamiento eficaz, pero tres meses después de la curación la mitad no muestra cambios y 25% son ligeramente mayores.

Tratamiento QUIRÚRGICO

Las complicaciones de la endocarditis intracardíacas y del sistema nervioso central son causas importantes de la morbilidad y la mortalidad vinculadas a esta infección. En algunos casos, el tratamiento eficaz de estas complicaciones exige recurrir a la cirugía. La mayor parte de las indicaciones clínicas del tratamiento quirúrgico de la endocarditis no son absolutas (cuadro 109-5), por lo que los riesgos y los beneficios, así como el momento del tratamiento quirúrgico, deben individualizarse para cada paciente (cuadro 109-6).

Cuadro 109-5. Indicaciones para la cirugía cardíaca en los pacientes con endocarditis

Cirugía necesaria para un resultado óptimo
Insuficiencia cardíaca congestiva moderada o grave debida a disfunción valvular
Prótesis valvular inestable con una dehiscencia parcial
Bacteriemia persistente a pesar de un tratamiento antimicrobiano óptimo
Falta de tratamiento microbicida eficaz (p. ej., endocarditis micótica o por *Brucella*)
Endocarditis de prótesis valvular por *S. aureus* con una complicación intracardíaca
Recidiva de una endocarditis de prótesis valvular tras un tratamiento antimicrobiano óptimo
Debe considerarse seriamente la cirugía, para mejorar el resultado[a]
Extensión perivalvular de la infección
Endocarditis por *S. aureus* de las válvulas aórtica o mitral que responde insuficientemente
Vegetaciones extensas (>10 mm de diámetro) hipermóviles con un mayorriesgo de embolia
Fiebre inexplicada persistente (≥10 días) en endocarditis de válvulas naturales con cultivos negativos
Endocarditis con mala respuesta o recidivante debido a enterococos muy resistentes a los antibióticos o a bacilos gramnegativos

[a] Debe ponderarse con todo cuidado la cirugía: los datos a menudo se combinan con otras indicaciones que sugieren la intervención quirúrgica.

Cuadro 109-6. Programación de la intervención quirúrgica cardíaca en pacientes con endocarditis

	Indicación para la intervención quirúrgica	
Programación	**Pruebas francamente a favor**	**Pruebas conflictivas, pero la mayor parte de las opiniones a favor de la intervención quirúrgica**
Emergente (el mismo día)	Insuficiencia aórtica aguda más cierre previo de la válvula mitral	
	Absceso del seno de Valsalva roto hacia las cavidades cardíacas derechas	
	Rotura hacia el saco pericárdico	
Urgente (en plazo de 1 a 2 días)	Obstrucción valvular por vegetación	Émbolo de gran tamaño más gran vegetación persistente (>10 mm de diámetro)
	Prótesis inestable (con dehiscencia)	

	Insuficiencia aórtica o mitrálica aguda con insuficiencia cardíaca (clases III o IV de la New York Heart Association)	
	Perforación septal	
	Extensión perivalvular de la infección con nuevos cambios electrocardiográficos en el sistema de conducción o sin ellos	
	Falta de antiobioticoterapia eficaz	
Planeada (suele preferirse efectuarla pronto)	Insuficiencia paravalvular protética progresiva	PVE estafilocócica
	Disfunción valvular progresiva más infección persistente después de ≥7-10 días de tratamiento antimicrobiano	PVE temprana (≤2 meses después de la operación quirúrgica valvular)
	Endocarditis micótica (por mohos)	Endocarditis micótica (*Candida* spp.)
		Microorganismos resistentes a los antibióticos

Abreviatura: PVE, endocarditis de válvula protética (*prosthetic valve endocarditis*).

Fuente: Con autorización de I Olaison, G Pettersson: Infect Dis Clin North Am 16:453, 2002.

Indicaciones quirúrgicas intracardíacas

La mayor parte de las intervenciones quirúrgicas están claramente justificadas a la luz de los datos intracardíacos, a menudo detectados mediante ecocardiografía. Debido a la naturaleza sumamente invasiva de la endocarditis de las prótesis valvulares, hasta 40% de los pacientes afectados debe recibir tratamiento quirúrgico. En muchos pacientes la necesidad de la cirugía viene dada por la coincidencia de varios problemas más que por la existencia de problemas intracardíacos aislados.

INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA

La insuficiencia cardíaca congestiva refractaria, moderada o grave, debida a una disfunción valvular nueva o a una disfunción valvular preexistente que empeora es la principal indicación para el tratamiento quirúrgico de la endocarditis. Entre 60 y 90% de los pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave debida a disfunción valvular que reciben tratamiento médico mueren en seis meses. En el contexto de una disfunción hemodinámica similar, el tratamiento quirúrgico se vincula con tasas de mortalidad de 20 a 40% en la endocarditis de válvulas naturales y de 35 a 55% en la infección de prótesis valvulares. La cirugía puede requerirse para aliviar una estenosis funcional debida a vegetaciones grandes o para restablecer la competencia de las válvulas insuficientes dañadas.

INFECCIÓN PERIVALVULAR

Esta complicación, que ocurre en 10 a 15% de las infecciones de válvulas naturales y en 45 a 60% de las infecciones de prótesis valvulares, viene sugerida por la presencia de fiebre persistente inexplicada durante un tratamiento apropiado, por la aparición de nuevas alteraciones electrocardiográficas de la conducción y pericarditis. La extensión puede producirse desde cualquier válvula, aunque es más frecuente en la infección de la válvula aórtica. La TEE con sistema Doppler en color es la prueba preferente para detectar la presencia de abscesos perivalvulares (sensibilidad ≥85%). Aunque algunas infecciones perivalvulares se curan mediante tratamiento médico, la cirugía está justificada cuando persiste la fiebre, se desarrollan fístulas, las prótesis presentan dehiscencias e inestabilidad y la infección recidiva tras el tratamiento apropiado. Debe controlarse el ritmo cardíaco, puesto que el bloqueo cardíaco de alto grado puede requerir la implantación de un marcapasos.

INFECCIÓN DESCONTROLADA

La presencia continua de hemocultivos positivos o de fiebre persistente por lo demás inexplicada (en pacientes con endocarditis con hemocultivos tanto positivos como negativos) a pesar de un tratamiento antibiótico óptimo puede reflejar una infección descontrolada y justifica la intervención quirúrgica. También se recomienda la cirugía para la endocarditis debida a los microorganismos contra los que la experiencia clínica indica que no existe un tratamiento antimicrobiano eficaz. Pertenecen a esta categoría las infecciones causadas por levaduras, hongos, *P. aeruginosa*, otros bacilos gramnegativos de alta resistencia, especies de *Brucella* y, probablemente, *C. burnetii*.

ENDOCARDITIS POR *S. AUREUS*

Las tasas de mortalidad por endocarditis de prótesis valvulares debida a *S. aureus* superan 70% con tratamiento médico, pero se reducen a 25% con tratamiento quirúrgico. En pacientes con complicaciones intracardíacas vinculadas a la infección de la prótesis valvular por *S. aureus*, el tratamiento quirúrgico reduce en 20 veces la mortalidad. Debe considerarse la cirugía en los pacientes con infección de las válvulas mitral o aórtica naturales que tienen vegetaciones demostrables mediante TTE y que permanecen sépticos durante la semana inicial de tratamiento. La endocarditis aislada de la válvula tricúspide, incluso en presencia de fiebre persistente, rara vez requiere cirugía.

PREVENCIÓN DE LA EMBOLIA SISTÉMICA

La morbimortalidad persistente debida a émbolos se limita principalmente a los pacientes con oclusión de arterias cerebrales o coronarias. La evaluación ecocardiográfica del tamaño y la anatomía de la vegetación, aunque permite seleccionar a los pacientes de alto riesgo de embolia sistémica, no identifica a aquellos en los que los beneficios de la cirugía destinada a la prevención de émbolos claramente superan a los riesgos relacionados con el procedimiento quirúrgico y con una válvula protética implantada. Es más probable que la cirugía aporte beneficios netos cuando el

riesgo de embolia es alto y cuando dicha intervención permitirá obtener otros efectos beneficiosos (p. ej., la reparación de una válvula moderadamente disfuncional o el desbridamiento de un absceso paravalvular). Los riesgos globales reducidos de la intervención quirúrgica (p. ej., resección de las vegetaciones y reparación valvular para evitar la introducción de prótesis) vuelven más favorable la relación entre riesgos y beneficios y hacen más atrayente esta intervención.

Programación de la intervención quirúrgica cardíaca

En general, cuando se identifican las indicaciones para el tratamiento quirúrgico de la endocarditis infecciosa, la operación no debe retrasarse simplemente para permitir la antibioticoterapia adicional, puesto que este curso de acción no hace más que incrementar el riesgo de morir del paciente (cuadro 109-6). El retraso está justificado exclusivamente cuando la infección está controlada y la insuficiencia cardíaca congestiva está totalmente compensada mediante el tratamiento médico. La endocarditis recrudescente de una prótesis valvular sigue a la cirugía en 2% de los pacientes con endocarditis de válvulas naturales con cultivos positivos y en 6 a 15% de los pacientes con endocarditis activa de prótesis valvulares. Estos riesgos son más aceptables que las altas tasas de mortalidad observadas cuando la cirugía se retrasa de forma deficiente o no se realiza.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 15983914]

Los pacientes que han sufrido una complicación neurológica de la endocarditis pueden experimentar un deterioro neurológico adicional a consecuencia de la cirugía cardíaca. El riesgo de una exacerbación neurológica relevante guarda relación con el intervalo transcurrido entre la aparición de la complicación y la cirugía. Siempre que sea factible, la cirugía cardíaca debe diferirse dos a tres semanas tras un ictus embólico no hemorrágico y cuatro semanas tras un ictus embólico hemorrágico. En caso de rotura de un aneurisma micótico deberá procederse a su tratamiento y esperar a que se resuelva el edema cerebral antes de emprender la cirugía cardíaca.

Complicaciones extracardíacas

En 3 al 5% de los pacientes con endocarditis se desarrollan abscesos esplénicos. El tratamiento eficaz requiere un drenaje guiado con tomografía computadorizada o una esplenectomía. En 2 a 15% de los pacientes con endocarditis se observan aneurismas micóticos; 50% de estos casos afecta a las arterias cerebrales y se manifiesta por cefalalgias, síntomas neurológicos focales o hemorragia. Los aneurismas cerebrales deben controlarse mediante angiografía. Algunos se resuelven, pero los que persisten, se agrandan o presentan escapes si es posible deben ser tratados mediante cirugía. Los aneurismas extracerebrales se presentan con dolor local, presencia de una masa, isquemia local o hemorragia; en general, el tratamiento es la resección.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Pronóstico

El pronóstico de la endocarditis infecciosa depende de diversos factores, algunos de los cuales están interrelacionados. Los factores que tienen un efecto adverso sobre el pronóstico son una mayor edad, la presencia de procesos comorbosos, el retraso en el diagnóstico, la afección de prótesis valvulares o de la válvula aórtica, un patógeno invasor *(S. aureus)* o resistente a los antibióticos (*P. aeruginosa*, levaduras), complicaciones intracardíacas y complicaciones neurológicas importantes. La muerte o un resultado poco satisfactorio a menudo se relaciona no con el fracaso del tratamiento sino con las interacciones de los procesos comorbosos y las complicaciones del órgano efector relacionadas con la endocarditis. La tasa de supervivencia global para los pacientes con endocarditis de válvulas naturales causada por estreptococos viridans, microorganismos del grupo HACEK o enterococos (sensibles al tratamiento sinérgico) es de 85 a 90%. En el caso de la endocarditis de válvulas naturales por *S. aureus* en pacientes que no son consumidores de drogas por vía intravenosa, las tasas de supervivencia son de 55 a 70%, mientras que sobreviven a este tipo de infección 85 a 90% de los consumidores de drogas por vía intravenosa. La endocarditis de prótesis valvulares que comienza en los dos meses siguientes a la sustitución valvular tiene unas tasas de mortalidad de 40 a 50%, mientras que las tasas son sólo de 10 a 20% en los casos de instauración más tardía.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 15989910]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Prevención

Se han administrado antibióticos para la realización de determinados procedimientos que se considera que implican un riesgo de endocarditis y bacteriemia. No se han establecido los beneficios de la profilaxis antibiótica y, de hecho, éstos pueden ser modestos; sólo 50% de los pacientes con endocarditis de válvulas nativas sabía que tenía una lesión valvular que les predisponía a este tipo de infección, la mayor parte de los casos de endocarditis no se producen tras un procedimiento y 35% de los casos se deben a microorganismos que no forman parte del objetivo de la profilaxis. Los tratamientos dentales, el tipo de tratamiento más aceptado como predisponente a la endocarditis, no son más frecuentes en los tres meses previos al establecimiento de un diagnóstico de endocarditis que en testigos equiparables no infectados. Sin embargo, un comité de expertos de la American Heart Association, junto con grupos de asesoramiento similares de otros países desarrollados, han identificado un conjunto de procedimientos que pueden desencadenar una bacteriemia por microorganismos que causan endocarditis (cuadro 109-7), han determinado los pacientes que deben recibir profilaxis en función del riesgo relativo de desarrollar endocarditis y la gravedad de la infección subsiguiente (cuadro 109-8), los pacientes con bajo riesgo y que no requieren profilaxis (cuadro 109-9), y los regímenes que pueden utilizarse para esta última (cuadro 109-10). Excepto en el caso de la comunicación interauricular de tipo *ostium secundum*, en el conducto arterioso persistente totalmente corregido, la comunicación interventicular o la estenosis del sistema pulmonar, los pacientes con defectos cardíacos congénitos siguen presentando tasas altas de endocarditis a pesar de la corrección quirúrgica completa de los defectos. En los pacientes vulnerables, la conservación de una buena higiene dental y el tratamiento enérgico de las infecciones locales puede reducir el riesgo de endocarditis.

Cuadro 109-7. Procedimientos para los que se recomienda la profilaxis de la endocarditis en pacientes de riesgo alto o moderado de sufrir una endocarditis[a]

Procedimientos dentales
Extracciones
Procedimientos periodontales, limpieza que provoca hemorragia gingival
Colocación de implantes, reimplantación de un diente avulsionado
Instrumentación endodóncica (tratamiento de conductos) o cirugía más allá del vértice
Colocación subgingival de fibras o tiras de antibióticos
Colocación de bandas ortodóncicas pero no de brackets
Inyecciones intraligamentosas (anestésico)
Procedimientos respiratorios
Intervenciones que afecten a la mucosa
Broncoscopia con broncoscopio rígido
Procedimientos gastrointestinales[b]
Esofágicos: escleroterapia de varices, dilatación de estenosis
Vías biliares: colangiopancreatografía endoscópica retrógrada con obstrucción biliar, cirugía de las vías biliares
Tubo intestinal: cirugía que afecte a la mucosa
Procedimientos genitourinarios
Dilatación uretral, cirugía uretral o prostática
Cistoscopia

[a] La profilaxis es opcional para los pacientes de alto riesgo que van a someterse a broncoscopia o a endoscopia gastrointestinal con o sin biopsia, parto por vía vaginal, histerectomía por vía vaginal o ecocardiografía transesofágica.

[b] Se recomienda la profilaxis para los pacientes de alto riesgo; la profilaxis es opcional para los pacientes de riesgo moderado (véase cuadro 109-8).

Fuente: Adaptado de AS Dajani et al: JAMA 277:1794, 1997; con autorización.

Cuadro 109-8. Lesiones cardíacas por las que se recomienda la profilaxis de la endocarditis

Alto riesgo	Riesgo moderado
Prótesis valvulares cardíacas	Malformaciones cardíacas congénitas (distintas de las lesiones de alto/bajo riesgo), comunicación interventricular, válvula aórtica bicúspide
Endocarditis bacteriana previa	Disfunción adquirida de las válvulas aórtica y mitral
Cardiopatía congénita cianosante compleja; otras lesiones congénitas tras la corrección (véase texto)	Miocardiopatía hipertrófica (hipertrofia asimétrica del tabique)
Conducto arterioso persistente	Prolapso de la válvula mitral con insuficiencia valvular, engrosamiento de las valvas, o ambos
Coartación aórtica	
Cortocircuitos sistémico-pulmonares construidos quirúrgicamente	

Cuadro 109-9. Trastornos cardíacos que se consideran de bajo riesgo de endocarditis y para los que no se recomienda la profilaxis con antibióticos

ASD aislado del tipo *secundum*
ASD, VSD, PDA reparados por medios quirúrgicos (sin defecto residual, más de sies meses después de la reparación)
Injerto de derivación arterial coronaria previo
Prolapso de válvula mitral sin insuficiencia u hojuelas engrosadas
Soplo fisiológico o funcional
Enfermedad de Kawasaki o fiebre reumática aguda previas sin disfunción valvular
Marcapasos o desfibriladores cardíacos implantados

Abreviaturas: ASD, comunicación interauricular (*atrial septal defect*); VSD, comunicación interventricular (*ventricular septal defect*); PDA, conducto arterioso persistente (*patent ductus arteriosus*).

Fuente: Con autorización de AS Dajani et al: JAMA 277:1794, 1997.

Cuadro 109-10. Regímenes antibióticos para la profilaxis de la endocarditis en adultos de riesgo moderado o alto[a]

I. Procedimientos de la cavidad bucal, el tracto respiratorio o el esófago[b]
A. Régimen estándar
1. Ampicilina, 2.0 g PO 1 h antes del procedimiento
B. Incapacidad para tomar medicación oral
1. Ampicilina, 2.0 g IV o IM en los 30 min anteriores al procedimiento
C. Alergia a la penicilina
1. Claritromicina, 500 mg PO 1 h antes del procedimiento

2. Cefalexina[c] o cefadroxilo,[c] 2.0 g PO 1 h antes del procedimiento
3. Clindamicina, 600 mg PO 1 h antes del procedimiento o IV 30 min antes del procedimiento
D. Incapacidad para tomar medicación por vía oral
1. Cefazolina,[c] 1.0 g IV o IM 30 min antes del procedimiento
II. Procedimientos de los tractos genitourinario y gastrointestinal[d]
A. Pacientes de alto riesgo
1. Ampicilina, 2.0 g IV o IM *más* gentamicina, 1.5 mg/kg (sin superar 120 mg) IV o IM en los 30 min anteriores al procedimiento; repetir ampicilina, 1.0 g IV o IM o amoxicilina, 1.0 g PO 6 h después
B. Pacientes de alto riesgo con alergia a la penicilina
1. Vancomicina, 1.0 g IV durante 1 a 2 h *más* gentamicina, 1.5 mg/kg (sin superar 120 mg) IV o IM en los 30 min anteriores al procedimiento; no se recomienda una segunda dosis
C. Pacientes de riesgo moderado
1. Amoxicilina, 2.0 g PO 1 h antes del procedimiento o ampicilina, 2.0 g IV o IM en los 30 min anteriores al procedimiento
D. Pacientes de riesgo moderado con alergia a la penicilina
1. Vancomicina, 1.0 g IV infundidos durante 1 a 2 h y completado en los 30 min anteriores al procedimiento

[a] Posología para niños: para amoxicilina, ampicilina, cefalexina o cefadroxilo, utilizar 50 mg/kg PO; cefazolina, 25 mg/kg IV; clindamicina, 20 mg/kg PO, 25 mg/kg IV; claritromicina, 15 mg/kg PO; gentamicina, 1.5 mg/kg IV o IM; y vancomicina, 20 mg/kg por vía intravenosa.

[b] Para pacientes de alto riesgo (cuadro 109-8), administrar media dosis 6 h después de la dosis inicial.

[c] No utilizar cefalosporinas en pacientes con hipersensibilidad inmediata (urticaria, angioedema, anafilaxis) a la penicilina.

[d] Con exclusión de los procedimientos esofágicos.

Fuente: Adaptado de AS Dajani et al: JAMA 277:1794, 1997; con autorización.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Andrews MM, von Reyn CF: Patient selection criteria and management guidelines for outpatient parenteral antibiotic therapy for native valve infective endocarditis. Clin Infect Dis 33:203, 2001 [PMID: 11418880]

Bayer AS et al: Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. Circulation 98:2936, 1998 [PMID: 9860802]

Dajani AS et al: Prevention of bacterial endocarditis: Recommendations by the American Heart Association, from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Diseases in the Young. JAMA 277:1794, 1977

Durack DT (ed): Infective endocarditis. Infect Dis Clin North Am 16:255, 2002

Karchmer AW: Infections of prosthetic valves and intravascular devices, in *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 2000, pp 903–917

Karchmer AW: Infective endocarditis, in *Heart Disease*, 6th ed, E Braunwald et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2000

Li JS et al: Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis 30:633, 2000 [PMID: 10770721]

Mylonakis E, Calderwood SB: Infective endocarditis in adults. N Engl J Med 345:1318, 2001 [PMID: 11794152]

Strom BL et al: Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis: A population-based, case-control study. Ann Intern Med 129:761, 1998 [PMID: 9841581]

Wilson WR et al: Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to viridans streptococci, enterococci, other streptococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. JAMA 274:1706, 1995 [PMID: 7474277]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Complicaciones infecciosas de las mordeduras y las quemaduras: introducción

La piel es un componente esencial del sistema inmunitario inespecífico, que protege al huésped de los patógenos potenciales del entorno. Las roturas de esta barrera protectora, por lo tanto, representan una forma de insuficiencia inmunitaria que predispone al paciente a la infección. Las mordeduras y los arañazos de los animales y de los seres humanos permiten la inoculación de microorganismos más allá de la barrera protectora de la piel, en tejidos del huésped más profundos y sensibles. Las quemaduras térmicas pueden producir una destrucción masiva de la piel, así como un deterioro de la inmunidad celular y humoral, permitiendo a los microorganismos oportunistas del entorno y a los componentes de la propia flora cutánea del huésped causar infecciones.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Mordeduras y arañazos de animales

En EE.UU. cada año se producen más de 4 millones de heridas por mordeduras de animales; la inmensa mayoría están causadas por perros y gatos domésticos, cuyo número supera los cien millones. Otras heridas por mordedura son consecuencia de encuentros con animales salvajes o se producen en contextos laborales. Aunque muchas de estas heridas requieren poco o ningún tratamiento, un número significativo provoca una infección, que puede poner en peligro la vida. La microbiología de las infecciones en las heridas por mordedura refleja en general la flora bucofaríngea del animal responsable, aunque también pueden participar microorganismos del suelo, de la piel del animal y de la víctima, así como de las heces del animal.

Mordeduras de perro

Los perros son responsables de alrededor del 80% de las heridas por mordedura, de las que se calcula que se infectan entre el 15 y el 20%. En 2001, se calcula que las mordeduras de perro ocasionaron más de 1000 visitas al servicio de urgencias en Estados Unidos. La mayor parte de las mordeduras de perro están provocadas e infligidas por el perro de la víctima o por un animal conocido de ésta. Con frecuencia se producen al intentar separar a perros que se están peleando. La frecuencia de lesiones es más alta en los niños, y disminuye a medida que aumenta la edad. Las víctimas suelen ser varones, y las mordeduras casi siempre afectan a una extremidad inferior. Es característico que la infección se manifieste entre 8 y 24 horas después de la mordedura, con dolor en el punto de la lesión y celulitis acompañada de secreción purulenta y, en ocasiones, de olor fétido. Pueden aparecer artritis séptica y osteomielitis cuando los dientes del animal alcanzan la sinovia o el hueso. También puede haber manifestaciones sistémicas como fiebre, adenopatías linfáticas y linfangitis. La microbiología de estas infecciones suele ser mixta y comprende estreptococos α-hemolíticos, especies de *Pasteurella, Staphylococcus, Eikenella corrodens* y *Capnocytophaga canimorsus* (anteriormente denominada DF-2). En muchas heridas se encuentran también bacterias anaerobias como *Actinomyces, Fusobacterium, Prevotella* y especies de *Porphyromonas*.

Aunque la mayor parte de las infecciones debidas a heridas por mordedura de perro están localizadas en la zona de la lesión, muchos de los microorganismos infectantes son capaces de producir infecciones sistémicas, como bacteriemia, meningitis, abscesos cerebrales, endocarditis y corioamnionitis. Estas infecciones son probables sobre todo cuando existe edema o afectación del drenaje linfático en la extremidad afectada (p. ej., tras una mordedura en el brazo después de una mastectomía radical o radical modificada), y también entre pacientes inmunodeprimidos por fármacos o enfermedades (p. ej., empleo de glucocorticoides, lupus eritematoso sistémico, leucemia aguda o cirrosis hepática). Además,

las mordeduras y los arañazos de perro pueden producir enfermedades sistémicas tales como la rabia (cap. 179) y el tétanos (cap. 124).

La infección por *C. canimorsus* secundaria a una mordedura de perro puede dar lugar a sepsis fulminante, coagulación intravascular diseminada e insuficiencia renal, sobre todo en los pacientes con alteración de la función hepática, los que se han sometido a una esplenectomía o los que presentan inmunodepresión. Este microorganismo es un bacilo gramnegativo delgado difícil de cultivar en la mayoría de los medios sólidos, pero que crece en diversos medios líquidos. En ocasiones se observan bacterias en el interior de los leucocitos polimorfonucleares mediante la tinción de Wright de las extensiones de sangre periférica de los pacientes sépticos. Tras las mordeduras de perro, también se han comunicado casos de tularemia (cap. 142).

Mordeduras de gato

Aunque menos frecuentes que las de perro, más de la mitad de las mordeduras y arañazos de gato ocasionan infecciones. Debido a que los agudos y afilados incisivos de los felinos penetran profundamente en el tejido, las mordeduras de gato son más propensas a causar artritis séptica y osteomielitis, sobre todo cuando se localizan sobre una articulación o en sus proximidades, especialmente en la mano. Las mujeres sufren mordeduras de gato con más frecuencia que los varones. Estas mordeduras casi siempre afectan a las manos o a los brazos. Tanto las mordeduras como los arañazos de gato son propensos a la infección por microorganismos de la bucofaringe del animal. *Pasteurella multocida,* un componente normal de la flora bucal de estos felinos, es un pequeño cocobacilo gramnegativo implicado en la mayor parte de las infecciones de heridas producidas por mordeduras de gato. No obstante, al igual que ocurre con los perros, la microflora de las infecciones de las heridas por mordeduras de gato suelen ser mixtas. Los otros microorganismos causantes son similares a los que infectan las mordeduras de perro.

Los factores de riesgo de infección sistémica de las heridas por mordedura de gato son los mismos que en las mordeduras de perro. Las infecciones por *Pasteurella* tienden a avanzar rápidamente, a menudo en un plazo de horas, produciendo inflamación intensa acompañada de secreción purulenta; este microorganismo también se puede diseminar mediante las gotitas respiratorias de los animales, dando lugar a neumonía o bacteriemia. Al igual que las mordeduras de perro, las heridas por mordedura de gato pueden transmitir la rabia o el tétanos. La infección por *Bartonella henselae* produce la enfermedad por arañazo de gato (cap.144) y constituye una importante consecuencia tardía de las mordeduras y los arañazos de estos animales. También se ha descrito tularemia (cap. 142) después de mordeduras de gatos.

Otras mordeduras de animales

Se han atribuido infecciones a las mordeduras de otras muchas especies animales, a menudo como consecuencia de una exposición profesional (granjeros, trabajadores de laboratorio, veterinarios) o recreativa (cazadores y tramperos, campistas en acampada libre, propietarios de mascotas exóticas). En general, la microflora de las heridas por mordedura refleja la flora bucal del animal responsable de las mismas. Casi todos los miembros de la familia de los gatos, entre ellos los gatos salvajes, son

portadores de *P. multocida*. Las heridas por mordedura de animales acuáticos, como el caimán o la piraña, contienen *Aeromonas hydrophila*. Las mordeduras de serpientes venenosas (cap. 378) producen respuestas inflamatorias intensas y necrosis tisular, lo que favorece las infecciones de estas heridas. La flora bucal de la serpiente contiene numerosas especies de aerobios y anaerobios, como *Pseudomonas aeruginosa*, especies de *Proteus, Staphylococcus epidermidis, Bacteroides fragilis* y especies de *Clostridium*. Las mordeduras de primates no humanos son muy susceptibles a la infección por patógenos similares a los aislados de las mordeduras humanas (comentadas más adelante). Las mordeduras de monos del Viejo Mundo (*Macaca*) también pueden provocar la transmisión del virus B (*Herpesvirus simiae*, virus herpético del cercopiteco), una causa de infección grave del sistema nervioso central del ser humano. Las mordeduras de focas, morsas y osos polares pueden producir una infección supurativa crónica conocida como *dedo de foca*, probablemente debida a una o más especies de *Mycoplasma* que colonizan estos animales.

Los pequeños roedores, como las ratas, los ratones y los jerbos, así como sus depredadores, pueden transmitir *Streptobacillus moniliformis* (bacilo gramnegativo microaerófilo pleomorfo) o *Spirillum minor* (una espiroqueta), causante de una enfermedad clínica conocida como *fiebre por mordedura de rata*. La inmensa mayoría de los casos en Estados Unidos son de tipo estreptobacilar, mientras que la infección por *Spirillum* se produce sobre todo en Asia.

En Estados Unidos, el peligro de mordedura de roedor afecta principalmente a los trabajadores de laboratorio o a los habitantes de viviendas infestadas por roedores (en particular a los niños). La fiebre por mordedura de reata se distingue de la infección aguda de la herida por mordedura debido a su manifestación típica después de curada la herida inicial. La enfermedad estreptobacilar sobreviene tras un período de incubación de 3 a 10 días. Los síntomas de fiebre, escalofríos, mialgias, cefalea y artralgias migratorias intensas suelen ir seguidos de un exantema maculopapuloso, que generalmente afecta a las palmas de las manos y las plantas de los pies, y que puede hacerse confluente o purpúrico. Las complicaciones consisten en endocarditis, miocarditis, meningitis, neumonía y abscesos en numerosos órganos. La *fiebre de Haverhill* es una infección por *S. moniliformis* adquirida al beber leche o agua contaminadas y se caracteriza por manifestaciones similares. La fiebre estreptobacilar por mordedura de rata resultaba con frecuencia mortal en la era preantibiótica. El diagnóstico diferencial se establece con la fiebre manchada de las Montañas Rocosas, la enfermedad de Lyme, la leptospirosis y la sífilis secundaria. El diagnóstico se realiza mediante pruebas serológicas con aglutininas específicas.

La infección por *Spirillum* (conocida en Japón como *sodoku*) después de un período de incubación de 1 a 4 semanas produce dolor y tumefacción violácea en el sitio de la mordedura inicial, con linfangitis y adenopatías linfáticas regionales asociadas. La enfermedad sistémica consiste en fiebre, escalofríos y cefalea. La lesión original puede progresar con el tiempo hasta formar una escara. La infección se diagnostica mediante visualización directa de las espiroquetas en sangre o tejidos o mediante inoculación animal.

Mordeduras humanas

Las mordeduras humanas pueden ser autoinfligidas, recibidas por el personal médico que atiende a los pacientes, o pueden tener lugar en el curso de peleas o de malos tratos en el seno de la familia, así

como durante la actividad sexual. Las mordeduras humanas se infectan con más frecuencia que las causadas por animales. Estas infecciones reflejan la variada microflora bucal de los seres humanos, que comprende múltiples especies de bacterias aerobias y anaerobias. Las cepas aerobias habituales son estreptococos viridans, *Staphylococcus aureus, E. corrodens* (particularmente frecuente en las lesiones sufridas con el puño cerrado; véase más adelante) y *Haemophilus influenzae*. En el 50% de las infecciones de heridas producidas por mordeduras humanas se aíslan especies de anaerobios, como *Fusobacterium nucleatum* y especies de *Prevotella, Porphyromonas,* y especies de *Peptostreptococcus,* muchos de ellos productores de betalactamasas. En la flora bucal de los pacientes hospitalizados y debilitados, además de los microorganismos habituales, con frecuencia se encuentran enterobacterias. Se ha descrito la transmisión por mordedura humana tanto del virus de la inmunodeficiencia humana como del virus de la hepatitis B, aunque estos casos parecen bastante raros.

Las mordeduras humanas se clasifican en lesiones "por oclusión", infligidas por una mordedura verdadera, y lesiones por "puño cerrado", que suceden cuando el puño de una persona choca contra los dientes de otra, produciendo laceraciones traumáticas de la mano. Por varias razones, estas últimas lesiones ocasionan infecciones particularmente graves. En el curso de las mismas, los microorganismos con frecuencia inoculan los espacios profundos de la mano, entre ellos el hueso, las articulaciones y los tendones. La posición cerrada del puño durante la lesión, seguida de la extensión de la mano, pueden favorecer aún más la introducción de bacterias al contraerse los tendones contaminados debajo de la superficie de la piel. Además, en muchas ocasiones sólo se solicita atención médica cuando ya se ha establecido una infección franca.

Tratamiento

Evaluación inicial

Se realizará una historia clínica cuidadosa, en la que se recogerá el tipo de animal, el tipo de ataque (provocado o no) y el tiempo transcurrido desde la lesión. Se avisará a las autoridades locales y regionales para determinar si una especie concreta puede padecer la rabia, así como para localizar y observar al animal causante de la mordedura cuando pueda estar indicada la profilaxis antirrábica (cap. 179). En las mordeduras humanas sospechosas se realizará una investigación cuidadosa para descubrir posibles malos tratos en el hogar o infligidos a menores. Se recogerán, asimismo, datos sobre alergias a antibióticos, inmunodepresión, esplenectomía, hepatopatía, mastectomía y antecedentes de inmunización. Se inspeccionará cuidadosamente la herida en busca de signos de infección, como enrojecimiento, exudado u olor fétido. Se evaluará el tipo de herida (punción, laceración o arañazo), la profundidad de penetración y la posible afectación de articulaciones, tendones, nervios y hueso. A menudo resulta útil incluir en la historia clínica un diagrama o una fotografía de la herida. Además, se realizará una exploración física general con evaluación de las constantes vitales, así como una valoración de los signos de linfangitis, adenopatías, lesiones dermatológicas y limitaciones funcionales. En las lesiones de la mano es aconsejable consultar con un cirujano especializado para la evaluación de las lesiones tendinosas, nerviosas y musculares. Cuando exista la posibilidad de penetración ósea o de un fragmento de diente, se realizarán radiografías. Son esenciales el cultivo y la tinción de Gram de todas las heridas infectadas; se tomarán cultivos para anaerobios en caso de abscesos, tejidos desvitalizados o presencia de exudado de olor fétido. Para tomar cultivos en las heridas punzantes o

pequeñas se puede utilizar una torunda de punta pequeña. También es aconsejable cultivar muestras de las heridas no infectadas causadas por mordeduras infligidas por otros animales distintos de los perros o los gatos, ya que los microorganismos causantes de enfermedad en estos casos son menos previsibles. Si se sospecha una infección sistémica, se realizará un recuento leucocitario y un hemocultivo.

Tratamiento de las heridas

En las lesiones por mordedura existe controversia en cuanto a la conveniencia de cerrar la herida. Muchos autores prefieren evitar el cierre primario de las heridas infectadas o que puedan infectarse, y optan por la irrigación copiosa de las mismas, el desbridamiento del tejido desvitalizado, la eliminación de los cuerpos extraños y la aproximación de los bordes de la herida. Una vez pasado el riesgo de infección se puede proceder al cierre primario diferido. Las heridas pequeñas no infectadas pueden cerrar por segunda intención. Las heridas punzantes debidas a mordedura de gato se deben dejar sin suturar, debido a la elevada tasa de infecciones de las mismas. Las heridas faciales se suelen suturar después de una limpieza y una irrigación meticulosas, debido a la importancia de un buen resultado estético en esa zona y también a la existencia de factores anatómicos, como la excelente irrigación sanguínea y la ausencia de edema de partes declive, que disminuyen el riesgo de infección.

Tratamiento antibiótico

INFECCIÓN ESTABLECIDA

En todas las infecciones de las heridas por mordedura se administrarán antibióticos, que se elegirán de acuerdo con los patógenos más probables en función de la especie causante de la mordedura y también de los resultados de la tinción de Gram y de los cultivos (cuadro 109A-1). En las mordeduras de perro y de gato, los antibióticos deberán ser eficaces contra *S. aureus*, especies de *Pasteurella, C. canimorsus,* estreptococos y anaerobios de la cavidad bucal. En las mordeduras humanas se utilizarán fármacos con actividad frente a *S. aureus, H. influenzae* y anaerobios bucales betalactamasa-positivos. La combinación de una penicilina de amplio espectro con un inhibidor de la betalactamasa (amoxicilina/ácido clavulánico, ticarcilina/ácido clavulánico, ampicilina/sulbactam) parece ofrecer la cobertura más fiable frente a estos patógenos. Las cefalosporinas de segunda generación (cefuroxima, cefoxitina) también ofrecen una buena cobertura. La elección de los antibióticos para los pacientes alérgicos a la penicilina (sobre todo para aquellos cuya hipersensibilidad de tipo inmediato hace peligroso el empleo de cefalosporinas) es más difícil y se basa principalmente en la sensibilidad *in vitro*, ya que los datos sobre su eficacia clínica son poco precisos. Parecería razonable la combinación de un antibiótico activo frente a cocos grampositivos y anaerobios (como la clindamicina) con trimetoprim-sulfametoxazol o una fluoroquinolona, que posee actividad frente a muchos de los restantes patógenos potenciales. Los datos obtenidos *in vitro* indican que la azitromicina proporciona cobertura frente a los patógenos aislados con mayor frecuencia en las heridas por mordedura.

CUADRO 109A-1. Tratamiento de las infecciones de heridas producidas por mordeduras de animales

Especie	Patógenos aislados habitualmente	Antibiótico (s) preferido (s)[a]	Fármaco alternativo en el paciente con alergia a la penicilina	Recomendación de profilaxis para pacientes con heridas recientes no infectadas[b]	Otras consideraciones
Perro	*Staphylococcus aureus*, estreptococos, especies de *Pasteurella*, anaerobios, *Capnocytophaga canimorsus*	Amoxicilina/ ácido clavulánico (250–500 mg VO/8 h); o ampicilina/ sulbactam (1.5–3.0 g IV/6 h)	Clindamicina (150–300 mg VO/6 h) más TMP-SMZ (1 comprimido de doble dosis/12 h) o ciprofloxacina (500 mg VO/12 h)	A veces[c]	Valorar la profilaxis antirrábica
Gato	*P. multocida, S. aureus,* estreptococos, anaerobios	Amoxicilina/ ácido clavulánico o ampicilina/ sulbactam, igual que en la mordedura de perro	Clindamicina más TMP-SMZ o más una fluoroquinolona	Habitualmente	Valorar la profilaxis antirrábica; evaluar cuidadosamente la penetración en hueso/ articulación
Humana; mordedura por oclusión	Estreptococos viridans, *S.aureus, H. influenzae,* anaerobios	Amoxicilina/ ácido clavulánico o ampicilina/ sulbactam, igual que en la mordedura de perro	Eritromicina, fluoroquinolona	Siempre	—
Humana; lesión por puño cerrado	Igual que en la mordedura por oclusión más *Eikenella corrodens*	Ampicilina/ sulbactam, igual que en la mordedura de perro, o imipenem	Cefoxitina[d] (1.5 g IV/6 h)	Siempre	Examinar posible afectación de tendón/ nervio/ articulación
Mono	Igual que en la mordedura humana	Igual que en la mordedura humana	Igual que en la mordedura humana	Siempre	En macacos, valorar profilaxis del virus B con aciclovir

Serpiente[e]	*Pseudomonas aeruginosa,* especies de *Proteus, B.fragilis,* especies de *Clostridium*	Ceftriaxona (1–2 g IV/12–24 h) o ampicilina/ sulbactam como en la mordedura de perro	Clindamicina más TMP-SMZ o más una fluoroquinolona	Aveces, sobre todo en caso de mordedura de serpiente venenosa	Usar antiveneno en la mordedura de serpiente venenosa
Roedor	*Streptobacillus moniliformis*, especies de *Leptospira, P. multocida*	Penicilina VK (500 mg VO/12 h)	Doxiciclina (100 mg VO/ día)	A veces[c]	—

[a]La elección de los antibióticos se basará en los datos de los cultivos, cuando se disponga de ellos. La duración del tratamiento debe guiarse por la respuesta, pero normalmente es necesario un ciclo mínimo de 10–14 días para una infección de tejidos blandos establecida. La osteomielitis y la artritis séptica requieren un tratamiento más prolongado. Estas sugerencias de tratamiento empírico deben adaptarse a las circunstancias individuales y a las condiciones locales. Para los pacientes hospitalizados se utilizarán pautas intravenosas. Si el paciente va a ser dado de alta después del tratamiento inicial, se puede administrar una sola dosis de antibiótico por vía intravenosa, seguida de tratamiento oral.

[b]Los antibióticos profilácticos suelen administrarse durante 3 a 5 días.

[c]Los antibióticos profilácticos se recomiendan en caso de heridas graves o extensas, heridas en la cara o lesiones por aplastamiento, cuando pueden estar afectadas las articulaciones o el hueso, o cuando coexiste otra morbilidad (véase texto).

[d]La cefoxitina puede ser peligrosa para los pacientes con hipersensibilidad de tipo inmediato a la penicilina.

Note: TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

[e]Véase cap. 378.

Los antibióticos se administran normalmente durante 10 a 14 días, pero es preciso controlar cuidadosamente la respuesta al tratamiento. Cuando ésta es negativa, se valorarán otras opciones diagnósticas, así como una evaluación quirúrgica con posible drenaje o desbridamiento. Las complicaciones tales como la osteomielitis o la artritis séptica obligan a prolongar la duración del tratamiento.

El tratamiento de la sepsis por *C. canimorsus* requiere un ciclo de 2 semanas con bencilpenicilina (penicilina G) por vía intravenosa (2 millones de unidades por vía intravenosa cada 4 horas) y medidas de soporte. Como fármacos alternativos para el tratamiento de la infección por *C. canimorsus* se encuentran las cefalosporinas y las fluoroquinolonas. La infección grave por *P. multocida* (p. ej., neumonía, sepsis o meningitis) se tratará también con bencilpenicilina por vía intravenosa. Otras opciones son las cefalosporinas de segunda o tercera generación o la ciprofloxacina.

Es posible que las mordeduras de serpientes venenosas (cap. 378) no requieran tratamiento antibiótico, pero con frecuencia es difícil distinguir los signos de infección de la lesión tisular provocada por el envenenamiento. Por ello, numerosos autores continúan recomendando el tratamiento dirigido contra la

flora bucal de la serpiente, es decir, la administración de fármacos de amplio espectro como ceftriaxona (1 a 2 g por vía intravenosa cada 12 a 24 horas) o ampicilina/sulbactam (1.5 a 3.0 g por vía intravenosa cada 6 horas).

El dedo de foca parece responder a la doxiciclina (100 mg dos veces al día durante un período que dependerá de la respuesta al tratamiento).

Tratamiento EMPÍRICO O PROFILÁCTICO

El uso de antibióticos para los pacientes que acuden precozmente a la consulta después de sufrir lesiones por mordedura (en un plazo de 8 horas) es objeto de controversia. Aunque en ese momento todavía no se habrá manifestado ninguna infección sintomática en muchas de estas heridas, gran parte de las mismas ya portarán patógenos, y muchas acabarán infectándose. Los estudios sobre el uso profiláctico de los antibióticos en las infecciones de la herida son limitados, y a menudo se han basado en un reducido número de casos en los que se trataron diversos tipos de heridas con distintos protocolos. Un reciente metaanálisis de ocho estudios aleatorios de antibioticoterapia profiláctica en pacientes con heridas por mordedura de perro demostró que la profilaxis lograba una reducción del 50% en la tasa de infecciones. Sin embargo, y en ausencia de ensayos clínicos bien fundados, muchos médicos basan su decisión de tratar empíricamente con antibióticos las heridas por mordedura en las especies presentes en el animal responsable, la localización, la intensidad y la extensión de la herida, así como la coexistencia de procesos morbosos en el huésped. Todas las mordeduras producidas por seres humanos y por monos se tratarán empíricamente, debido a su elevada tasa de infección. También se tratarán la mayor parte de las heridas por mordedura de gato, sobre todo las que afecten a la mano. Otros factores que aconsejan el tratamiento de las heridas por mordedura son las lesiones graves, como ocurre con las heridas por aplastamiento; cuando hay posibilidad de afectación de huesos o articulaciones; cuando hay afectación de las manos o de la región genital; en caso de inmunodeficiencia del huésped, incluida la debida a afectación hepática o a esplenectomía; o en caso de mastectomía previa en el lado de la extremidad superior afectada. Cuando se administran antibióticos profilácticos, se suelen utilizar durante 3 a 5 días.

Profilaxis contra la rabia y el tétanos

La profilaxis contra la rabia, consistente en la administración pasiva de inmunoglobulina antirrábica (infiltrando tanta cantidad de dosis en la herida y alrededor de ella como sea posible) y en la inmunización activa con la vacuna de la rabia, se administrará de acuerdo con las autoridades sanitarias locales y regionales, en muchas mordeduras y arañazos de animales salvajes (y también de algunos animales domésticos), así como en ciertas exposiciones que no implican mordedura (cap. 179). La rabia es endémica en diversas especies animales, como los perros y los gatos en muchas zonas del mundo. Muchas autoridades sanitarias locales ordenan que se declaren todas las mordeduras de animales. Si el paciente ha sido sometido la inmunización primaria pero no ha recibido dosis de recuerdo en los últimos 5 años se administrará una dosis de recuerdo de vacuna antitetánica. Los pacientes no sometidos previamente a inmunización primaria deberán ser inmunizados y recibir también una inmunoglobulina antitetánica. La elevación de la zona lesionada es también una medida auxiliar importante del tratamiento antimicrobiano. La inmovilización de la zona infectada, sobre todo de la mano, también

resulta beneficiosa.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Quemaduras

Epidemiología

En Estados Unidos, cada año más de 2 millones de lesiones por quemaduras requieren atención médica. Aunque en su mayor parte son pequeñas y precisan poco o ningún tratamiento, por su causa se producen alrededor de 70 000 ingresos hospitalarios, de los que 20 000 son lo bastante graves como para ser atendidos en unidades especiales de quemados. Las principales causas de las quemaduras son las escaldaduras, los incendios en estructuras, y los líquidos y gases inflamables, aunque también son importantes las causas eléctricas, químicas y las relacionadas con el humo. Las quemaduras predisponen a la infección al dañar la función de barrera protectora de la piel (facilitando la entrada de microorganismos patógenos) y al inducir una inmunodepresión sistémica. Por ello, no es sorprendente que las complicaciones infecciosas sean la principal causa de morbimortalidad en las lesiones graves por quemadura y que en Estados Unidos fallezcan cada año hasta 10 000 pacientes por infecciones relacionadas con quemaduras.

Fisiopatología

La pérdida de la barrera cutánea facilita la entrada en la herida de la propia flora del paciente y de microorganismos procedentes del ambiente hospitalario. Con frecuencia la herida contiene tejido desvitalizado o francamente necrótico, que rápidamente se contamina con bacterias. Cuando las bacterias llegan a tejido viable, por lo general debajo de la escara, se produce una infección invasora, ya sea localizada, sistémica, o de ambos tipos. Los estreptococos y los estafilococos eran las causas predominantes de infección de las heridas por quemadura en la era preantibiótica, y continúan siendo patógenos importantes en el momento actual. Con el advenimiento de los antimicrobianos, *P. aeruginosa* se convirtió en un problema grave para el tratamiento de las heridas por quemadura. Al disponerse de antibióticos más eficaces contra este microorganismo, los hongos (sobre todo *Candida albicans*, especies de *Aspergillus* y agentes de la mucormicosis) se han convertido en patógenos cada vez más importantes de los pacientes quemados. También se han encontrado infecciones por el virus del herpes simple en las heridas por quemadura, sobre todo en la cara.

La frecuencia de la infección discurre paralela a la extensión y la intensidad de la lesión producida por la quemadura. Las quemaduras graves producen defectos tanto de la inmunidad celular como humoral, lo que tiene un gran impacto sobre la infección. Por ejemplo, después de quemaduras

importantes se produce una disminución del número y de la actividad de los linfocitos T colaboradores circulantes, un aumento de los linfocitos T supresores y una disminución de los niveles de inmunoglobulinas. También se ha demostrado que después de las quemaduras se altera la función de los neutrófilos. La elevación de las cifras de múltiples citocinas de los pacientes quemados es compatible con la idea, muy extendida, de que estos pacientes muestran una alteración de la respuesta inflamatoria. El aumento de la permeabilidad de la pared intestinal a las bacterias y a sus componentes, como la endotoxina, también contribuye a la alteración de la regulación inmunitaria y a la sepsis. Por consiguiente, el paciente quemado está predispuesto a la infección, no sólo en el sitio de la quemadura, sino también en localizaciones remotas (véase más adelante).

Manifestaciones clínicas

Dado que las manifestaciones clínicas de la infección de la herida son difíciles de interpretar, las heridas deben controlarse cuidadosamente en busca de cambios que puedan ser un reflejo de la existencia de infección. A menudo las quemaduras están rodeadas de un borde eritematoso que, por sí mismo, no suele ser indicativo de infección. Los signos de infección son: conversión de una quemadura de espesor parcial de la piel en una de espesor completo, alteraciones del color (p. ej., la aparición de un color marrón oscuro o negro en la herida), la aparición de eritema o de edema violáceo en el tejido normal situado en los bordes de la herida, la separación brusca de la escara de los tejidos subcutáneos y la degeneración de la herida con aparición de una nueva escara. La aparición de una coloración verdosa en la herida o la grasa subcutánea, o el desarrollo de ectima gangrenosa en una localización remota apunta al diagnóstico de infección invasora por *P. aeruginosa*. La infección invasora de las heridas por quemadura y la sepsis pueden producir cambios en la temperatura corporal, hipotensión, taquicardia, obnubilación, neutropenia o neutrofilia, trombocitopenia e insuficiencia renal. Sin embargo, dado que las quemaduras provocan por sí mismas profundas alteraciones de la homeostasis y dado que la inflamación sin infección es un componente normal de estas lesiones, la evaluación de esos cambios resulta complicada. Las alteraciones de la temperatura corporal, por ejemplo, son atribuibles a una disfunción termorreguladora; la taquicardia y la hiperventilación acompañan a los cambios metabólicos inducidos por las quemaduras extensas y no necesariamente indican sepsis bacteriana.

Debido a la dificultad de evaluar las heridas por quemadura basándose únicamente en la observación clínica y los datos de laboratorio, para el diagnóstico definitivo de infección es necesario tomar biopsias de la herida. La cronología de estas biopsias puede estar guiada por los cambios clínicos, aunque en algunos centros las heridas por quemadura se someten a biopsia de forma sistemática a intervalos regulares. La muestra de biopsia se examina en busca de datos histológicos de invasión bacteriana, y se realizan cultivos microbiológicos cuantitativos. La presencia de más de 105 bacterias viables por gramo de tejido es muy sugestiva de infección invasora y de un riesgo muy elevado de sepsis. Los datos histopatológicos de invasión del tejido viable por microorganismos es un indicador evidente de infección. Un hemocultivo positivo para el mismo

microorganismo observado en grandes cantidades en el tejido de biopsia es un indicador fidedigno de sepsis por quemadura. Los cultivos de superficie pueden proporcionar alguna indicación acerca de los microorganismos presentes en el medio hospitalario, pero no confirman la etiología de la infección.

Además de la infección de la propia herida, existen otras infecciones debidas a la inmunodepresión causada por las quemaduras extensas, y las manipulaciones necesarias para el tratamiento suponen un riesgo para el paciente quemado. La neumonía, en la actualidad la complicación infecciosa más frecuente de los pacientes quemados hospitalizados, casi siempre es de origen hospitalario y se adquiere por vía respiratoria; también puede haber embolias pulmonares sépticas. Los pacientes quemados pueden sufrir una tromboflebitis supurativa como complicación del cateterismo vascular necesario para el soporte hídrico y nutricional. Las lesiones por quemaduras graves también pueden verse complicadas por endocarditis, infecciones urinarias, condritis bacteriana (sobre todo los pacientes con quemaduras en los pabellones auriculares) e infección intraabdominal.

Tratamiento

El objetivo último del tratamiento de las heridas por quemaduras es el cierre y la curación de la herida. La extirpación quirúrgica precoz del tejido quemado, junto con el desbridamiento amplio del tejido necrótico y el injerto de piel o de sustitutos cutáneos, disminuye en gran medida la mortalidad asociada a las quemaduras graves. Además, los tres antimicrobianos tópicos más utilizados (crema de sulfadiazina argéntica, crema de acetato de mafenida y nitrato de plata) disminuyen espectacularmente la carga bacteriana de las heridas por quemadura y reducen la incidencia de infecciones; se aplican de forma sistemática para las quemaduras de espesor parcial y completo. Los tres agentes son activos contra numerosas bacterias y también contra algunos hongos, y resultan útiles antes de que se haya establecido la colonización bacteriana. La sulfadiazina argéntica a menudo se utiliza inicialmente, pero su valor puede verse limitado por la resistencia bacteriana. El acetato de mafenida posee una actividad más amplia; la crema penetra en las escaras, por lo que puede prevenir o tratar la infección subyacente. Los principales inconvenientes de este fármaco son que puede inhibir la anhidrasa carbónica, dando lugar a acidosis metabólica, y que hasta en el 7% de los pacientes provoca reacciones de hipersensibilidad. Se utiliza principalmente cuando la herida es invadida por bacterias gramnegativas y cuando ha fracasado el tratamiento con sulfadiazina argéntica. En los últimos años, la frecuencia de infecciones micóticas ha aumentado en los pacientes quemados. Cuando se produce una infección micótica superficial, se puede utilizar nistatina mezclada con sulfadiazina argéntica o acetato de mafenida como tratamiento tópico.

Cuando se diagnostica una infección invasora de la herida, se debe cambiar el tratamiento tópico a acetato de mafenida. La clisis bajo la escara (instilación directa de un antibiótico, a menudo piperacilina, bajo la escara y dentro de los tejidos de la herida) suele ser un coadyuvante útil del tratamiento quirúrgico y antimicrobiano sistémico. Se debe iniciar un tratamiento sistémico con

antibióticos activos frente a los patógenos gramnegativos. En ausencia de datos del cultivo, el tratamiento debe ser amplio y cubrir los microorganismos que habitualmente se encuentran en cada unidad de quemados específica. Esta cobertura suele lograrse generalmente con un antibiótico con actividad frente a patógenos grampositivos, como la oxacilina (2 g por vía intravenosa cada 4 h), y con antibióticos con actividad frente a *P. aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos, como la mezlocilina (3 g por vía intravenosa cada 4 h) y la gentamicina (5 mg/kg por vía intravenosa al día). En los pacientes alérgicos a la penicilina se puede sustituir la oxacilina por vancomicina (1 g por vía intravenosa cada 12 h) (eficaz en presencia de *S. aureus* resistente a la meticilina) y la mezlocilina por ciprofloxacina (400 mg por vía intravenosa cada 12 h). A menudo se ha observado que los pacientes con heridas por quemaduras presentan alteraciones metabólicas y de los mecanismos de depuración renal que obligan a controlar los niveles séricos de antibióticos; con frecuencia los niveles alcanzados con las dosis convencionales resultan subterapéuticos.

En general, los antibióticos profilácticos sistémicos no tienen un papel importante en el tratamiento de las heridas por quemaduras y, de hecho, pueden inducir la colonización por microorganismos resistentes. Una excepción son los casos que requieren manipulación de las quemaduras. Dado que procedimientos tales como el desbridamiento, la extirpación y el injerto frecuentemente ocasionan bacteriemia, en el momento de la manipulación de la herida se administran antibióticos profilácticos por vía sistémica; los agentes que se deben utilizar se elegirán de acuerdo con los datos obtenidos mediante el cultivo de la herida o con los datos de la flora residente del hospital. Todos los pacientes con lesiones por quemaduras que hayan completado la inmunización antitetánica primaria pero no hayan recibido una dosis de recuerdo en los últimos 5 años se someterán a una inyección de recuerdo contra el tétanos. En caso de que el paciente no haya recibido inmunización previa, se le administrará inmunoglobulina antitetánica y se someterá a inmunización primaria. Las medidas de control de la infección desempeñan un papel fundamental en la prevención de las infecciones de las quemaduras y en la limitación de la diseminación de los patógenos hospitalarios resistentes a los antibióticos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Bibliografía

Baker AS et al: Isolation of *Mycoplasma* species from a patient with seal finger. Clin Infect Dis 27:1168, 1998 [PMID: 9827264]

Cummings P: Antibiotics to prevent infection in patients with dog bite wounds: A meta-analysis of randomized trials. Ann Emerg Med 23:535, 1994 [PMID: 8135429]

Fallouji MA: Traumatic love bites. Br J Surg 77:100, 1990 [PMID: 2302496]

Fleisher GR: The management of bite wounds. N Engl J Med 340:138, 1999 [PMID: 9887167]

Goldstein EJ: Bite wounds and infection. Clin Infect Dis 14:633, 1992 [PMID: 1562653]

Holmes GP et al: Guidelines for the prevention and treatment of B-virus infections in exposed persons. The B Virus Working Group. Clin Infect Dis 20:421, 1995 [PMID: 7742451]

Kaye ET: Topical antibacterial agents. Infect Dis Clin North Am 14:321, 2000 [PMID: 10829258]

Kullberg BJ et al: Purpura fulminans and symmetrical peripheral gangrene caused by *Capnocytophaga canimorsus* (formerly DF-2) septicemia—a complication of dog bite. Medicine (Baltimore) 70:287, 1991 [PMID: 1921703]

McManus WF et al: Subeschar antibiotic infusion in the treatment of burn wound infection. J Trauma 20:1021, 1980 [PMID: 7452744]

Pruitt BJ et al: The changing epidemiology of infection in burn patients. World J Surg 16:57, 1992 [PMID: 1290268]

Sheridan RL et al: Cutaneous herpetic infections complicating burns. Burns 26:621, 2000 [PMID: 10925184]

Steer JA et al: Quantitative microbiology in the management of burn patients. I. Correlation between quantitative and qualitative burn wound biopsy culture and surface alginate swab culture. Burns 22:173, 1996 [PMID: 8726252]

——— et al: Quantitative microbiology in the management of burn patients. II. Relationship between bacterial counts obtained by burn wound biopsy culture and surface alginate swab culture, with clinical outcome following burn surgery and change of dressings. Burns 22:177, 1996

Talan DA et al: Bacteriological analysis of infected dog and cat bites. N Engl J Med 340:85, 1999 [PMID: 9887159]

Tan JS: Human zoonotic infections transmitted by dogs and cats. Arch Intern Med 157:1933, 1977

Weber DJ et al: Infections resulting from animal bites. Infect Dis Clin North Am 5:663, 1991 [PMID: 1955705]

Weiss HB et al: Incidence of dog bite injuries treated in emergency departments. JAMA 279:51, 1998 [PMID: 9424044]

Youn YK et al: The role of mediators in the response to thermal injury. World J Surg 16:30, 1992 [PMID: 1290263]

Yurt RW: Burns, in *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed, G Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 2000, pp 3198–3206

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

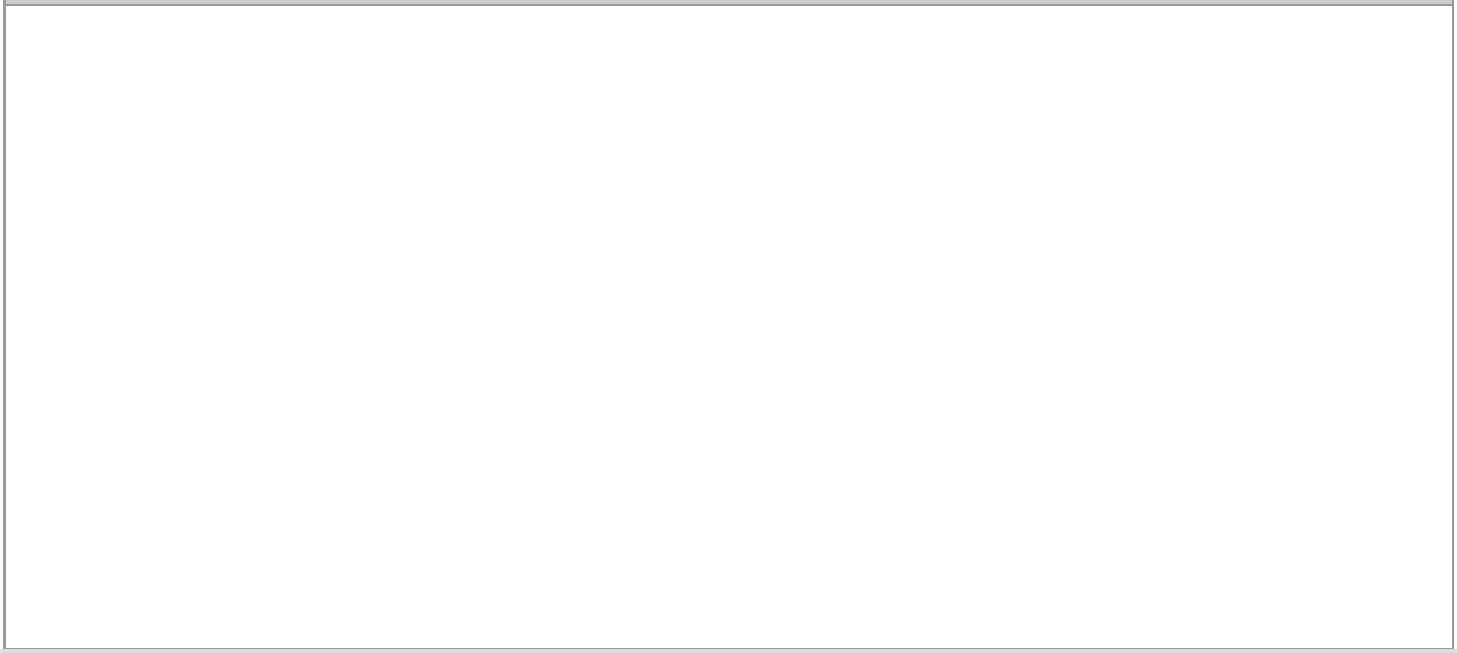
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

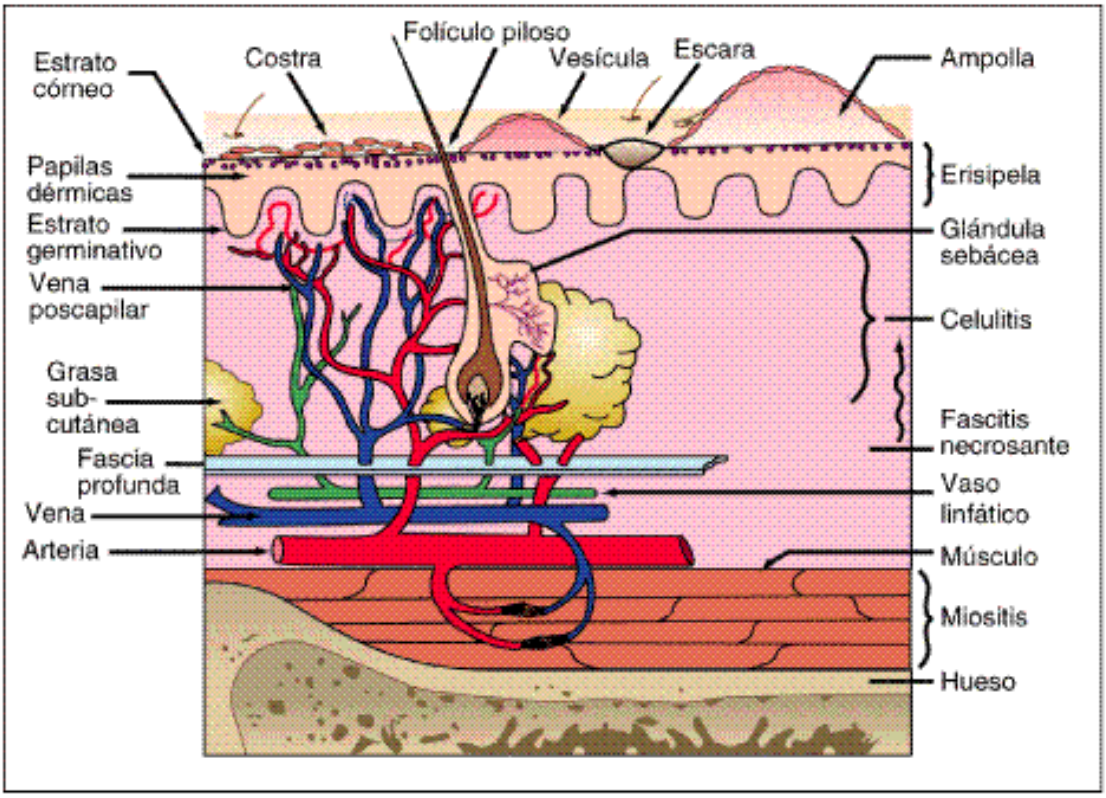
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Relaciones anatómicas: claves para el diagnóstico de las infecciones de partes blandas

La protección de la epidermis frente a la infección depende de la barrera mecánica proporcionada por el estrato córneo, ya que la propia epidermis carece de vasos sanguíneos (fig. 110-1). La rotura de esta barrera por quemaduras o mordeduras, abrasiones, cuerpos extraños, trastornos dermatológicos primarios (p. ej., herpes simple, varicela, ectima gangrenoso) permite la penetración de bacterias en las estructuras más profundas. Del mismo modo, el folículo piloso puede servir de entrada a la flora normal (p. ej., *Staphylococcus*) o a bacterias extrañas (p. ej., *Pseudomonas* en la foliculitis del baño caliente). La infección intracelular del epitelio escamoso con formación de vesículas puede producirse por inoculación cutánea [como ocurre en la infección por el virus del herpes simple (*herpes simplex virus*, HSV) tipo 1], a partir del plexo capilar dérmico (como ocurre en la varicela y en las infecciones originadas por otros virus que conllevan viremia) o a partir de las raíces de los nervios cutáneos (como ocurre en el herpes zoster). Las bacterias que infectan la epidermis, como *Streptococcus pyogenes,* pueden desplazarse lateralmente a estructuras más profundas por los linfáticos, lo que determina una rápida expansión superficial de la erisipela. Más tarde, la congestión o la obstrucción de los linfáticos produce edema flácido de la epidermis, otra característica de la erisipela.

FIGURA 110-1.





Componentes estructurales de la piel y de las partes blandas, las infecciones superficiales y las infecciones de las estructuras más profundas. La rica red de capilares situada bajo las papilas dérmicas desempeña un papel crucial para acotar la infección y en el desarrollo de la reacción inflamatoria aguda.

El plexo capilar abundante situado debajo de las papilas dérmicas nutre al estrato germinativo, y las respuestas fisiológicas de este plexo producen importantes signos y síntomas clínicos. Por ejemplo, la vasculitis infecciosa del plexo causa petequias, nódulos de Osler, lesiones de Janeway y púrpura palpable, todos ellos indicios importantes de endocarditis (cap. 109). Además, las infecciones metastásicas de este plexo también pueden dar manifestaciones cutáneas de infección fúngica diseminada (cap. 187), infección gonocócica (cap. 128), infección por *Salmonella* (cap. 137), infección por *Pseudomonas* (es decir, ectima gangrenoso) (cap. 136), meningococemia (cap. 127) e infección estafilocócica (cap. 120). El plexo también permite el acceso de las bacterias a la circulación, facilitando así la diseminación local o la bacteriemia. Las vénulas poscapilares de este plexo son un lugar importante de secuestro, diapédesis y quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleares hacia el lugar de la infección cutánea.

La exageración de estos mecanismos fisiológicos por exceso de citocinas o de toxinas bacterianas produce leucostasis, oclusión venosa y edema con fóvea. El edema con ampollas purpúricas, equimosis y anestesia cutánea sugiere pérdida de la integridad vascular y obliga a explorar las estructuras profundas en busca de signos de fascitis necrosante o mionecrosis. Para establecer un diagnóstico precoz se requiere un alto grado de sospecha en casos de fiebre inexplicable, dolor e hipersensibilidad de partes blandas, incluso en ausencia de inflamación cutánea aguda.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Infecciones relacionadas con vesículas

(cuadro 110-1) La formación de vesículas de causa infecciosa se debe a la proliferación viral en la epidermis. En la varicela y la viruela, la viremia precede al comienzo de un exantema centrífugo difuso que progresa desde máculas hasta vesículas, después a pústulas y, finalmente, a cicatrices a lo largo de una a dos semanas. Las vesículas de la varicela poseen un aspecto de "gotas de rocío" y se presentan en brotes, de forma aleatoria, en el tronco, las extremidades y la cara, en el plazo de tres o cuatro días (véase fig. 164-1). El herpes zoster se localiza en un único dermatoma y la aparición de las vesículas está precedida por varios días de dolor (véanse figs. 164-2 y 164-3). Aunque puede aparecer a cualquier edad, es más frecuente en pacientes inmunodeprimidos y en personas de edad avanzada, mientras que casi todos los casos de varicela se dan en niños pequeños. Las vesículas del HSV se encuentran en los labios o sus alrededores (HSV-1) o en los genitales (HSV-2), aunque pueden aparecer en la cabeza y el cuello de los luchadores jóvenes *(herpes gladiatorum)* o en los dedos del personal sanitario (panadizo herpético). El herpes labial recurrente (HSV-I) y el herpes genital son frecuentes después de la infección primaria. El coxsackievirus A16 produce de manera característica vesículas de manos, pies y boca en los niños. El ectima contagioso es producido por un virus DNA que se relaciona con el de la viruela y que infecta los dedos de los individuos que trabajan con cabras y ovejas. El virus del molusco contagioso induce vesículas flácidas sobre la piel de las personas sanas y de aquéllas con trastornos de inmunidad. Aunque la viruela se había erradicado de la naturaleza al llegar el año 1977, los recientes actos terroristas han reavivado el interés por esta devastadora infección (véase el cap. 205). La viremia que se inicia después de un período de incubación de 12 días va seguida de una erupción maculopapular difusa que evoluciona pronto hasta vesículas, pústulas y, finalmente, costras o escaras. Pueden ocurrir casos secundarios entre los contactos íntimos.

Cuadro 110-1. Infecciones de la piel y de las partes blandas

Lesión, síndrome clínico	Agentes infecciosos	Capítulo(s)
Vesículas		
Viruela	Virus de la viruela	205
Varicela	Virus de la varicela-zoster	164
Herpes zoster (zona)	Virus de la varicela-zoster	164
Herpes labial, panadizo herpético, herpes gladiatorum	Virus del herpes simple	163
Enfermedad mano-pie-boca	Virus Coxsackie A16	175
Orf	Parapoxvirus	167
Molusco contagioso	Virus tipo pox	167
Rickettsiosis exantemática	*Rickettsia akari*	158
Dactilitis	*Staphylococcus aureus o S. pyogenes*	120, 121
Ampollas		
Síndrome estafilocócico de la piel escaldada	*Staphylococcus aureus*	120
Fascitis necrosante	*Streptococcus pyogenes*, especies de *Clostridium*, infecciones mixtas por aerobios y anaerobios	148
Gangrena gaseosa	Especies de *Clostridium*	126
Vibrión halofílico	*Vibrio vulnificus*	140
Lesiones costrosas		
Impétigo ampolloso/ectima	*S. aureus*	120
Impétigo contagioso	*S. pyogenes*	121
Herpes circinado	Hongos dermatófitos superficiales	190
Esporotricosis	*Sporothrix schenckii*	190
Histoplasmosis	*Histoplasma capsulatum*	183
Coccidioidomicosis	*Coccidioides immitis*	184
Blastomicosis	*Blastomyces dermatitidis*	185
Leishmaniosis cutánea	Especies de *Leishmania*	196
Tuberculosis cutánea	*Mycobacterium tuberculosis*	150
Nocardiasis	*Nocardia asteroides*	146
Foliculitis		
Forunculosis	*S. aureus*	120
Foliculitis del baño caliente	*Pseudomonas aeruginosa*	136
Sarna del nadador	Especies de *Schistosoma*	203
Acné vulgar	*Propionibacterium acnes*	47

Lesiones papulares y nodulares		
Granuloma del acuario o la piscina	*Mycobacterium marinum*	152
Erupción serpiginosa (larva cutánea migratoria)	*Ancylostoma braziliense*	200
Dracunculiasis	*Dracunculus medinensis*	202
Dermatitis por cercaria	*Schistosoma mansoni*	203
Verruga vulgar	Virus del papiloma humano 1, 2, 4	169
Condilomas acuminados (verrugas anogenitales)	Virus del papiloma humano 6, 11, 16, 18	169
Nódulo de oncocercosis	*Onchocerca volvulus*	202
Miasis cutánea	*Dermatobia hominis*	379
Verruga peruana	*Bartonella bacilliformis*	144
Enfermedad por arañazo de gato	*Bartonella henselae*	144
Lepra lepromatosa	*Mycobacterium leprae*	151
Sífilis secundaria (lesiones papuloescamosas, nodulares y condilomas planos)	*Treponema pallidum*	153
Sífilis terciaria (lesiones nodulares gomatosas)	*Treponema pallidum*	153
Úlceras con o sin escaras		
Carbunco	*Bacillus anthracis*	205
Tularemia ulceroglandular	*Francisella tularensis*	142, 205
Peste bubónica	*Yersinia pestis*	143, 205
Úlcera de Buruli	*Mycobacterium ulcerans*	152
Lepra	*Mycobacterium leprae*	151
Tuberculosis cutánea	*M. tuberculosis*	150
Chancroide	*Haemophilus ducreyi*	130
Sífilis primaria	*T. pallidum*	153
Erisipela	*S. pyogenes*	121
Celulitis	Especies de *Staphylococcus,* especies de *Streptococcus*, otras bacterias	Varios
Fascitis necrosante		
Gangrena estreptocócica	*S. pyogenes*	121
Gangrena de Fournier	Bacterias aerobias y anaerobias mixtas	148
Miositis y mionecrosis		
Piomiositis	*S. aureus*	120
Miositis necrosante estreptocócica	*S. pyogenes*	121

Gangrena gaseosa	Especies de *Clostridium*	126
Miositis no clostridiana (crepitante)	Bacterias aerobias y anaerobias mixtas	148
Mionecrosis no clostridiana sinérgica por anaerobios	Bacterias aerobias y anaerobias mixtas	148

La rickettsiosis exantemática se produce tras la inoculación de *Rickettsia akari* mediante una picadura de ácaro. Se desarrolla una pápula con una vesícula central que evoluciona para formar una escara blanca con costra de 1 a 2.5 cm con un halo eritematoso y una adenopatía proximal. Aunque es más frecuente en el noreste de Estados Unidos y en Ucrania en 1940 a 1950, la rickettsiosis exantemática se ha descrito recientemente en Ohio, Arizona y Utah. La dactilitis vesiculosa es una infección vesicular dolorosa circunscrita debida a *Staphylococcus aureus* o estreptococos del grupo A que afecta a las pulpas de las falanges distales de los dedos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Infecciones relacionadas con ampollas

(cuadro 110-1) La causa del síndrome estafilocócico de la piel escaldada (*staphylococcal scalded-skin syndrome*, SSSS) de los recién nacidos es una toxina (exfoliatina) de *Staphylococcus aureus* del grupo fago II. El SSSS debe distinguirse de la necrólisis epidérmica tóxica (*toxic epidermal necrolysis*, TEN), que afecta principalmente a adultos, está inducida por fármacos y posee una mayor mortalidad. La biopsia en sacabocados con congelación de los cortes es útil para establecer la distinción, ya que en el SSSS el plano de segmentación está situado en el estrato córneo (fig. 110-1), mientras que en la TEN está en el estrato germinativo. La gammaglobulina por vía intravenosa representa un tratamiento que puede resultar eficaz en la TEN. La fascitis necrosante y la gangrena gaseosa también dan lugar a la formación de ampollas (véase "Fascitis necrosante", más adelante en este capítulo). La infección por vibrión halofílico puede ser tan agresiva y fulminante como la fascitis necrosante; un dato útil para el diagnóstico sería el antecedente de exposición a las aguas del Golfo de México o de la costa atlántica o (si es un paciente con cirrosis) la ingesta de marisco crudo. El microorganismo causal *(Vibrio vulnificus)* es muy sensible a la tetraciclina.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Infecciones relacionadas con lesiones costrosas

(cuadro 110-1) El impétigo contagioso está causado por *S. pyogenes,* mientras que el impétigo ampolloso se debe a *S. aureus* (véase fig. 121-2). Ambas lesiones cutáneas pueden presentar una fase ampollosa precoz, pero luego aparecen costras gruesas de color marrón dorado. Las lesiones estreptocócicas son más frecuentes entre niños de dos a cinco años de edad y pueden darse en epidemias en entornos de escasa higiene, ante todo entre niños de bajo nivel socioeconómico en climas tropicales. Es importante reconocer el impétigo contagioso por su relación con la glomerulonefritis postestreptocócica, La fiebre reumática no es una complicación relacionada con infecciones de la piel causada por *S. pyogenes*. Las infecciones superficiales por dermatófitos (dermatofitosis) pueden aparecer en cualquier superficie cutánea y la tinción del raspado cutáneo con KOH es diagnóstica. Las infecciones primarias por hongos dimórficos como *Blastomyces dermatitidis* y *Sporothrix schenckii* pueden presentarse al principio como lesiones cutáneas costrosas parecidas a las dermatofitosis. La infección diseminada por *Coccidioides immitis* también puede afectar a la piel, y en zonas endémicas se deben tomar biopsias y cultivos de las lesiones costrosas. Se han descrito lesiones nodulares costrosas causadas por *Mycobacterium chelonei* en pacientes con positividad para el virus de la inmunodeficiencia humana. El tratamiento con claritromicina parece promisorio.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

FIGURA 121-2.



El impétigo contagioso es una infección superficial causada por estreptococo o *Staphylococcus aureus* que consiste en costras color miel y erosiones eritematosas serosas. Algunas veces conlleva lesiones bulosas. (Cortesía de *Mary Spraker, MD.*)

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Foliculitis

(cuadro 110-1) Los folículos pilosos sirven como puerta de entrada de diversas bacterias, aunque *S. aureus* sea la causa más común de foliculitis circunscrita. Las glándulas sebáceas desembocan en los folículos y los conductos pilosos y, si se bloquean, forman quistes sebáceos, que pueden simular abscesos estafilocócicos o infectarse secundariamente. La infección de las glándulas sudoríparas (hidradenitis supurativa) puede asemejarse también a una infección de los folículos pilosos, ante todo en las axilas. La foliculitis crónica es rara, excepto en el acné vulgar, en el que la flora normal (p. ej., *Propionibacterium acnes*) puede desempeñar alguna función.

La foliculitis difusa se da en dos contextos. La "foliculitis del baño caliente" está causada por *Pseudomonas aeruginosa* en aguas insuficientemente cloradas y mantenidas a temperaturas entre 37 y 40°C. La infección suele curar espontáneamente, aunque se han descrito casos de bacteriemia y choque. La sarna del nadador aparece cuando una superficie cutánea se expone a agua infestada por larvas de esquistosoma aviar de agua dulce. La temperatura cálida del agua y el pH alcalino son apropiados para los moluscos que sirven de hospedador intermediario entre las aves y el ser humano. Las cercarias libres del esquistosoma penetran con facilidad en los folículos pilosos o en los poros del ser humano, pero mueren pronto y desencadenan una rápida reacción alérgica que causa intenso prurito y eritema.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lesiones papulares y nodulares

(cuadro 110-1) Las lesiones elevadas de la piel tienen muy diversas formas. Las infecciones cutáneas por *Mycobacterium marinum* pueden manifestarse como celulitis o como nódulos eritematosos altos. Las pápulas eritematosas son manifestaciones precoces de la enfermedad por arañazo de gato (sitio primario de inoculación) y de la angiomatosis bacilar *(Bartonella henselae)*. Las lesiones serpiginosas altas o las erupciones lineales son características de la larva cutánea migratoria, que se debe a larvas "aradoras" de uncinarias de perro o de gato *(Ancylostoma braziliense)* y que los seres humanos adquieren a través del contacto con tierra que ha sido contaminada con heces de perro o de gato. Se observan lesiones de horadación similares en la dracunculiasis, causadas por la migración del nematodo hembra adulto *Dracunculus medinensis*. Los nódulos provocados por *Onchocerca volvulus* pueden tener un diámetro que oscila entre 1 a 10 cm, y afectan principalmente a personas que han sido mordidas por moscas del género *Simulium* en África. Los nódulos contienen el gusano adulto revestido de tejido fibroso. La migración de microfilarias a los ojos puede provocar ceguera. La verruga peruana está causada por *Bartonella bacilliformis*, que se transmite al ser humano por medio del mosquito *Phlebotomus*. Esta afección puede adoptar la forma de lesiones gigantes únicas (de varios centímetros de longitud) o de múltiples lesiones pequeñas (de varios milímetros de diámetro). En la cisticercosis debida a *Taenia solium* también pueden estar presentes múltiples nódulos subcutáneos. En la esquistosomiasis se desarrollan múltiples pápulas eritematosas; cada una representa un sitio de invasión de cercaria. En la lepra lepromatosa destacan los nódulos cutáneos y el engrosamiento del tejido subcutáneo. En la sífilis terciaria se observan grandes nódulos o gomas, mientras que en la sífilis secundaria son características las lesiones papuloescamosas planas. El virus del papiloma humano puede causar verrugas aisladas (verruga vulgar) o verrugas múltiples en la región anogenital (condiloma acuminado). Estos últimos constituyen problemas graves en individuos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical | Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Úlceras con escaras o sin ellas

(cuadro 110-1) El carbunco cutáneo comienza como una pápula pruriginosa que en unos días se convierte en una úlcera con vesículas y edema a su alrededor, y después en una úlcera que crece con una escara negra. La difteria cutánea puede producir úlceras crónicas que no se curan, con una membrana de color gris sucio superpuesta, aunque las lesiones también son similares a la psoriasis, el eccema o el impétigo. En la tularemia ulceroglandular puede haber lesiones cutáneas ulceradas con adenopatía regional dolorosa. Aunque los bubones son las principales manifestaciones cutáneas de la peste, en 25% de los casos también se encuentran úlceras con escaras, pápulas o pústulas.

Mycobacterium ulcerans produce característicamente úlceras crónicas de la piel en los individuos que viven en los trópicos. La infección por *Mycobacterium leprae* se puede acompañar de ulceraciones cutáneas en pacientes con lepra lepromatosa relacionada con el fenómeno de Lucio, en el que ocurre destrucción con mediación inmunitaria de los tejidos que contienen concentraciones altas de bacilos de esta enfermedad, por lo general varios meses después del inicio del tratamiento eficaz. *Mycobacterium tuberculosis* puede producir también ulceraciones, pápulas o lesiones maculares eritematosas de la piel tanto en sujetos normales como en aquéllos con trastornos de las defensas.

Las úlceras por decúbito se deben a hipoxia hística secundaria a insuficiencia vascular causada por la presión, y pueden infectarse secundariamente por componentes de la flora cutánea y digestiva, incluidos los microorganismos anaerobios. Las lesiones ulcerosas de la parte anterior de la tibia pueden deberse a piodermia gangrenosa, que debe diferenciarse de lesiones similares de origen infeccioso mediante la evaluación histológica de las biopsias. Las lesiones ulceradas de los genitales pueden ser dolorosas (chancroide) o indoloras (sífilis primaria).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Erisipela

(cuadro 110-1) La erisipela se debe a *S. pyogenes* y se caracteriza por la aparición súbita de tumefacción de color rojo vivo en la cara o las extremidades. Las características distintivas de la erisipela son los bordes indurados y bien definidos, ante todo a lo largo del surco nasogeniano, el rápido avance y el dolor intenso (véase fig. 121-3). Durante el segundo o tercer día de la enfermedad pueden aparecer ampollas flácidas, pero es rara la extensión a los tejidos profundos. El tratamiento con penicilina resulta eficaz; la tumefacción puede progresar a pesar del tratamiento apropiado, aunque la fiebre, el dolor y el color rojo intenso disminuyen. Entre los cinco y 10 días del comienzo del cuadro se produce la descamación de la piel afectada. Los lactantes y los adultos de edad avanzada son los más afectados; la toxicosis sistémica es variable.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Celulitis

(cuadro 110-1) La celulitis es un trastorno inflamatorio agudo de la piel que se caracteriza por dolor circunscrito, eritema, tumefacción y calor. Puede estar causada por flora autóctona que coloniza la piel y las faneras (p. ej., *S. aureus* y *S. pyogenes)* o por diversas bacterias exógenas. Dado que las bacterias exógenas implicadas en la celulitis ocupan lugares específicos en la naturaleza, una historia clínica concienzuda proporciona importantes claves etiológicas. Cuando existe drenaje, una herida abierta o una puerta de entrada evidente, la tinción de Gram y el cultivo proporcionan un diagnóstico definitivo. En ausencia de estos hallazgos la etiología bacteriana de la celulitis es difícil de establecer, y en algunos casos la celulitis estafilocócica y la estreptocócica tienen características similares. Incluso con aspiración con aguja del borde principal o con una biopsia en sacabocados del propio tejido celulítico, los cultivos son positivos únicamente en 20% de los casos. Esta observación sugiere que un número relativamente bajo de bacterias puede causar celulitis y que la zona de eritema en expansión dentro de la piel puede ser un efecto directo de las toxinas extracelulares o de los mediadores solubles de la inflamación liberados por el hospedador.

Las bacterias pueden alcanzar la epidermis a través de grietas de la piel, abrasiones, cortes, quemaduras, picaduras de insectos, incisiones quirúrgicas y catéteres intravenosos. La celulitis causada por *S. aureus* se extiende a partir de una infección circunscrita central, como un absceso, una foliculitis o un cuerpo extraño infectado (p. ej., una astilla, un dispositivo protético o un catéter intravenoso). En cambio, la celulitis debida a *S.pyogenes* representa un proceso difuso de diseminación más rápida, frecuentemente aunado a linfangitis y a fiebre. La celulitis estreptocócica recidivante de las extremidades inferiores puede estar causada por microorganismos del grupo A, C o G en asociación con estasis venosa crónica o con toma de injertos de safena para la cirugía de derivación coronaria. Los estreptococos pueden producir también la celulitis recidivante de los pacientes con linfedema crónico secundario a elefantiasis, disección de ganglios linfáticos o enfermedad de Milroy. Las infecciones estafilocócicas recidivantes de la piel son más frecuentes entre las personas con eosinofilia y niveles séricos de IgE elevados (síndrome de Job), así como en los portadores nasales de estafilococos. La celulitis causada por *S. agalactiae* (estreptococos del grupo B) afecta principalmente a pacientes con diabetes mellitus o enfermedad vascular periférica. *Haemophilus influenzae* generalmente produce celulitis periorbitaria a niños con sinusitis, otitis media o epiglotitis. No está claro si la frecuencia de esta forma de celulitis (al igual que la de la meningitis) disminuirá gracias a la gran eficacia de la vacuna contra *H. influenzae* tipo b.

La celulitis es causada también por otras muchas bacterias. Por fortuna, estos microorganismos se presentan en unos entornos tan característicos que con una buena historia clínica se pueden recoger datos muy útiles para establecer el diagnóstico. La celulitis relacionada con las mordeduras de gatos y, en menor grado, también a las de perros, casi siempre está causada por *Pasteurella multocida*, aunque en este último caso también es preciso tener en cuenta a *Staphylococcus intermedius* y a *Capnocytophaga canimorsus* (anteriormente DF-2). Las localizaciones de la celulitis y de los abscesos vinculados a las mordeduras de perros y de seres humanos también contienen diversos microorganismos anaerobios, como *Fusobacterium*, *Bacteroides*, estreptococos anaerobios y *Eikenella corrodens*. *Pasteurella* es notoriamente resistente a la dicloxacilina y la nafcilina, pero es sensible a todos los demás antimicrobianos betalactámicos, así como a las quinolonas, la tetraciclina y la eritromicina. Ampicilina/ácido clavulánico, ampicilina/sulbactam y cefoxitina son buenas opciones para el tratamiento de las mordeduras de animales o de seres humanos. *Aeromonas hydrophila* produce una celulitis agresiva en los tejidos que rodean a las laceraciones producidas en agua dulce (lagos, ríos y arroyos). Este microorganismo sigue siendo sensible a los aminoglucósidos, las fluoroquinolonas, el cloranfenicol, el trimetoprim-sulfametoxazol y las cefalosporinas de tercera generación; sin embargo, es resistente a la ampicilina.

Pseudomonas aeruginosa causa tres tipos de infección de partes blandas: ectima gangrenoso de los pacientes neutropénicos, foliculitis del baño caliente y celulitis después de heridas penetrantes. Cuando una persona se clava un clavo en el pie, casi siempre el microorganismo se introduce en los tejidos blandos. El tratamiento consiste en inspección y drenaje quirúrgico, ante todo si la lesión afecta también al hueso o a la cápsula articular. Mientras se esperan los resultados del antibiograma se puede emprender el tratamiento empírico con un aminoglucósido, una cefalosporina de tercera generación (ceftazidima, cefoperazona o cefotaxima), una penicilina semisintética (ticarcilina, mezlocilina o piperacilina) o una fluoroquinolona (aunque los fármacos de esta última clase no están indicados en el tratamiento de los niños menores de 13 años).

Las celulitis por bacilos gramnegativos, entre ellas las originadas por *P. aeruginosa*, son más frecuentes en los pacientes inmunodeprimidos y hospitalizados. Los cultivos y el antibiograma tienen una importancia crucial en este contexto, debido a la resistencia a múltiples fármacos (cap. 136).

El bacilo aerobio grampositivo *Erysipelothrix rhusiopathiae* se vincula con frecuencia al pescado y al cerdo doméstico y causa celulitis principalmente a los manipuladores de carne para deshuesado y los pescaderos. Sigue siendo sensible a la mayor parte de los betalactámicos (incluida la penicilina), la eritromicina, la clindamicina, la tetraciclina y las cefalosporinas, pero es resistente a las sulfamidas, el cloranfenicol y la vancomicina. Su resistencia a la vancomicina, que es infrecuente entre las bacterias grampositivas, puede tener importancia clínica, dado que este agente se utiliza en ocasiones para el tratamiento empírico de las infecciones cutáneas. Los pescados que contienen crustáceos del género *Daphnia* a veces están contaminados con *Mycobacterium marinum*, que puede producir celulitis o granulomas sobre la piel expuesta al agua en acuarios o sobre la piel

lesionada en piscinas. Una combinación eficaz en algunos casos ha sido la de rifampicina más etambutol, aunque no se han realizado estudios a gran escala. Además, algunas cepas de *M. marinum* son sensibles a la tetraciclina o a la trimetoprim-sulfametoxazol.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Fascitis necrosante

(cuadro 110-1) La fascitis necrosante, anteriormente denominada gangrena estreptocócica, puede asociarse a una infección por estreptococos del grupo A, a una infección mixta por bacterias anaerobias o puede formar parte de la gangrena gaseosa causada por *Clostridium perfringens.* El diagnóstico precoz resulta difícil cuando los únicos síntomas de presentación son el dolor o una fiebre inexplicable. Más adelante aparece tumefacción, seguida de edema duro e hiperestesia. Con el avance se forma una induración en la epidermis, de color rojo oscuro, junto con ampollas rellenas de líquido azul o morado. Más tarde la piel se torna friable y adquiere un color azulado, marrón o negro. En esta fase existe una trombosis extensa de los vasos sanguíneos de las papilas dérmicas (fig. 110-1). La extensión de la infección a la fascia profunda confiere a ésta un aspecto marrón-grisáceo. A través de las venas y los linfáticos se produce una rápida diseminación a lo largo de los planos aponeuróticos. En estas fases tardías, los pacientes presentan toxicidad y, frecuentemente, choque y fracaso multiorgánico.

La fascitis necrosante, debida a una infección mixta por bacterias aerobias y anaerobias, comienza con una rotura de la integridad de una barrera mucosa, como la que recubre el aparato digestivo o el genitourinario. La puerta de entrada puede ser un tumor maligno, un divertículo, un hemorroide, una fisura anal o un desgarro uretral. Otros factores predisponentes son: enfermedad vascular periférica, diabetes mellitus, cirugía y lesión penetrante en el abdomen. El paso a la zona perineal ocasiona un síndrome denominado *gangrena de Fournier,* caracterizado por tumefacción masiva del escroto y del pene, con extensión hasta el perineo o la pared abdominal y las piernas.

La fascitis necrosante causada por *S. pyogenes* ha aumentado de frecuencia e intensidad desde 1985. A menudo comienza en el lugar de un traumatismo leve no penetrante, como una equimosis o una distensión muscular. Es probable que se produzca una siembra en el lugar a partir de una bacteriemia transitoria, aunque la mayoría de los pacientes niega haber padecido infecciones estreptocócicas previas. Otra posibilidad es que *S. pyogenes* alcance la fascia profunda a partir de una zona de infección cutánea o de un traumatismo penetrante. La toxicidad es intensa y puede haber afección renal previa a la aparición de choque. En 20 a 40% de los casos se produce una miositis concomitante y, al igual que en la gangrena gaseosa (véase más adelante en este capítulo), los valores séricos de creatinina fosfocinasa pueden estar muy elevados. La fascitis necrosante debida a una infección mixta por bacterias aerobias y anaerobias puede acompañarse de gas en los tejidos profundos, gas que suele faltar cuando la causa es *S. pyogenes.* Es esencial realizar una

rápida exploración quirúrgica hasta la fascia profunda y el músculo. El tejido necrótico se debe extirpar quirúrgicamente, y la tinción de Gram y el cultivo del tejido escindido resultan de utilidad para establecer la presencia de estreptococos del grupo A, bacterias aerobias y anaerobias mixtas o especies de *Clostridium* (véase "Tratamiento", más adelante en este capítulo).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Miositis / mionecrosis

(cuadro 110-1) Puede haber afección muscular en las infecciones virales [gripe, dengue, virus coxsackie B (pleurodinia)] o parasitarias (triquinosis, cisticercosis o toxoplasmosis). Aunque en la mayor parte de estas infecciones aparecen mialgias, el dolor muscular intenso es el dato clave en la pleurodinia, la triquinosis y la infección bacteriana. Es previsible la aparición de rabdomiólisis aguda en la miositis por clostridios y estreptococos, aunque también puede asociarse al virus de la gripe, virus ECHO, virus coxsackie, virus de Epstein-Barr e infección por *Legionella.*

La piomiositis generalmente se debe a *S. aureus,* es frecuente en los trópicos y en general no tiene una puerta de entrada conocida. La infección permanece circunscrita y, salvo que los microorganismos produzcan la toxina 1 del síndrome del choque tóxico o ciertas enterotoxinas, no aparece choque. Por lo contrario, *S. pyogenes* puede causar una miositis primaria denominada *miositis necrosante estreptocócica,* que conlleva toxicosis generalizada grave. La mionecrosis acompaña a la fascitis necrosante en alrededor de 50% de los casos. Ambas entidades forman parte del síndrome de choque tóxico estreptocócico.

La gangrena gaseosa suele aparecer tras heridas penetrantes graves que causan la interrupción del aporte sanguíneo y la introducción de suciedad en las mismas. Estos casos de gangrena traumática suelen estar producidos por *C. perfringens, C. septicum* o *C. histolyticum.* En raras ocasiones puede producirse una gangrena latente o recidivante años después del traumatismo penetrante, casi siempre debida a esporas inactivas acantonadas en el lugar de la lesión previa. La gangrena espontánea no traumática de los pacientes con neutropenia, enfermedad maligna del aparato digestivo, diverticulosis o radioterapia abdominal reciente se debe a *C. septicum.* La tolerancia de este anaerobio al oxígeno probablemente explique por qué es capaz de iniciar espontáneamente una infección en un tejido normal de cualquier parte del cuerpo.

La mionecrosis sinérgica por anaerobios no clostridios, llamada también miositis cutánea necrosante y celulitis necrosante sinérgica, es una variante de la fascitis necrosante causada por una infección mixta de bacterias aerobias y anaerobias con la exclusión de los clostridios (véase "Fascitis necrosante", antes en este capítulo).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

Este capítulo destaca el aspecto físico y la localización de las lesiones en los tejidos blandos como importantes datos diagnósticos. La evolución temporal de las lesiones, al igual que los antecedentes de viajes del paciente, los antecedentes de exposición o mordeduras de animales, la edad, la presencia de trastornos subyacentes y el modo de vida son asimismo aspectos cruciales para acotar el diagnóstico diferencial. Sin embargo, incluso un médico bien preparado puede tener problemas para diagnosticar todas las infecciones de los tejidos blandos basándose únicamente en la historia y la exploración. La radiografía de tejidos blandos, la tomografía computadorizada y la resonancia magnética pueden resultar útiles para evaluar la profundidad de la infección, y deben realizarse a los pacientes cuyas lesiones progresen pronto o que presenten datos de un síndrome de reacción inflamatoria sistémica. Estas pruebas son de especial utilidad para definir un absceso circunscrito o para detectar la presencia de gas en un tejido. Por desgracia, únicamente pueden revelar la inflamación de los tejidos blandos, por lo que no son específicas de las infecciones fulminantes como la fascitis necrosante o la mionecrosis por estreptococos del grupo A, en las que en las lesiones no se encuentra gas.

La aspiración del borde principal o una biopsia en sacabocados con congelación de los cortes ayudan si los resultados son positivos, pero aproximadamente en 80% de los casos aparecen resultados negativos falsos. Ciertos datos indican que la aspiración aislada parece superior a la inyección con aspiración utilizando solución salina. Los cortes congelados son de particular utilidad para diferenciar el SSSS de la TEN, y son bastante valiosos en casos de fascitis necrosante. La inspección quirúrgica abierta con desbridamiento según se indique es claramente la mejor forma de evaluar el alcance y la gravedad de la infección, así como de obtener material para tinción de Gram y cultivo. Este criterio radical es importante y puede salvar la vida del paciente si se pone en práctica en las primeras fases de las infecciones fulminantes en las que existen signos de toxicosis sistémica.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

Excede a los objetivos de este capítulo la descripción completa del tratamiento de todas las entidades clínicas en él abordadas. En el cuadro 110-2 se relacionan los antimicrobianos de utilidad en las infecciones cutáneas más fulminantes, como guía para la selección del tratamiento apropiado.

Cuadro 110-2. Tratamiento de las infecciones cutáneas comunes

Diagnóstico / trastorno	Tratamiento primario	Otras opciones terapéuticas	Véase también capítulos
Mordedura de animal (profilaxis o infección precoz) [a]	Amoxicilina/ácido clavulánico, 875/125 mg PO cada 12 h	Doxiciclina, 100 mg PO/12 h	. . .
Mordedura de animal[a] (infección establecida)	Ampicilina/sulbactam, 1.5-3.0 g IV/6 h	Clindamicina, 600 a 900 mg IV/8 h,	. . .
		más	
		Ciprofloxacina, 400 mg IV/12 h	
		o	
		Cefoxitina, 2 g IV/6 h	
Angiomatosis bacilar	Eritromicina, 500 mg PO/6 h	Doxiciclina, 100 mg PO/12 h	144
Herpes simple (genital primario)	Aciclovir, 400 mg PO/8 h durante 10 días	Famciclovir, 250 mg PO/8 h durante 5 a 10 días	163
		o	
		Valaciclovir, 1 000 mg PO/12 h durante 10 días	
Herpes zoster (hospedador inmunocompetente >50 años de edad)	Aciclovir, 800 mg PO 5 veces al día durante 7 a 10 días	Famciclovir, 500 mg PO/8 h durante 7 a 10 días	164
		o	
		Valaciclovir, 1 000 mg PO/8 h durante 7 días	

Celulitis (estafilocócica o estreptocócica[b,c])	Nafcilina u oxacilina, 2 g IV/4 a 6 h	Cefazolina, 1 a 2 g/8 h,	120, 121
		o	
		Ampicilina/sulbactam, 1.5 a 3.0 g IV/6 h	
		o	
		Eritromicina, 0.5 a 1.0 g IV/6 h	
		o	
		Clindamicina, 600 a 900 mg IV/8 h	
Fascitis necrosante (estreptococos del grupo A[b])	Clindamicina, 600 a 900 mg IV/6 a 8 h,	Clindamicina, 600 a 900 mg IV/6 a 8 h,	121
	más	*más*	
	Penicilina G, 4 millones de U IV/4 h	Cefalosporina (primera o segunda generación)	
Fascitis necrosante (infección mixta por aerobios y anaerobios)	Ampicilina, 2 g IV/4 h	Vancomicina, 1 g IV/6 h,	148
	más	*más*	
	Clindamicina, 600 a 900 mg IV/6 a 8 h,	Metronidazol, 500 mg IV/6 h,	
	más	*más*	
	Ciprofloxacina, 400 mg IV/6 a 8 h	Ciprofloxacina, 400 mg IV/6 a 8 h	
Gangrena gaseosa	Clindamicina, 600 a 900 mg IV/6 a 8 h,	Clindamicina, 600 a 900 mg IV/6 a 8 h,	126
	más	*más*	
	Penicilina G, 4 millones de U IV/4 a 6 h	Cefoxitina, 2 g IV/6 h	

[a]*Pasteurella multocida*, una especie generalmente vinculada a las mordeduras de perros y gatos, es resistente a cefalexina, dicloxacilina, clindamicina y eritromicina. *Eikenella corrodens*, una bacteria generalmente vinculada a mordeduras humanas, es resistente a clindamicina, penicilinas resistentes a penicilinasa y metronidazol, pero es sensible a trimetoprim-sulfametoxazol y a las fluoroquinolonas.

[b] La frecuencia de resistencia a la eritromicina de los estreptococos del grupo A es en la actualidad cercana a 5% en Estados Unidos, pero ha alcanzado 70 a 100% en algunos otros países. Casi todos, pero no todos, los estreptococos del grupo A resistentes a la eritromicina son sensibles a la clindamicina. Entre 90 y 95% de las cepas de *S. aureus* son sensibles a la clindamicina.

[c] Las infecciones nosocomiales graves por *S. aureus* o las infecciones por *S. aureus* adquiridas en la comunidad que no responden a los antibióticos betalactámicos recomendados en este cuadro pueden deberse a cepas resistentes a la meticilina, en cuyo caso debe utilizarse vancomicina o linezolida.

Es esencial realizar una exploración quirúrgica precoz y enérgica de los pacientes con presunta

fascitis necrosante, miositis o gangrena para: 1) observar las estructuras profundas, 2) eliminar el tejido necrótico, 3) reducir la presión compartimental y 4) obtener material apropiado para la tinción de Gram y para cultivos para aerobios y anaerobios. Un tratamiento antibiótico empírico apropiado para las infecciones mixtas por aerobios y anaerobios podría consistir en ampicilina/sulbactam, cefoxitina o la siguiente combinación: 1) clindamicina (600 a 900 mg por vía intravenosa cada 8 h) o metronidazol (750 mg cada 6 h) más 2) ampicilina o ampicilina/sulbactam (2 a 3 g por vía intravenosa cada 6 h) más 3) gentamicina (1.0 a 1.5 mg/kg cada 8 h). La infección de la fascia, del músculo, o de ambos, por estreptococos del grupo A o por clostridios conlleva una tasa de mortalidad de 20 a 50% para los pacientes tratados con penicilina. En modelos experimentales de fascitis/miositis necrosante por estreptococos o por clostridios, la clindamicina ha mostrado una eficacia notablemente superior, aunque no se han realizado ensayos comparativos con seres humanos. El tratamiento con oxígeno hiperbárico también puede resultar útil en la gangrena gaseosa por clostridios. El tratamiento antibiótico se continuará hasta que hayan desaparecido todos los signos de toxicidad generalizada, se haya extirpado todo el tejido desvitalizado y se haya desarrollado tejido de granulación (caps. 121, 126 y 148).

En resumen, las infecciones de la piel y de las partes blandas son de presentación e intensidad diversas, y a menudo suponen un complicado reto para el médico. El propósito de este capítulo es ofrecer una orientación diagnóstica y facilitar la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos en ellas implicados. En los capítulos específicos sobre cada tipo de infección se puede encontrar información más detallada al respecto.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Bisno AI, Stevens DL: Streptococcal infections in skin and soft tissues. N Engl J Med 334:240, 1996 [PMID: 8532002]

Breman JG, Henderson DA: Diagnosis and management of smallpox. N Engl J Med 346:1300, 2002 [PMID: 11923491]

Francis JS, Neff J: Viral infections of the skin and soft tissues, in *Atlas of Infectious Diseases*, DL Stevens (ed). Philadelphia, Churchill Livingstone, 1994

Gardam MA et al: Group B streptococcal necrotizing fasciitis and streptococcal toxic shock–like syndrome in adults. Arch Intern Med 158:1704, 1998 [PMID: 9701105]

Hook EW et al: Microbiologic evaluation of cutaneous cellulitis in adults. Arch Intern Med 146:295, 1986 [PMID: 3947189]

Norrby-Teglund A, Stevens DL: Novel therapies in streptococcal toxic shock syndrome: Attenuation of virulence factor expression and modulation of host response. Curr Opin Infect Dis 11:285, 1998

Simmons RL, Ahrenholz DH et al: Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Clin Infect Dis 34:1481, 2002

Simmons RL, Ahrenholz DH: Infections of the skin and soft tissue, in *Surgical Infectious Diseases*, 2d ed, RJ Howard, RL Simmons (eds). Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1988, p 377

Simmons RL, Ahrenholz DH: The flesh-eating bacterium: What's next? J Infect Dis 179:S366, 1999

Stevens DL et al: Penicillin binding protein expression at different growth stages determines penicillin efficacy in vitro and in vivo: An explanation for the inoculum effect. J Infect Dis 167:1401, 1993 [PMID: 8501331]

Stevens DL: Invasive group A *Streptococcus* infections. Clin Infect Dis 14:2, 1992 [PMID: 1571429]

Stevens DL: Necrotizing infections of the skin and soft tissues, in *Atlas of Infectious Diseases*, DL Stevens (ed). Philadelphia, Churchill Livingstone, 1994

Stevens DL: Necrotizing soft tissue infections. Curr Treat Opt Infect Dis 2:359, 2000

Stevens DL: Streptococcal toxic shock syndrome associated with necrotizing fasciitis. Annu Rev Med 51:271, 2000 [PMID: 10774464]

Talan DA et al: Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. Emergency Medicine Animal Bite Infection Study Group. N Engl J Med 340:85, 1999 [PMID: 9887159]

Traylor KK, Todd JK: Needle aspirate culture method in soft tissue infections: Injection of saline vs. direct aspiration. Pediatr Infect Dis J 17:840, 1998 [PMID: 9779775]

Wallace RJ et al: Clinical trial of clarithromycin for cutaneous (disseminated) infection due to *Mycobacterium chelonae*. Ann Intern Med 119:482, 1993 [PMID: 8357113]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Osteomielitis: introducción

La *osteomielitis*, que es una infección ósea, es producida con mayor frecuencia por bacterias piógenas y micobacterias. Como estructura de utilidad para valorar al paciente y planear el tratamiento, los casos de esta infección se clasifican con base en el agente causante, la vía, la duración y la localización anatómica del proceso infeccioso, y los factores locales y sistémicos del hospedador.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patogenia y anatomía patológica

Los microorganismos acceden al hueso por vía hematógena, por introducción directa a partir de un foco contiguo de infección o por una herida penetrante. Los traumatismos, la isquemia y los cuerpos extraños aumentan la predisposición del hueso a la invasión microbiana, al exponer lugares a los que se pueden fijar las bacterias. Los fagocitos intentan contener la infección y, en este proceso, liberan enzimas que lisan el hueso. Las bacterias escapan a las defensas del hospedador al adherirse con firmeza al hueso dañado e ingresar en los osteoblastos y conservarse en su interior, y al cubrirse a sí mismas y a la superficie subyacente con una biopelícula protectora rica en polisacárido. El pus se extiende a los canales vasculares, elevando la presión intraósea y dificultando el flujo sanguíneo; al volverse crónica la infección no tratada, la necrosis isquémica del hueso da lugar a la separación de grandes fragmentos desvascularizados (*secuestros*). Cuando el pus se abre paso a través de la cortical, se forman abscesos subperiósticos o de partes blandas, y el periostio alto deposita hueso nuevo (el *involucro*) alrededor del secuestro.

Los principales datos histológicos de la osteomielitis aguda son los microorganismos, los infiltrados de neutrófilos y los vasos sanguíneos congestionados o trombosados. La característica distintiva de la osteomielitis crónica es el hueso necrótico, que se identifica por la ausencia de osteocitos vivos. En las infecciones crónicas predominan las células mononucleares, y los tejidos de granulación y fibroso sustituyen al hueso que ha sido resorbido por los osteoclastos. En la fase crónica, los microorganismos pueden ser demasiado escasos como para detectarlos en la tinción.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Osteomielitis hematógena

La infección hematógena supone aproximadamente 20% de los casos de osteomielitis y afecta principalmente a los niños (se infectan los huesos largos), así como a los adultos de edad avanzada y a los consumidores de drogas por vía intravenosa, la localización habitual de la infección es la columna vertebral.

Osteomielitis hematógena aguda

La infección suele afectar a un solo hueso, con mayor frecuencia tibia, fémur o húmero en niños y cuerpos vertebrales en adultos mayores y sujetos que se inyectan sustancias ilícitas. Las bacterias se establecen en la metáfisis, ricamente vascularizada, donde escasean los fagocitos funcionantes, una red de sinusoides venosos lentifica el flujo sanguíneo y las fenestraciones de los capilares permiten el paso de los microorganismos al espacio extravascular. Dado que la anatomía vascular se modifica con la edad, la infección hematógena de los huesos largos es rara en la edad adulta y, cuando ocurre, suele afectar a la diáfisis.

En el momento de la presentación el niño que sufre osteomielitis suele verse gravemente enfermo, con fiebre alta, escalofríos, y dolor circunscrito con hipersensibilidad, además de experimentar con frecuencia restricción de los movimientos o dificultad para sostener objetos pesados. El eritema y la tumefacción de la piel indican extensión del pus por la corteza. Durante la infancia y después de la pubertad, la infección puede extenderse por toda la epífisis hasta llegar al espacio articular. En los niños de otras edades, la extensión de la infección por la corteza culmina en afección de las articulaciones si las metáfisis son intracapsulares. Por este motivo, la artritis séptica de codo, hombro y cadera puede complicar la osteomielitis de la porción proximal del radio, el húmero y el fémur, respectivamente. En los niños suele no ser evidente el origen de la bacteriemia. A menudo se obtienen antecedentes de traumatismo cerrado reciente de la región afectada; al parecer, este suceso tiene como consecuencia un pequeño hematoma u obstrucción vascular intraóseos. Los adultos con osteomielitis pueden buscar atención médica con motivo de una infección manifiesta en algún otro sitio, como pulmón, senos paranasales o vías urinarias, o sin un origen claro de la bacteriemia.

Las radiografías simples obtenidas al principio de la infección pueden poner de manifiesto tumefacción de tejidos blandos, pero el primer cambio en el hueso, que es una reacción perióstica, no aparece hasta haber transcurrido por lo menos 10 días desde el inicio del proceso infeccioso.

Pueden identificarse cambios líticos después de dos a seis semanas, cuando se ha perdido una proporción de 50 a 75% del hueso. En casos raros se observa una lesión lítica bien circunscrita, o *absceso de Brodie,* en un niño que ha estado sufriendo dolor durante varios meses, pero sin fiebre.

Osteomielitis vertebral

Los cuerpos vertebrales son los sitios en que se produce con mayor frecuencia la osteomielitis hematógena aguda en los adultos. Los microorganismos llegan al cuerpo vertebral, que tiene buen riego sanguíneo, por las arterias espinales y se diseminan con rapidez desde la placa terminal hasta el espacio del disco y, a continuación, hacia el cuerpo vertebral adyacente. La infección puede originarse en las vías urinarias, y suele hacerlo en particular en varones mayores de 50 años de edad. Otros trastornos que originan bacteriemia son endocarditis, abscesos dentales, infecciones de tejidos blandos y contaminación de líneas intravenosas; estos aspectos etiológicos pueden no ser manifiestos. La diabetes mellitus, la hemodiálisis y la inyección intravenosa de sustancias ilícitas entrañan un incremento del riesgo de infección espinal. Muchos pacientes tienen antecedentes de una artropatía degenerativa que abarcó a la columna vertebral, y algunos informan un suceso traumático que precedió al inicio de su proceso infeccioso. Las lesiones penetrantes y las operaciones quirúrgicas de la columna vertebral pueden originar osteomielitis vertebral no hematógena o infección situada en un disco intervertebral.

La mayoría de los pacientes con osteomielitis vertebral presenta dolor de cuello o de espalda, y refieren dolor atípico en el tórax, el abdomen o una extremidad, debido a la irritación de las raíces nerviosas. Los síntomas se localizan con mayor frecuencia en la región lumbar que en la torácica (más de un 50% frente a un 35% de los casos) o la cervical, en caso de infecciones piógenas, aunque en la espondilitis tuberculosa (mal de Pott) sea la región torácica la más afectada. Más de 50% de los pacientes experimentan una infección subaguda en la que el dolor sordo y vago se intensifica de manera gradual en el transcurso de dos a tres meses. La fiebre en ellos suele ser baja o estar ausente, pero algunas de estas personas recuerdan haber tenido un cuadro de fiebre y escalofríos antes de experimentar el dolor o al iniciarse éste. Es menos frecuente la presentación aguda de fiebre alta y toxicidad, y sugiere bacteriemia en evolución. La percusión sobre la vértebra afectada desencadena hipersensibilidad, y la exploración física puede revelar espasmo de los músculos paraespinales y limitación de la movilidad.

Los datos de laboratorio en el momento de la presentación consisten en cuenta de leucocitos normal o alta en grado modesto y, casi invariablemente, aumento de la tasa de eritrosedimentación (*erythrocyte sedimentation rate,* ESR) y de la concentración de proteína C reactiva (*C-reactive protein,* CRP). Los hemocultivos son positivos sólo en 20 a 50% de las ocasiones.

Por lo general, en el momento en que el paciente solicita la asistencia médica, la radiografía simple pone de manifiesto erosiones irregulares en las placas terminales de los cuerpos vertebrales adyacentes y estrechamiento del espacio del disco entre ellos. Este patrón radiográfico es virtualmente diagnóstico de infección bacteriana, porque los tumores y otras enfermedades de la

columna vertebral rara vez cruzan el espacio del disco. La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) y la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) pueden señalar la presencia de abscesos epidurales, paraespinales, retrofaríngeos, mediastínicos, retroperitoneales o del psoas que se originaron en la columna vertebral.

El absceso epidural espinal puede evolucionar de manera repentina o durante varias semanas; la presentación clínica clásica consiste en dolor espinal que avanza hasta dolor radicular o debilidad. Puede ocurrir parálisis irreversible cuando no se reconoce la presencia del absceso antes del desarrollo de los déficit neurológicos. El estudio de MRI es el mejor procedimiento para identificar los abscesos epidurales, y debe efectuarse en todos los casos de osteomielitis vertebral acompañada de debilidad subjetiva o de anormalidades neurológicas objetivas.

Microbiología

Más de 95% de los casos de osteomielitis hematógena están causados por un único microorganismo. En 50% de los aislados aparece *Staphylococcus aureus*. Otros patógenos habituales son los estreptococos del grupo B y *Escherichia coli* en el período neonatal, y los estreptococos del grupo A en la primera infancia. En casi 25% de los casos aproximadamente la osteomielitis vertebral se debe a *E. coli* y a otros bacilos intestinales. En algunas partes de Estados Unidos aparecen infecciones por *S. aureus, Pseudomonas aeruginosa* y *Serratia* vinculadas al consumo de drogas por vía intravenosa; pueden afectar a las articulaciones sacroilíacas, esternoclaviculares o pubianas, además de a la columna vertebral. Las causas principales de la osteomielitis de los huesos largos que aparece como complicación de la drepanocitosis y de otras hemoglobinopatías son las especies de *Salmonella* y *S. aureus.* La tuberculosis y la brucelosis afectan más a la columna vertebral que a otros huesos. Otras localizaciones frecuentes de la osteomielitis tuberculosa son los huesos pequeños de manos y pies, las metáfisis de los huesos largos, las costillas y el esternón.

Entre las causas poco frecuentes de osteomielitis hematógena se encuentran, en zonas endémicas, la histoplasmosis diseminada, la coccidioidomicosis y la blastomicosis. Los pacientes inmunodeprimidos en ocasiones presentan osteomielitis debida a micobacterias atípicas, *Bartonella henselae*, *Pneumocystis* o a especies de *Candida, Cryptococcus* o *Aspergillus.* Se ha informado la ocurrencia de osteomielitis hematógena por *Mycobacterium bovis* después de la instilación intravesical de bacilo de Calmette-Guérin (BCG) para tratar el cáncer de vejiga. No se ha identificado la causa de la osteomielitis multifocal crónica, trastorno inflamatorio de los niños que se caracteriza por crisis recurrentes de lesiones líticas dolorosas en múltiples huesos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical | Mc Graw Hill Interamericana | a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Osteomielitis secundaria a infección de localización contigua

Características clínicas

Esta clase amplia de osteomielitis, que representa cerca de 80% de todos los casos, se observa particularmente en adultos. Incluye infecciones adquiridas por heridas penetrantes del tipo de mordidas, lesiones punzantes y fracturas abiertas; por procedimientos quirúrgicos y por extensión directa de la infección de zonas contiguas de tejido blando. La insuficiencia vascular generalizada y la presencia de cuerpos extraños son factores predisponentes importantes y dificultan aún más la curación de la infección.

Con frecuencia no se establece el diagnóstico de este tipo de osteomielitis hasta que la infección se ha vuelto crónica. Pueden atribuirse el dolor, la fiebre y los signos inflamatorios causados por la infección aguda a la lesión original o a la infección suprayacente de los tejidos blandos. Una infección indolente puede ponerse de manifiesto sólo semanas o meses después, cuando se desarrolla un trayecto sinusal, se desintegra una herida quirúrgica o no consolida una fractura. Puede ser imposible distinguir entre las anormalidades radiográficas causadas por la osteomielitis y las producidas por el trastorno desencadenante.

Un tipo especial de osteomielitis por contigüidad aparece en el contexto de la enfermedad vascular periférica, y casi siempre afecta a los pequeños huesos de los pies de diabéticos adultos. La infección de este tipo es una causa principal de morbilidad y hospitalización de los diabéticos, y da por resultado miles de amputaciones cada año. La neuropatía diabética expone el pie a frecuentes traumatismos y a úlceras por presión, y el paciente puede no advertir la diseminación de la infección hasta el hueso. La mala perfusión hística altera las respuestas inflamatorias normales y la cicatrización, y crea un medio favorable para las infecciones por anaerobios. Es frecuente encontrar, durante la evaluación de una úlcera que no se cura, de un pie tumefacto o de una celulitis aguda, que la radiografía muestra los primeros datos de osteomielitis. Cuando al explorar la base de una úlcera con una sonda quirúrgica roma se palpa hueso es probable que exista osteomielitis.

Microbiología

En más de 50% de los casos el patógeno es *S. aureus* pero, a diferencia de lo que ocurre en la osteomielitis hematógena, estas infecciones suelen ser polimicrobianas y en ellas es más probable que estén implicadas bacterias gramnegativas y anaerobias. Por tanto, en la infección de un pie

diabético o en la osteomielitis pelviana subyacente a una úlcera por decúbito puede aislarse una mezcla de estafilococos, estreptococos, microorganismos intestinales y anaerobios. La osteomielitis secundaria a la cirugía o a una infección de partes blandas de la bucofaringe, los senos paranasales, el aparato digestivo o el aparato genital femenino está causada por bacterias aerobias y anaerobias. La mordedura humana puede dar por resultado infección mixta de la mano, y entre los agentes causales se encuentran algunos microorganismos anaerobios. *Staphylococcus aureus* es la causa principal de las infecciones posoperatorias; los estafilococos negativos a la coagulasa son agentes patógenos frecuentes después de la implantación de dispositivos ortopédicos, y pueden producir osteomielitis esternal después de cirugía cardíaca, como es el caso también de los bacilos entéricos gramnegativos, las micobacterias atípicas y *Mycoplasma.* La infección por *P. aeruginosa* es un concomitante frecuente de las heridas punzantes del pie (de manera particular por un clavo que ha atravesado la suela del zapato), o de las quemaduras térmicas, y las mordeduras de gato van seguidas con frecuencia por infección por *Pasteurella multocida.*

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Osteomielitis crónica

Cuando se administra tratamiento inmediato, menos de 5% de los casos de osteomielitis hematógena aguda progresan hasta osteomielitis crónica. Es más probable que se desarrolle esta forma de osteomielitis en los casos de focos contiguos que en los de la forma hematógena. La presencia de un cuerpo extraño vuelve particularmente probable el establecimiento de infección crónica.

Son aspectos característicos de la osteomielitis crónica la evolución clínica prolongada, los períodos prolongados de aparente remisión y las exacerbaciones recurrentes. Los trayectos sinusales desde el hueso hasta la piel pueden drenar material purulento y, en ocasiones, fragmentos de hueso necrótico. El aumento del drenaje, el dolor o la tasa de eritrosedimentación indica exacerbación. La fiebre es poco frecuente, salvo cuando la obstrucción de un trayecto sinusal da por resultado infección de tejidos blandos. Son complicaciones tardías raras las fracturas patológicas, el carcinoma de células escamosas del trayecto sinusal y la amiloidosis.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

Es de importancia crítica el diagnóstico oportuno de la osteomielitis aguda, porque el tratamiento antibiótico oportuno puede prevenir la necrosis del hueso. Están elevadas la tasa de eritrosedimentación de los eritrocitos y la concentración de proteína C reactiva en la mayor parte de los casos de osteomielitis activa, incluyendo los que no tienen síntomas generales ni leucocitosis. Estos datos no son específicos de la osteomielitis, sin embargo, y la sedimentación eritrocitaria es ocasionalmente normal en las infecciones incipientes. Suelen resultar útiles los valores basales para vigilar la eficacia del tratamiento. Se cuenta con diversas modalidades radiológicas para valorar la osteomielitis (cuadro 111-1). La valoración suele iniciarse con radiografías simples, porque se dispone fácilmente del equipo para obtenerlas, aunque a menudo no identifican anormalidad alguna durante las infecciones incipientes. Las gammagrafías óseas de tres fases (con monodifosfonato de ^{99}Tc) ofrecen alta sensibilidad, pero a menudo su especificidad es baja, de manera particular en presencia de anormalidades óseas subyacentes. No se ha establecido un consenso sobre el empleo óptimo de otros estudios con radionúclidos, y es considerable la variación en su empleo entre las instituciones. Aunque se está extendiendo el estudio de MRI (fig. 111-1) a causa de su sensibilidad y especificidad altas, esta modalidad no existe en todas las instituciones.

FIGURA 111-1.



Osteomielitis de la región torácica demostrada en una imagen de resonancia magnética T1 sagital con supresión de la grasa después de haber administrado gadolinio por vía intravenosa. Entre T8 y T9 se encuentra afección de los cuerpos vertebrales adyacentes y el disco intervertebral correspondiente. El tejido inflamatorio anormalmente intensificado se extiende desde el espacio del disco hacia delante (*flecha blanca*) al igual que hacia atrás en dirección al espacio epidural, con compresión del saco tecal (*flecha negra*).

Cuadro 111-1. Estudios de diagnóstico de imágenes de la osteomielitis

Tipo de estudio	Comentarios
Radiografías simples	Insensibles, de manera particular en caso de osteomielitis temprana. Pueden poner de manifiesto elevación perióstica después de 10 días y cambios líticos después de dos a seis semanas. De utilidad para buscar anormalidades anatómicas (p. ej., fracturas, variantes óseas o deformidades), cuerpos extraños y presencia de gas en los tejidos blandos.

Gammagrafía ósea de tres fases (^{99m}Tc-MDP)	Dato característico de la osteomielitis: aumento de la captación en las tres fases del estudio. Altamente sensible (alrededor de 95%) en caso de infección aguda; un poco menos sensible si es deficiente el riego sanguíneo del hueso. Especificidad moderada si las radiografías simples son normales pero mala en presencia de artropatía neuropática, fracturas, tumores o infartos.
Otros estudios con radionúclidos	Ejemplos: citrato marcado con ^{67}Ga, leucocitos marcados con ^{111}In. Los leucocitos marcados con ^{111}In son más específicos que el estudio con galio, pero no siempre se cuenta con medios para marcar estas células con ese isótopo. A menudo se efectúa el estudio en conjunto con gammagrafía ósea por su mayor especificidad para la inflamación que la de ^{99m}Tc-MDP. Ayuda a distinguir entre los procesos infecciosos y los que no lo son. Hay falta de consenso sobre su función en la valoración sistemática.
Ecografía	Puede identificar la acumulación subperióstica de líquido y los abscesos de tejidos blandos adyacentes al hueso, pero lo han suplantado en gran medida los estudios de CT y resonancia magnética.
CT	Tiene función limitada en la osteomielitis aguda. En la osteomielitis crónica es excelente para identificar los secuestros, la destrucción cortical, los abscesos de tejidos blandos y los trayectos sinusales. Su empleo puede quedar limitado por la presencia de cuerpos extraños metálicos.
MRI	Tan sensible como la gammagrafía ósea con ^{99m}Tc-MDP para la osteomielitis aguda (alrededor de 95%); identifica los cambios en el contenido de agua de la médula antes que ocurra destrucción del hueso cortical. Gran especificidad (casi 87%), con mejores detalles anatómicos que los estudios nucleares. Procedimiento preferente para la osteomielitis vertebral porque tiene gran sensibilidad para identificar los abscesos epidurales. Su empleo puede verse limitado por los cuerpos extraños metálicos.

Abreviaturas: MDP, monodifosfonato (*monodiphosphonate*); MRI, imágenes por resonancia magnética; CT, tomografía computadorizada.

La función de las imágenes diagnósticas en la osteomielitis crónica consiste en identificar la infección activa y delinear la extensión de la desbridación que se requiere para eliminar el hueso necrótico y los tejidos blandos anormales. Aunque las radiografías simples reflejan con precisión los cambios crónicos, la CT es más sensible para la identificación de secuestros, trayectos sinusales y abscesos de tejidos blandos. Tanto la CT como la ecografía resultan útiles para guiar la aspiración percutánea de las acumulaciones líquidas subperiósticas y de tejidos blandos. Las gammagrafías

secuenciales con tecnecio y galio o indio pueden ayudar a establecer si la infección es activa, y a distinguir entre ésta y los cambios óseos no inflamatorios. El estudio de MRI ofrece información superior sobre la extensión anatómica de la infección, pero no siempre permite distinguir entre la osteomielitis y las fracturas en consolidación y los tumores. Esta modalidad diagnóstica tiene utilidad particular para distinguir entre la celulitis y la osteomielitis en el pie de diabético; sin embargo, no existe modalidad diagnóstica alguna que permita distinguir de manera indudable entre la infección y la osteopatía neuropática.

Deben obtenerse muestras apropiadas para los estudios microbiológicos en todos los casos de sospecha de osteomielitis antes de emprender el tratamiento antimicrobiano. Están indicados los hemocultivos en los casos agudos, y tienen resultados positivos en más de una tercera parte de los casos de osteomielitis hematógena en niños y en 25% de los casos de osteomielitis vertebral del adulto. La presencia de sepsis requiere emprender el tratamiento empírico después que se han obtenido muestras de sangre nada más para cultivo. Si los hemocultivos resultan negativos, deberán obtenerse muestras de pus por aspiración con aguja del hueso y los tejidos blandos o biopsia de hueso para cultivarlas; en el caso de la osteomielitis vertebral, por lo general es posible obtener estas muestras con guía fluoroscópica o tomográfica computadorizada.

Los resultados del cultivo de las muestras tomadas con torunda de una fístula o de la base de una úlcera guardan una relación escasa con los microorganismos que infectan el hueso. Por esta razón, en los casos de osteomielitis crónica y de osteomielitis por contigüidad se deben extraer muestras de varios lugares para cultivo aeróbico y anaeróbico mediante punción percutánea con aguja, biopsia percutánea o biopsia transoperatoria en el momento del desbridamiento. No se deben desechar de forma inmediata como contaminantes los estafilococos coagulasa-negativos y otros microorganismos de baja virulencia, en particular en presencia de material protético. A veces se precisan medios especiales de cultivo para aislar micobacterias, hongos y otros patógenos menos comunes. En algunos casos, la única manera de establecer el diagnóstico puede ser el examen histopatológico de muestras de biopsia.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16401816]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

Tratamiento antibiótico

(Cuadro 111-2) Los antibióticos sólo se administrarán una vez tomadas muestras adecuadas para cultivo. Los antibióticos seleccionados deben ser bactericidas, deben usarse en dosis altas y, por lo menos al principio, se administrarán por vía intravenosa. Cuando sea necesario, el tratamiento empírico se guiará por los datos de la tinción de Gram de una muestra de hueso o de un absceso, o se elegirá de forma que cubra los patógenos más probables. En la mayor parte de los casos el tratamiento empírico debe incluir un antibiótico en altas dosis activo frente a *S. aureus* (como oxacilina, nafcilina, cefazolina o vancomicina) y, si se sospecha la participación de microorganismos gramnegativos, una cefalosporina de tercera generación, un aminoglucósido o una fluoroquinolona.

Cuadro 111-2. Selección de los antibióticos para el tratamiento de la osteomielitis aguda

	Régimen sugerido[a]	
Microorganismo	**Primario**	**Alternativo[b]**
Staphylococcus aureus		
Resistente a la penicilina, sensible a la meticilina (MSSA)	Nafcilina u oxacilina, 2 g IV c/4 h	Cefazolina, 1 g IV c/8 h; ceftriaxona, 1 g IV c/24 h; clindamicina, 900 mg IV c/8 h[c]
Sensible a la penicilina	Penicilina, 3-4 millones de U IV c/4 h	Cefazolina, ceftriaxona, clindamicina (como arriba)
Resistente a la meticilina (MRSA)	Vancomicina, 15 mg/kg (hasta 1 g) IV c/12 h	Clindamicina[c] (como arriba); linezolida, 600 mg IV o PO c/12 h[d]; daptomicina, 4-6 mg/ kg/ día IV[d]
Estreptococos (incluso *S. mulleri*, estreptococos hemolíticos beta)	Penicilina (como arriba)	Cefazolina, ceftriaxona, clindamicina (como arriba)
Bacilos aerobios gramnegativos		

Escherichia coli, otras especies "sensibles"	Ampicilina, 2 g IV c/4 h; cefazolina, 1 g IV c/8 h	Ceftriaxona, 1 g IV c/24 h; fluoroquinolona parenteral u oral (p. ej., ciprofloxacina 400 mg IV o bien 750 mg PO c/12 h) [e]
Pseudomonas aeruginosa	Agente betalactámico de espectro extendido (p. ej., piperacilina, 3-4 g IV c/4-6 h, o bien ceftazidima, 2 g IV c/12 h) *más* tobramicina, 5-7 mg/kg c/24 h[f]	Puede sustituirse el agente betalactámico con una fluoroquinolona parenteral u oral
Enterobacter spp., otras especies "resistentes"	Agente betalactámico de espectro extendido IV, o fluoroquinolona IV o PO[c] (como arriba)	
Infecciones mixtas en las que participan posiblemente bacterias anaerobias	Ampicilina/sulbactam, 1.5-3 g IV c/6 h; piperacilina/ tazobactam, 3.375 g IV c/6 h	Cefotetán, 1-2 g IV c/12 h; combinación de una fluoroquinolona con clindamicina (como arriba)

[a] La duración del tratamiento se describe en el texto.

[b] Pueden emplearse cefalosporinas para el tratamiento de los pacientes alérgicos a la penicilina en los que la reacción no consistió en anafilaxis o urticaria (hipersensibilidad de tipo inmediato).

[c] Por la posibilidad de resistencia inducible, la clindamicina debe administrarse con precaución para el tratamiento de las infecciones por cepas resistentes a la eritromicina. Consulte al laboratorio de microbiología clínica.

[d] La experiencia es limitada; se han publicado informes anecdóticos de su eficacia.

[e] No deben coadministrarse fluoroquinolonas orales con cationes divalentes (calcio, magnesio, hierro, aluminio) que bloquean la absorción de estos fármacos.

[f] Es necesario vigilar estrechamente las concentraciones de tobramicina y la función renal para volver mínimos los riesgos de nefro y ototoxicosis.

El tratamiento intravenoso específico se basa en la sensibilidad *in vitro* de los microorganismos aislados a partir del hueso o la sangre. Es apropiada la administración intravenosa u oral de antibióticos en el hogar a los pacientes motivados y estables desde el punto de vista médico, y representa un adelanto importante de la asistencia. Pueden facilitar el tratamiento en el hogar los antibióticos que requieren administración poco frecuente, como la ceftriaxona. Muchos antibióticos pueden administrarse de manera automática mediante una bomba de infusión portátil, que disminuye el trastorno causado de otro modo por la administración frecuente del fármaco. El empleo de un catéter central instalado desde la periferia (catéter PICC [*peripherally inserted central*

catheter,]) facilita también la administración de antibióticos al paciente como externo. Esta última modalidad terapéutica requiere coordinación estrecha entre los servicios de enfermería, farmacia y médico, con establecimiento claro de las responsabilidades a fin de vigilar la seguridad y la eficacia.

Los niños con osteomielitis hematógena aguda reciben, de manera sistemática, antibióticos orales después de cinco a 10 días de tratamiento parenteral si se han resuelto los signos de infección activa; esta modalidad terapéutica ha sido tan eficaz como el tratamiento parenteral ordinario. Las dosis orales de penicilinas o cefalosporinas que se requieren para tratar la osteomielitis son varias veces más altas que las dosis necesarias de estos fármacos para tratar las infecciones ordinarias. Quizá los adultos no toleren estas dosis elevadas tan bien como los niños y, salvo en el caso de las fluoroquinolonas y la rifampicina, son pocos los datos a favor del empleo de antibióticos por vía oral en adultos. Para el tratamiento de la osteomielitis por Enterobacteriaceae, la administración oral de una fluoroquinolona ha tenido tan buenos resultados como la administración intravenosa de antibióticos betalactámicos. Debe tenerse precaución cuando se emplean fluoroquinolonas como agentes únicos para tratar las infecciones por *S. aureus* o *P. aeruginosa*, porque puede desarrollarse resistencia durante el tratamiento. La adición de rifampicina a una fluoroquinolona o a un agente betalactámico ha producido resultados alentadores en las infecciones causadas por *S. aureus*, pero la toxicidad potencial de estas medicaciones y las interacciones entre fármacos vuelven conveniente esta opción sólo para pacientes seleccionados, como los que tienen hueso necrótico que no puede desbridarse de manera adecuada. La administración oral de clindamicina (300 a 450 mg cada 6 h) o metronidazol (500 mg cada 8 h) da por resultado concentraciones séricas altas de los fármacos y puede sustituir a los intravenosos empleados para el tratamiento de las infecciones por *Bacteroides.* La clindamicina oral ha producido buenos resultados en la continuación del tratamiento de la osteomielitis por *S. aureus*, pero se aconseja consultar al laboratorio de microbiología a causa de la resistencia inducible manifestada por algunas cepas de este microorganismo. Se han empleado con buenos resultados el fármaco bacteriostático linezolida (600 mg por vía oral cada 12 h) y el fármaco bactericida daptomicina (4 a 6 mg/kg al día por vía intravenosa) en un número pequeño de pacientes con infección causada por *S. aureus* resistente a la meticilina y por *Enterococcus* resistente a la vancomicina, pero los datos disponibles hasta ahora son insuficientes para recomendar su empleo sistemático. Estos datos tampoco respaldan el empleo sistemático de la concentración sérica bactericida mínima como medición para vigilar el tratamiento.

Osteomielitis hematógena aguda

El tratamiento precoz de la osteomielitis hematógena aguda de la infancia mediante un antibiótico apropiado durante cuatro a seis semanas suele ser eficaz; el tratamiento durante menos de tres semanas ha tenido una tasa de fracasos 10 veces mayor. En casos de abscesos intraóseos o subperiósticos infantiles, artritis séptica concomitante y ausencia de signos de mejoría transcurridas 24 a 48 h está indicada la intervención quirúrgica. La osteomielitis hematógena aguda de huesos distintos de las vértebras en adultos con frecuencia requiere desbridamiento quirúrgico.

Osteomielitis vertebral

Suele bastar con un ciclo de tratamiento de cuatro a seis semanas de duración de un antibiótico apropiado para curar la osteomielitis vertebral. La falta de disminución de la tasa de eritrosedimentación en dos terceras partes o más de su valor previo al tratamiento, o de normalización de la proteína C reactiva es una indicación para revalorar la necesidad de tratamiento más prolongado (y posiblemente para administrarlo). Rara vez se requiere la intervención quirúrgica, incluso en los casos que han durado muchos meses, salvo cuando hay inestabilidad espinal, déficit neurológicos nuevos o progresivos o grandes abscesos hísticos que no pueden drenarse de manera percutánea. Deben drenarse por vía percutánea todos los abscesos epidurales, salvo los más pequeños. Los pacientes deben conservarse en reposo en cama hasta que haya desaparecido el dolor de espalda al punto de permitir la ambulación. No se emplean en la actualidad moldes de inmovilización del tronco, salvo para la comodidad del paciente.

Osteomielitis por contigüidad

Incluso cuando se diagnostica precozmente, la osteomielitis por contigüidad a un foco infeccioso habitualmente requiere, además del tratamiento antibiótico apropiado durante cuatro a seis semanas, intervención quirúrgica, debido a la infección subyacente de partes blandas o a la lesión ósea secundaria a heridas o intervenciones. Un ciclo de dos semanas de antibióticos tras el desbridamiento meticuloso y la cobertura de los tejidos blandos ha proporcionado resultados excelentes en el tratamiento de la osteomielitis superficial que afecta sólo a la cortical externa del hueso.

Osteomielitis crónica

Antes de emprender cualquier intento de erradicar la infección se deben ponderar los riesgos y las ventajas del tratamiento enérgico de la osteomielitis crónica. Algunos pacientes con enfermedad extensa prefieren vivir con sus infecciones antes que sufrir múltiples intervenciones quirúrgicas, tomar ciclos prolongados de antibióticos y afrontar el riesgo de perder un miembro. Para estas personas con frecuencia resultan útiles los ciclos intermitentes de antibióticos por vía oral que suprimen las exacerbaciones agudas.

Una vez tomada la decisión de tratar con energía la osteomielitis crónica, deberán volverse óptimos los estados nutricional y metabólico del paciente a fin de volver expedita la cicatrización de los tejidos blandos y el hueso. Si se conocen los microorganismos causantes, los antibióticos seleccionados deben empezarse a administrar varios días antes de la operación quirúrgica para reducir la inflamación; si no es así, deberá posponerse el tratamiento antibiótico hasta que se efectúe la desbridación. Se administra después del procedimiento quirúrgico un ciclo de cuatro a seis semanas de duración del antibiótico apropiado basado en el patrón de sensibilidad de los microorganismos aislados del hueso. Aún no se confirman los beneficios del tratamiento antibiótico oral prolongado después de cuatro a seis semanas de tratamiento parenteral. Es insuficiente la información disponible para poder recomendar el empleo sistemático de oxígeno hiperbárico o de cuentas de metacrilato, u otros dispositivos de depósito, impregnados con antibióticos como medios para descargar estos agentes en concentraciones altas en el hueso. Los buenos resultados del

tratamiento de la osteomielitis crónica siguen dependiendo, en gran medida, de la eliminación quirúrgica completa del hueso necrótico y los tejidos blandos anormales. Antes limitaba la magnitud de la desbridación la incapacidad para reparar los grandes defectos que quedaban en el hueso y los otros tejidos. En la actualidad se emplean de manera sistemática colgajos musculares e injertos cutáneos para llenar los espacios muertos, y los óseos, la transferencia de hueso vascularizado puede restablecer el estado funcional del hueso gravemente trastornado.

En las infecciones de fracturas recientes, con frecuencia se dejan en posición los fijadores internos y la infección se controla mediante desbridamiento limitado y tratamiento antibiótico supresor. El tratamiento quirúrgico/antimicrobiano definitivo se retrasa hasta que se logra la unión ósea de la fractura. Si existe seudoartrosis de la fractura o se afloja el fijador, se debe retirar éste, desbridar el hueso y aplicar un fijador externo o un nuevo fijador interno.

La osteomielitis de los pequeños huesos del pie de pacientes con enfermedad vascular también requiere tratamiento quirúrgico. La eficacia de la cirugía está limitada por el aporte vascular a la zona y por la capacidad de cicatrización del paciente. Si la enfermedad vascular afecta a las grandes arterias, está indicada la revascularización de la extremidad. En casos de disminución de la perfusión por enfermedad de los pequeños vasos es posible que fracase la cirugía conservadora del pie, y la mejor opción es el tratamiento supresor o la amputación. La duración del tratamiento antibiótico depende de la intervención quirúrgica realizada. Cuando se extirpa todo el hueso infectado pero persiste la infección de partes blandas deben administrarse antibióticos durante dos semanas; si la amputación elimina el hueso y las partes blandas infectados, se administrará profilaxis quirúrgica estándar; en caso contrario, se deben administrar antibióticos posoperatorios durante cuatro a seis semanas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Kaim AH et al: Imaging of chronic posttraumatic osteomyelitis. Eur Radiol 12:1193, 2002 [PMID: 11976867]

Khatri G et al: Effect of bone biopsy in guiding antimicrobial therapy for osteomyelitis complicating open wounds. Am J Med Sci 321:367, 2001 [PMID: 11417751]

Lew DP, Waldvogel FA: Osteomyelitis. N Engl J Med 336:999, 1997 [PMID: 9077380]

Lipsky BA: Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. Clin Infect Dis 25:1318, 1997 [PMID: 9431370]

Mader JT et al: Staging and staging application in osteomyelitis. Clin Infect Dis 25:1303, 1997 [PMID: 9431368]

McHenry MC et al: Vertebral osteomyelitis: Long-term outcome for 253 patients from 7 Cleveland-area hospitals. Clin Infect Dis 34:1342, 2002 [PMID: 11981730]

Rezai AR et al: Contemporary management of spinal osteomyelitis. Neurosurgery 44:1018, 1999 [PMID: 10232535]

Rissing JP: Antimicrobial therapy for chronic osteomyelitis in adults: Role of the quinolones. Clin Infect Dis 25:1327, 1997 [PMID: 9431371]

Tice AD et al: Outcomes of osteomyelitis among patients treated with outpatient parenteral antimicrobial therapy. Am J Med 114:723, 2003 [PMID: 12829198]

Tsukayama DT: Pathophysiology of posttraumatic osteomyelitis. Clin Orthop 360:22, 1999 [PMID: 10101307]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Infecciones y abscesos intraabdominales: introducción

Las infecciones intraperitoneales suelen deberse a la pérdida de una barrera anatómica normal. Esta rotura puede producirse cuando el apéndice, un divertículo o una úlcera se perforan; cuando la pared intestinal se debilita a causa de una isquemia, un tumor o una inflamación (p. ej., la enfermedad inflamatoria intestinal); o acompañando a un proceso inflamatorio adyacente, como una pancreatitis o una enfermedad inflamatoria pélvica, cuando las enzimas (en el primer caso) o los microorganismos (en el segundo) escapan a la cavidad abdominal. Cualquiera que sea el incidente desencadenante, una vez desarrollada la inflamación, cuando los microorganismos que en condiciones normales se hallan dentro del intestino u otro órgano penetran en el espacio peritoneal normalmente estéril, se produce un conjunto de acontecimientos previsibles. Las infecciones intraabdominales pasan por dos etapas: la peritonitis y, si el paciente sobrevive a esta etapa y en ausencia de tratamiento, la formación de abscesos. Las clases de microorganismos que intervienen en cada una de estas etapas determinan la patogenia de la enfermedad.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Peritonitis

La peritonitis es un trastorno que a menudo pone en peligro la vida y concurre con bacteriemia y síndrome de sepsis (cap. 254). La cavidad peritoneal es amplia pero está dividida en compartimientos. Las mitades superior e inferior están separadas por el mesocolon transverso; el epiplón mayor se extiende desde el mesocolon transverso y el polo inferior del estómago para delimitar la cavidad peritoneal inferior. El páncreas, el duodeno, el colon ascendente y el colon descendente están situados en el espacio retroperitoneal anterior; los riñones, los uréteres y las suprarrenales se encuentran en el espacio retroperitoneal posterior. Los restantes órganos, como el hígado, el estómago, la vesícula biliar, el bazo, el yeyuno, el íleon, el colon transverso y el sigmoide, el ciego y el apéndice, se hallan dentro de la cavidad peritoneal propiamente dicha. En condiciones normales, esta cavidad está revestida por una membrana serosa que puede ser atravesada por los líquidos, propiedad que se aprovecha en la diálisis peritoneal. En el espacio peritoneal en condiciones normales hay una pequeña cantidad de líquido que permite el desplazamiento de los órganos. Se trata de un líquido seroso, con una cantidad de proteínas (constituidas ante todo por albúmina) <30 g/L y menos de 300 leucocitos (por lo general, células mononucleares)/μl. Cuando hay infección, el líquido o el pus se acumulan en algunos compartimientos de la cavidad peritoneal con más facilidad que en otros. Éstos son: la pelvis (la parte más declive); los espacios subfrénicos de ambos lados, derecho e izquierdo; y la bolsa de Morrison, que es la prolongación posterosuperior de los espacios subhepáticos y que forma la parte más baja del surco paravertebral cuando el paciente se encuentra en decúbito supino. El ligamento falciforme que separa los espacios subfrénicos derecho e izquierdo parece formar una barrera que impide la diseminación de la infección; por consiguiente, es poco frecuente encontrar acumulaciones subfrénicas bilaterales. En las infecciones bacterianas, el reclutamiento de leucocitos hacia la cavidad peritoneal infectada consiste en un ingreso temprano de leucocitos polimorfonucleares (PMN) y una fase subsecuente prolongada de migración de células mononucleares. El fenotipo de los leucocitos infiltrados durante la evolución del proceso inflamatorio se encuentra regulado primordialmente por la síntesis de quimiocinas por las células residentes.

Peritonitis bacteriana primaria (espontánea)

La peritonitis puede ser primaria (sin un origen manifiesto de la contaminación) o secundaria. Son diferentes los tipos de microorganismos encontrados y las presentaciones clínicas de estos dos procesos. En el adulto la peritonitis bacteriana primaria (*primary bacterial peritonitis*, PBP) se

relaciona con mayor frecuencia con cirrosis hepática (frecuentemente resultante de alcoholismo). Sin embargo, se ha señalado la ocurrencia de peritonitis en adultos con enfermedad maligna metastásica, cirrosis posnecrótica, hepatitis activa crónica, hepatitis viral aguda, insuficiencia cardíaca congestiva, lupus eritematoso diseminado y linfedema, así como también en otros pacientes en los que no parece haber una enfermedad subyacente. Prácticamente afecta siempre a pacientes con ascitis. Con todo, no es un acontecimiento frecuente, y se observa en 10% de los pacientes cirróticos, o menos. No se ha establecido de forma concluyente la causa de la PBP, pero se supone que consiste en una diseminación hematógena de microorganismos que, junto con un hígado enfermo y con una circulación portal alterada, provoca una alteración de la función de filtro normal de este órgano. Los microorganismos pueden multiplicarse en el líquido ascítico, que es un buen medio de cultivo. En el líquido peritoneal se han encontrado las proteínas de la cascada del complemento, siendo sus niveles menores en los sujetos cirróticos que en los pacientes cuya ascitis se debe a otras causas. En los pacientes con hepatopatías avanzadas las propiedades fagocitarias y de opsonización de los neutrófilos también están deterioradas.

Las manifestaciones de la PBP son distintas de las de la peritonitis secundaria. La más frecuente de todas es la fiebre, que se presenta hasta en un 80% de los pacientes. Prácticamente siempre hay ascitis antes de la infección. Son datos diagnósticos útiles: el dolor abdominal, el comienzo agudo de los síntomas y la irritación peritoneal descubierta en la exploración física, pero la ausencia de cualquiera de estos datos no excluye este diagnóstico, a menudo sutil. En cualquier cirrótico con ascitis y fiebre resulta esencial tomar una muestra de líquido peritoneal. Según Conn, el dato de más de 300 leucocitos polimorfonucleares (PMN)/μl confirma el diagnóstico de PBP. Este criterio no se aplica a la peritonitis secundaria (véase más adelante en el presente capítulo). La microbiología de la PBP también es peculiar; aunque se encuentran con mayor frecuencia microorganismos intestinales gramnegativos como *Escherichia coli*, a veces se aíslan agentes grampositivos como estreptococos, enterococos o, incluso, neumococos. En la PBP generalmente se aísla un solo microorganismo; se encuentran anaerobios con menor frecuencia que en la peritonitis secundaria, en la que la regla es una flora mixta que también comprende anaerobios. De hecho, cuando en el líquido peritoneal de una presunta PBP se aíslan muchos microorganismos, incluidos los anaerobios, debe volverse a considerar el diagnóstico para buscar una causa secundaria de peritonitis.

El diagnóstico de PBP no es sencillo. Se basa en la exclusión de una fuente intraabdominal primaria de infección. La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) con realce de contraste es de gran utilidad para identificar una fuente intraabdominal de infección. Puede ser difícil aislar los microorganismos a partir de cultivos del líquido peritoneal, posiblemente porque no abundan en él. No obstante, puede mejorarse el rendimiento colocando directamente 10 ml de líquido peritoneal en un frasco de hemocultivo. La bacteriemia a menudo acompaña a la PBP, por lo que deben realizarse simultáneamente hemocultivos. Ningún estudio radiográfico específico es de utilidad para el diagnóstico de PBP. En la radiografía simple de abdomen cabe esperar encontrar ascitis. Cuando hay dolor abdominal deben efectuarse radiografías de tórax y abdomen para descartar la existencia

de gas libre, que es un signo de perforación.

Tratamiento

El tratamiento de la PBP va dirigido hacia el agente aislado en la sangre o en el líquido peritoneal. La tinción de Gram del líquido peritoneal en la peritonitis primaria suele ser negativa; en consecuencia, y en tanto no se disponga de los resultados del cultivo, debe instaurarse un tratamiento empírico que cubra tanto bacilos aerobios gramnegativos como cocos grampositivos. Las cefalosporinas de tercera generación, como la cefotaxima [a la dosis de 2 g cada 8 h por vía intravenosa (IV)] ofrecen una cobertura inicial razonable en los pacientes moderadamente graves. Otras opciones son los antibióticos de amplio espectro como las combinaciones de una penicilina y un inhibidor de la betalactamasa (p. ej., piperacilina con tazobactam a la dosis de 3.375 g cada 6 h por vía IV o la ceftriaxona 2 g cada 24 h IV). No es necesaria la cobertura empírica contra los anaerobios. Una vez que se identifica el microorganismo infectante, el tratamiento deberá estrecharse para abarcar al agente patógeno específico. Los pacientes con PBP suelen reaccionar en un plazo de 72 h a la antibioticoterapia apropiada. Se puede administrar tratamiento antimicrobiano durante cinco días nada más si el paciente mejora pronto y sus hemocultivos son negativos, pero podría requerirse un ciclo de hasta dos semanas en los casos en que hay bacteriemia y para quienes experimentan una evolución lenta. La persistencia de los leucocitos en el líquido ascítico después del tratamiento debe iniciar la búsqueda de diagnósticos adicionales.

Prevención

La PBP tiene una tasa alta de recurrencias. Se ha informado que hasta 70% de los pacientes experimentan una recurrencia dentro del año siguiente. La profilaxis antibiótica reduce la tasa de recurrencias a menos de 20%. Los regímenes profilácticos recomendados incluyen fluoroquinolonas (ciprofloxacina a la dosis de 750 mg cada semana; norfloxacina a la de 400 mg/día) o trimetoprim con sulfametoxazol (un comprimido de doble potencia al día). Sin embargo, se ha demostrado que la administración prolongada de antibióticos de amplio espectro en estas situaciones aumenta el riesgo de infecciones estafilocócicas graves adquiridas en el hospital y de un nivel alto de resistencia a los antibióticos.

Peritonitis secundaria

La peritonitis secundaria aparece cuando las bacterias contaminan el peritoneo a causa del escape desde una víscera abdominal. Los microorganismos aislados casi siempre forman una flora mixta en la que predominan los bacilos gramnegativos facultativos y los anaerobios, en particular cuando el origen está en el colon. Ya al comienzo de la infección, cuando la respuesta del hospedador se dirige a contener la infección, se encuentra un exudado rico en fibrina y PMN. La mortalidad precoz en este contexto se atribuye a la sepsis por bacilos gramnegativos y a las potentes endotoxinas que circulan en el torrente sanguíneo (cap. 254). En la sangre a menudo se aíslan bacilos gramnegativos, en particular *E. coli*, pero también es frecuente la bacteriemia por *Bacteroides fragilis.* La gravedad del dolor abdominal y de la evolución clínica dependen del proceso causal

subyacente. Las especies de microorganismos aislados en el peritoneo varían también con la fuente del proceso inicial y con la flora normalmente existente. La peritonitis secundaria se puede deber primariamente a una irritación química o a una contaminación bacteriana. Por ejemplo, mientras no exista aclorhidria, una úlcera gástrica perforada verterá al peritoneo un contenido gástrico de pH bajo que producirá irritación química. La flora normal del estómago es igual a la encontrada en la bucofaringe (cap. 148), pero su número es muy inferior. La superficie de los dientes contiene aproximadamente 10^7 microorganismos aerobios y 10^7 anaerobios/ml de saliva; ya que bien, el contenido ácido del estómago normal tiene esa misma proporción de especies aerobias y anaerobias, pero en concentraciones que suelen ser de 10^5/ml. Después de las comidas, cuando la acidez gástrica es máxima, esta cifra suele descender hasta 10^3/ml. Por tanto, el número de bacterias vertidas en una úlcera gástrica o incluso duodenal perforada es insignificante, en comparación con el de un apéndice perforado. La flora normal del colon por debajo del ligamento de Treitz contiene unos 10^{11} microorganismos anaerobios por gramo de heces, pero sólo unos 10^8 aerobios/g; es decir, las especies anaerobias representan 99% de la flora. La extravasación del contenido del colon (pH de 7 a 8) no produce una peritonitis química relevante, pero sí una infección grave, debida a la importante carga bacteriana.

Según cuál sea el acontecimiento desencadenante, en la peritonitis secundaria pueden encontrarse al principio síntomas locales, por ejemplo, dolor epigástrico en una úlcera gástrica perforada. En la apendicitis (cap. 281), los síntomas iniciales suelen ser vagos y consisten en molestias periumbilicales y náusea, seguidas al cabo de unas horas de dolor más circunscrito en la fosa ilíaca derecha. Las localizaciones anatómicas poco habituales del apéndice (incluida la retrocecal) pueden hacer más compleja esta presentación. Sin embargo, una vez que la infección se ha diseminado en la cavidad peritoneal, el dolor aumenta, en particular cuando la infección afecta al peritoneo parietal, que está ricamente inervado. Los pacientes yacen por lo general inmóviles, a menudo con las rodillas flexionadas para impedir la distensión de las fibras que inervan la cavidad peritoneal. La tos y el estornudo, que aumentan la presión dentro de la cavidad peritoneal, van acompañados de un aumento brusco del dolor. Puede haber o no dolor circunscrito en el órgano enfermo o infectado donde se ha originado la peritonitis secundaria. En general, la exploración abdominal de los pacientes con peritonitis secundaria es anormal, encontrándose una intensa defensa voluntaria e involuntaria de la musculatura abdominal anterior. Tardíamente se observa hipersensibilidad, ante todo de rebote. Además, pueden encontrarse signos circunscritos en la región de asiento del proceso desencadenante. No suele haber fiebre, pero sí una intensa leucocitosis con desviación izquierda de la fórmula leucocitaria hacia las formas inmaduras de los granulocitos.

Aunque es más fácil aislar los microorganismos del líquido peritoneal en la peritonitis secundaria que en la primaria, la punción abdominal rara vez es el procedimiento preferente en la peritonitis secundaria. Se exceptúan los casos originados por traumatismos, en los que puede requerirse descartar precozmente un hemoperitoneo. Deben efectuarse estudios etiológicos para identificar el origen de la contaminación peritoneal.

Tratamiento

El tratamiento de la peritonitis secundaria consiste en administración temprana de antibióticos particularmente activos contra los bacilos aerobios gramnegativos y los anaerobios (véase más adelante en este capítulo). La enfermedad leve a moderada puede tratarse con muchos fármacos que abarcan a estos microorganismos, entre ellos las combinaciones de amplio espectro de una penicilina y una betalactamasa (p. ej., ticarcilina con clavulanato, 3.1 g cada 6 h por vía IV) o la cefoxitina (a la dosis de 2 g cada 24 h por vía IV). Los pacientes que requieren hospitalización en la unidad de cuidados intensivos deben recibir imipenem (500 mg cada 6 h por vía IV), meropenem (1 g cada 8 h por vía IV) o combinaciones de fármacos, como ampicilina con metronidazol y ciprofloxacina. La peritonitis secundaria suele requerir tanto intervención quirúrgica para resolver el proceso desencadenante como administración de antibióticos para tratar la bacteriemia temprana, disminuir la incidencia de formación de abscesos e infecciones secundarias, y prevenir la diseminación más distante del proceso infeccioso. Aunque la intervención quirúrgica rara vez está indicada en la PBP del adulto, puede salvar la vida en caso de peritonitis secundaria.

Peritonitis de los pacientes sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria continua

Un tercer tipo de peritonitis afecta a los pacientes sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria continua (*continuous ambulatory peritoneal dialysis*, CAPD). A diferencia de las peritonitis primaria y secundaria, causadas por bacterias endógenas, en la peritonitis de los pacientes en CAPD suelen participar los microorganismos de la piel. La patogenia de la infección es similar a la de las infecciones vinculadas a dispositivos intravasculares, en las que los microorganismos cutáneos emigran a lo largo del catéter, que actúa al mismo tiempo de puerta de entrada y de cuerpo extraño. En la peritonitis de la CAPD puede o no haber infección del lugar de salida o del túnel. Como sucede con la peritonitis primaria, la peritonitis de la CAPD suele deberse a un solo microorganismo. De hecho, la causa más frecuente de interrupción de una CAPD es la peritonitis. La mejoría en el diseño de los equipos, ante todo en el conjunto de conexión en Y, ha permitido reducir la incidencia de peritonitis desde un caso cada nueve meses a uno cada 15 meses.

La presentación clínica de la peritonitis de la CAPD es similar a la de la peritonitis secundaria en cuanto a la frecuencia del dolor difuso y de los signos peritoneales. El líquido del dializado suele ser turbio y contiene más de 100 leucocitos/μl, de los cuales más de 50% son neutrófilos. El patógeno más frecuente es *Staphylococcus* coagulasa-negativo, causante de aproximadamente 30% de los casos. Otro 10% se debe a *Staphylococcus aureus*, patógeno que se identifica ante todo entre portadores nasales de este microorganismo. También se encuentran bacilos gramnegativos y hongos como especies de *Candida.* Se han encontrado además enterococos resistentes a la vancomicina (*vancomycin-resistant enterococci*, VRE) y *S. aureus* con resistencia intermedia a la vancomicina (*vancomycin-intermediate S. aureus*, VISA). El dato de más de un microorganismo en el cultivo del líquido de diálisis debe llevar a buscar una causa de peritonitis secundaria. Como sucede con las peritonitis primarias, el cultivo del líquido de diálisis en los frascos de hemocultivo

mejora los resultados. Para facilitar el diagnóstico, deben concentrarse varios cientos de mililitros del líquido de diálisis recogido mediante centrifugación antes del cultivo.

Tratamiento

El tratamiento empírico para la peritonitis por CAPD debe dirigirse contra *S. aureus, Staphylococcus* negativo a la coagulasa y bacilos gramnegativos hasta que se cuente con los resultados de los cultivos. Desde que aparecieron los VRE y los VISA, el tratamiento preferente ha consistido en una cefalosporina de primera generación como cefazolina y una de tercera generación como ceftazidima. Se administra por vía intraperitoneal una dosis de carga de cefazolina en conjunto con la ceftazidima; las dosis dependen del método de diálisis y de la función renal del paciente. Si es un aislamiento frecuente *S. aureus* resistente a la meticilina en una comunidad determinada, podría ser una primera elección razonable la vancomicina para el tratamiento empírico, de manera particular en el caso del paciente que manifiesta un aspecto de toxicopatía o en el que tiene una infección indudable en el sitio de salida. Se permite que la dosis (2 g) permanezca en la cavidad peritoneal durante 6 h. Si el paciente se encuentra grave, deberán añadirse al régimen algunos antibióticos intravenosos semejantes a los contenidos en la bolsa de diálisis en dosis apropiadas para el grado de insuficiencia renal del paciente. Debe ser rápida la reacción clínica a un régimen de tratamiento empírico; si el enfermo no ha reaccionado después de 48 h con este tratamiento, deberá considerarse la conveniencia de retirar el catéter.

Peritonitis tuberculosa

Véase el capítulo 150.

Fiebre mediterránea familiar

(Véase el cap. 279) La fiebre mediterránea familiar es un trastorno autosómico recesivo que suele manifestarse con crisis intermitentes de peritonitis sin causa infecciosa.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Abscesos intraperitoneales

Cuando una peritonitis no tratada no provoca una sepsis manifiesta por gramnegativos o cuando, ocurrida ésta, no sobreviene la muerte, es frecuente que se formen abscesos. En los modelos experimentales se han implantado por vía intraperitoneal mezclas de microorganismos aerobios y anaerobios para provocar la formación de abscesos. Sin un tratamiento dirigido contra los anaerobios, los animales estudiados presentaron abscesos intraabdominales. A1 igual que con los pacientes, estos abscesos experimentales pueden sembrar la cavidad peritoneal, localizarse en el epiplón o el mesenterio, o formarse incluso en la superficie de una víscera, como el hígado.

Patogenia e inmunidad

A menudo hay desacuerdo acerca de si un absceso representa un proceso patológico o una respuesta del hospedador. En cierto sentido, consiste en ambas cosas: aunque un absceso es una infección en la que los microorganismos viables y los PMN se encuentran contenidos en el interior de una cápsula fibrosa, también es un proceso en el que el hospedador encierra a los microbios en el interior de un espacio limitado, con lo que impide una diseminación mayor de la infección. En todo caso, los abscesos producen síntomas importantes, y quienes los sufren suelen verse muy enfermos. Los estudios experimentales han ayudado a establecer las células del hospedador que intervienen en la formación del absceso y los factores de virulencia bacteriana causales, ante todo los de *B. fragilis.* Este microorganismo, aunque sólo representa un 0.5% de la flora normal del colon, es el anaerobio que se aísla con mayor frecuencia en las infecciones intraabdominales y en los hemocultivos. Por tanto, desde un punto de vista clínico, *B. fragilis* parece poseer una virulencia especial. Además, este microorganismo produce abscesos en modelos de infección intraabdominal en animales, en tanto que otras especies de *Bacteroides* han de actuar de manera sinérgica con otros microorganismos facultativos para provocar la formación de abscesos.

De los diversos factores de virulencia identificados en *B. fragilis*, uno es esencial: el complejo de polisacáridos capsulares (*capsular polysaccharide complex*, CPC) existente en la superficie de la bacteria. Este CPC consta de diversos polisacáridos de superficie distintos. El análisis estructural de los polisacáridos del CPC ha demostrado una disposición poco habitual de azúcares de carga opuesta. Los polisacáridos con estas características *anfotéricas*, como el polisacárido A (PS A), despiertan una respuesta en la cavidad peritoneal del hospedador que localiza las bacterias en abscesos. Se ha comprobado que *B. fragilis* y el PS A se adhieren a las células mesoteliales

primarias *in vitro*; esta adherencia, a su vez, estimula la producción del factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor*, TNF-α) y de la molécula de adhesión intercelular 1 (*intercellular adhesion molecule 1*, ICAM-1) por los macrófagos peritoneales. Aunque es característico que los abscesos contengan PMN, el proceso de inducción del absceso depende de la estimulación de los linfocitos T por estos polisacáridos bipolares peculiares (*anfotéricas*). Los linfocitos CD4+ estimulados secretan citocinas y quimiocinas leucoatrayentes. Las vías alternativas del complemento y el fibrinógeno participan, del mismo modo, en la formación de abscesos.

Aunque los anticuerpos frente al CPC estimulan la eliminación de *B. fragilis* del torrente sanguíneo, las células T CD4+ son cruciales para la inmunidad frente a los abscesos. Cuando se administra por vía subcutánea, el PS A de *B. fragilis* actúa como inmunomodulador y estimula las células reguladoras T CD4+ (Treg) a través de un mecanismo dependiente de la interleucina-2 para producir IL-10. La IL-10 regula a la baja la reacción inflamatoria, de manera que previenen la formación de abscesos.

Manifestaciones clínicas

Gran parte de los abscesos intraperitoneales se debe a un escape del contenido fecal del colon, como sucede en el apéndice inflamado. Hasta 74% de los abscesos intraabdominales son intraperitoneales o retroperitoneales y no viscerales. También pueden originarse a consecuencia de otros diversos procesos. Suelen tardar semanas en formarse desde el momento en que aparece la peritonitis y pueden hallarse en diversas localizaciones, desde el epiplón hasta el mesenterio, desde la pelvis al músculo psoas y desde el espacio subfrénico hasta una víscera como el hígado, en el que pueden desarrollarse sobre la superficie o en su interior. Tradicionalmente, los abscesos periapendiculares y diverticulares han sido frecuentes. Los abscesos diverticulares son los que tienen menor probabilidad de romperse. Las infecciones del aparato genital femenino y la pancreatitis se cuentan entre los procesos causales más frecuentes. Cuando los abscesos se originan en el aparato genital femenino, ya sea por infección primaria (p. ej., absceso tuboovárico) o por una infección extensa de la cavidad pélvica o el peritoneo, *B. fragilis* es el agente que predomina entre los microorganismos aislados, a pesar de que no abunda en la flora vaginal normal. Se encuentra con menos frecuencia, por ejemplo, en la enfermedad inflamatoria pélvica y en la endometritis sin abscesos asociados. En la pancreatitis con escape de enzimas pancreáticas lesivas, la inflamación es intensa; por tanto, ciertos cuadros clínicos, como la fiebre, la leucocitosis e incluso el dolor abdominal, no permiten distinguir la pancreatitis de ciertas complicaciones como el seudoquiste pancreático, el absceso pancreático (cap. 294) o las acumulaciones intraabdominales de pus. Especialmente en los casos de pancreatitis necrosante, en los que la incidencia de infección pancreática local puede alcanzar 30%, la aspiración con aguja bajo guía de CT se realiza con una frecuencia de una vez por semana para tomar una muestra del líquido para cultivo. Muchos centros prescriben antibióticos para prevenir la infección de los pacientes con pancreatitis necrosante. El imipenem es el fármaco utilizado con mayor frecuencia con este fin, puesto que alcanza niveles hísticos altos en el páncreas, aunque no sea el único. Si se extrae líquido infectado durante la

aspiración con aguja fina, la mayoría de los expertos coincide en que la cirugía ofrece mejores resultados que el drenaje percutáneo.

Diagnóstico

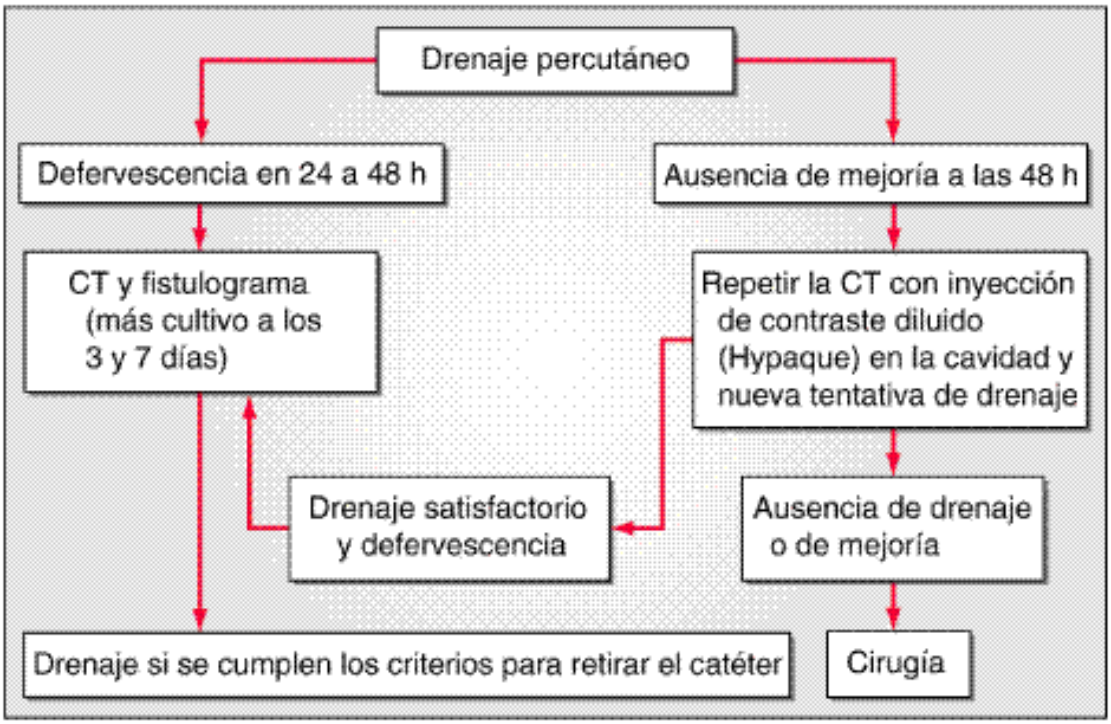
El diagnóstico de los abscesos intraabdominales es hoy más sencillo gracias al desarrollo de un conjunto de técnicas de rastreo. De ellas, la más productiva es probablemente la CT abdominal, aunque la ecografía resulte especialmente valiosa para explorar el hipocondrio derecho, los riñones y la pelvis. Los leucocitos marcados con indio y el galio permiten localizar los abscesos y pueden resultar útiles para descubrir una acumulación. Como el galio es captado en el intestino, los leucocitos marcados con indio brindan un mejor rendimiento cuando se intenta descubrir abscesos próximos al intestino. Sin embargo, ni los leucocitos marcados con indio ni los estudios con galio sirven para establecer el diagnóstico definitivo; ambas técnicas deben seguirse de otras exploraciones más específicas, como la CT, cuando se descubre una zona posiblemente anormal. Los abscesos alojados en evaginaciones del intestino o en su proximidad son especialmente difíciles de diagnosticar con técnicas de rastreo. En algunas ocasiones, un enema opaco permite detectar un absceso diverticular no diagnosticado con las otras técnicas, aunque no debe inyectarse bario cuando se sospeche una perforación libre. Tras una primera exploración negativa, algunas veces una segunda exploración descubre la acumulación. Aunque se ha empleado con menor frecuencia la laparotomía exploradora desde el advenimiento de la CT, debe efectuarse de todas maneras este procedimiento en ocasiones si se sospecha con firmeza la presencia de un absceso con bases clínicas.

Tratamiento

En la figura 112-1 se expone un algoritmo para el tratamiento de los pacientes con abscesos intraabdominales. El tratamiento de las infecciones intraabdominales se basa en confirmar el foco de infección inicial, seguido de la administración de antibióticos de amplio espectro activos contra la infección asociada, y en aplicar una técnica de drenaje si ya se han formado claramente uno o más abscesos. El tratamiento antimicrobiano de los abscesos intraabdominales es, en general, tan sólo una medida coadyuvante del drenaje o de la corrección quirúrgica de la lesión o el proceso subyacente. A diferencia de los abscesos intraabdominales desencadenados por la mayor parte de las infecciones, en los que suele ser inevitable algún tipo de drenaje, los abscesos vinculados a diverticulitis suelen quedar separados localmente después de la rotura del divertículo, por lo que no es preciso intervenirlos sistemáticamente.

FIGURA 112-1.





Algoritmo de tratamiento de los pacientes con abscesos intraabdominales mediante drenaje percutáneo. Debe administrarse al mismo tiempo tratamiento antimicrobiano. CT, tomografía computadorizada. [Reimpreso con autorización de *B Lorber (ed): Atlas of Infectious Diseases, vol VII: Intra-abdominal Infections, Hepatitis, and Gastroenteritis. Philadelphia, Current Medicine, 1995, pp. 1-101, adaptado de OD Rotstein, RL Simmons,* en *SL Gorbach et al (eds): Infectious Diseases, Philadelphia, Saunders, 1992, p. 668.*]

Hay varios antimicrobianos que presentan una actividad excelente contra los bacilos aerobios gramnegativos. Como la mortalidad de la sepsis intraabdominal guarda relación con la bacteriemia por gramnegativos, el tratamiento empírico de la infección intraabdominal siempre debe tener una cobertura suficiente contra estos microorganismos y contra los facultativos y los anaerobios. Aun cuando estos últimos no se cultiven a partir de los ejemplares clínicos, deberán seguirse cubriendo con el régimen terapéutico. El tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro debe ser el mismo que el que se ha descrito previamente para la peritonitis secundaria.

Abscesos viscerales

Abscesos hepáticos

El hígado es el órgano sujeto con mayor frecuencia al desarrollo de abscesos. En un estudio de 540 abscesos intraabdominales diagnosticados durante un período de 12 años se encontró que eran viscerales 26% de estas lesiones. Los abscesos del hígado constituyeron 13% del total, o 48% de todos los abscesos viscerales. Los abscesos hepáticos pueden ser únicos o múltiples; se deben a diseminación hematógena de las bacterias o se forman por extensión local a partir de una infección vecina situada en la cavidad peritoneal. Tiempo atrás, la apendicitis acompañada de perforación con la diseminación consecutiva de la infección era la causa más frecuente de los abscesos hepáticos; hoy en día lo son los procesos asociados de las vías biliares. La pileflebitis supurativa (trombosis supurativa de la vena porta), procedente en general de una infección de la pelvis, aunque en

ocasiones derivada de una infección de cualquier otra parte de la cavidad peritoneal, supone otra fuente habitual de la siembra bacteriana en el hígado.

La fiebre es el signo inicial más frecuente del absceso hepático. Algunos pacientes, ante todo los que tienen una colecistopatía activa, muestran signos y síntomas circunscritos en el hipocondrio derecho, como dolor, defensa, hipersensibilidad en punta de alfiler e incluso hipersensibilidad de rebote. También pueden aparecer síntomas inespecíficos, como escalofríos, anorexia, pérdida de peso, náusea y vómito. Sin embargo, sólo 50% de los pacientes con abscesos hepáticos tiene hepatomegalia, hipersensibilidad en el hipocondrio derecho o ictericia; por tanto, 50% de los enfermos no tiene signos ni síntomas que dirijan la atención hacia el hígado. La fiebre de origen desconocido (*fever of unknown origin*, FUO) puede ser la única manifestación inicial de un absceso hepático, especialmente entre los ancianos. Las técnicas de exploración diagnóstica del abdomen, en particular las que estudian el hipocondrio derecho, deben formar parte de cualquier estudio complementario de la FUO. El único dato complementario fidedigno es la elevación de la concentración sérica de la fosfatasa alcalina, que se observa en un 70% de los pacientes con abscesos hepáticos. Las demás pruebas de función hepática pueden dar resultados normales, pero 50% de los pacientes tiene una bilirrubina sérica alta, mientras que 48% tiene concentraciones altas de aspartato aminotransferasa. Otros datos de laboratorio son: leucocitosis en 77% de los pacientes, anemia (por lo común normocítica y normocrómica) en 50% e hipoalbuminemia en 33%. Se encuentra simultáneamente bacteriemia en la tercera parte de los pacientes. Algunas veces se sospecha un absceso hepático por la radiografía de tórax, especialmente cuando se observa una elevación reciente del hemidiafragma derecho; otros datos sugestivos son el infiltrado basal derecho y el derrame pleural derecho.

Las técnicas de imagen constituyen los métodos más fidedignos para diagnosticar los abscesos hepáticos. Estas exploraciones son la ecografía, la CT (fig. 112-2), las gammagrafías con leucocitos marcados con indio o con galio e incluso la resonancia magnética. En ciertos casos hay que recurrir a más de uno de estos estudios. Los microorganismos que se aíslan en los abscesos hepáticos varían según su origen. Si la infección hepática proviene de las vías biliares suelen hallarse bacilos aerobios intestinales gramnegativos y enterococos. Salvo en el caso de que se haya practicado una intervención quirúrgica previa, los abscesos procedentes de infecciones de las vías biliares no suelen deberse a anaerobios. En cambio, en los abscesos hepáticos que se originan en la pelvis u otras partes de la cavidad peritoneal, es frecuente la flora mixta constituida por especies tanto aerobias como anaerobias; la que se aísla con mayor frecuencia es *B. fragilis.* Al ocurrir la diseminación hematógena de la infección, suele aislarse sólo un microorganismo; éste puede ser *S. aureus* o una especie de estreptococo como *S. milleri.* Los resultados de los cultivos obtenidos a partir de los sitios drenados no son dignos de confianza para definir la causa de las infecciones. Los abscesos hepáticos pueden ser causados también por especies de *Candida*; estos abscesos suelen seguir a la fungemia en los pacientes que reciben quimioterapia para el cáncer, y a menudo se manifiestan cuando vuelven los neutrófilos después de un período de neutropenia. Sin embargo, la

recuperación de *Candida* a partir de un sitio de drenaje no implica, necesariamente, a este microorganismo como causa de la infección. Los abscesos hepáticos amibianos no son problemas infrecuentes (cap. 194). Las pruebas serológicas amibianas tienen resultados positivos en más de 95% de los casos; por lo anterior, el resultado negativo sugiere la exclusión de este diagnóstico.

FIGURA 112-2.

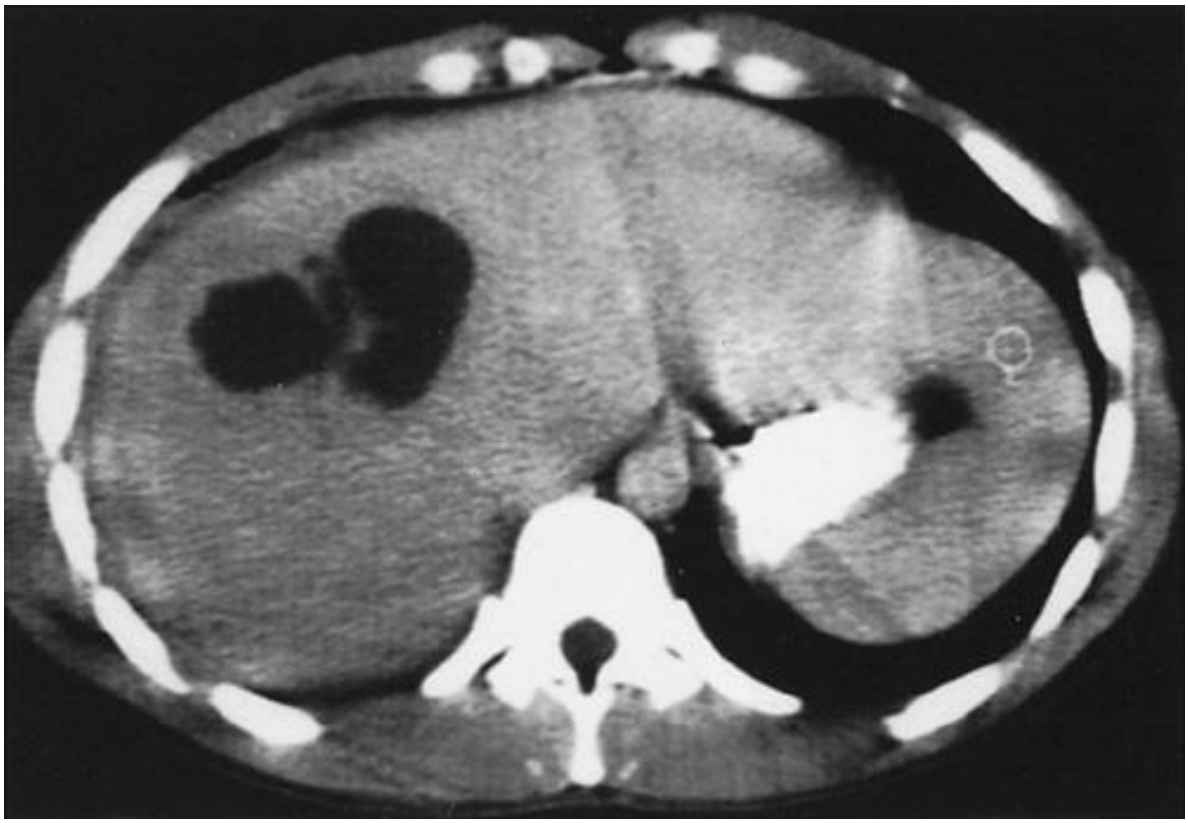


Imagen de tomografía computadorizada de un absceso hepático multilocular. Los abscesos del hígado múltiples o multiloculares son más frecuentes que los abscesos solitarios. [Reimpresa con autorización de *B Lorber (ed.): Atlas of Infectious Diseases, Vol VII: Intra-abdominal Infection, Hepatitis and Gastroenteritis. Philadelphia, Current Medicine, 1996, Fig. 1-70.*]

Tratamiento

Aunque el drenaje, ya sea percutáneo (manteniendo fijo en su sitio un catéter en doble J (*pigtail*, o en cola de cerdo) o quirúrgico, sigue siendo el pilar básico del tratamiento de los abscesos intraabdominales (incluidos los abscesos hepáticos), existe un interés creciente por el tratamiento médico exclusivo de los abscesos hepáticos piógenos. Los fármacos utilizados para el tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro son iguales a los empleados en la sepsis intraabdominal y la peritonitis bacteriana secundaria. En general, antes de emprender el tratamiento empírico debe efectuarse una aspiración diagnóstica del contenido del absceso y elegir el antibiótico apropiado en función de los resultados de la tinción de Gram y de los cultivos. Los casos tratados sin drenaje definitivo por lo general exigen ciclos más prolongados de tratamiento antibiótico. Cuando se comparó el drenaje percutáneo con el quirúrgico a cielo abierto, la duración media de las estancias hospitalarias fue doble en el primer caso que en el segundo, aunque el tiempo necesario para que desapareciera la fiebre y la tasa de mortalidad se asemejó. La mortalidad fue apreciable a pesar del tratamiento, con un promedio de 15%. Hay varios factores

que predicen el fracaso del drenaje percutáneo y que, por tanto, sugieren la conveniencia de la intervención quirúrgica. Éstos son: la existencia de abscesos grandes y abundantes, la viscosidad del contenido del absceso que tiende a obstruir el catéter, las enfermedades asociadas (p. ej., de las vías biliares) que exigen cirugía y la ausencia de respuesta al drenaje percutáneo en cuatro a siete días.

El tratamiento de los abscesos hepáticos por *Candida* exige, de ordinario, la administración prolongada de anfotericina B, pero se han descrito casos de tratamiento satisfactorio de mantenimiento con fluconazol tras un ciclo inicial de anfotericina (cap. 187).

Abscesos esplénicos

Los abscesos esplénicos son mucho más raros que los hepáticos. La incidencia de los abscesos esplénicos varía entre 0.14 y 0.7% en varios estudios de necropsia. El cuadro clínico y los microorganismos aislados suelen ser distintos respecto a los datos correspondientes a los abscesos hepáticos. El grado de sospecha clínica de un absceso esplénico debe ser alto, ya que este proceso en ausencia de tratamiento suele ser fatal. Incluso en la serie publicada más recientemente, 37% de los casos fueron diagnosticados sólo en la necropsia. Aunque los abscesos esplénicos en ocasiones pueden formarse por extensión de una infección por contigüidad o por un traumatismo directo sobre el bazo, lo habitual es que surjan por diseminación hematógena de la infección asociada. De éstas, la más frecuente es la endocarditis bacteriana (cap. 109). También se observan abscesos esplénicos en los pacientes sometidos a tratamiento inmunodepresor intenso (especialmente los que tienen una neoplasia que afecta al bazo) y en personas con hemoglobinopatías u otros procesos hematológicos (ante todo anemia de células falciformes).

Aunque alrededor del 50% de los pacientes con abscesos esplénicos tiene dolor abdominal, este dolor se localiza en el hipocondrio izquierdo sólo en 50% de ellos. El 50% de los enfermos presenta esplenomegalia, aproximadamente. En general, hay fiebre y leucocitosis asociadas; en una serie reciente, la fiebre duró un promedio de 20 días antes de que se llegara a establecer el diagnóstico. Los datos en el lado izquierdo del tórax pueden consistir en cambios auscultatorios, y los datos radiográficos, en un infiltrado o un derrame pleural izquierdo. Cuando el absceso esplénico forma parte de un diagnóstico diferencial, la técnica diagnóstica más útil suele ser la CT abdominal. La ecografía puede proporcionar el diagnóstico, pero ha habido casos que pasaron inadvertidos con esta técnica. También ayudan las gammagrafías de hígado-bazo o las gammagrafías con galio. Los microorganismos aislados con mayor frecuencia en los abscesos esplénicos son las especies de estreptococos, seguidos de *S. aureus*; posiblemente estas prevalencias reflejen la causa de la endocarditis bacteriana asociada. Se ha descrito una frecuencia creciente de aislamientos de microorganismos aerobios gramnegativos en los abscesos esplénicos; estos microorganismos a menudo proceden de focos infecciosos situados en las vías urinarias, vinculados a bacteriemia, o de otro punto de la cavidad abdominal. Las especies de *Salmonella* son bastante frecuentes, especialmente en los pacientes con hemoglobinopatía drepanocítica. En las series más numerosas

publicadas, las especies de anaerobios sólo son la causa de un 5% de los casos, pero la descripción de varios "abscesos estériles" sugiere que tal vez no se emplearon las técnicas ideales para el aislamiento de anaerobios.

Tratamiento

Dadas las altas cifras de mortalidad de los abscesos esplénicos, el tratamiento preferente es la esplenectomía acompañada de antibióticos coadyuvantes. Sin embargo, recientemente el drenaje percutáneo ha dado buenos resultados. El factor más importante para que el tratamiento de los abscesos esplénicos sea satisfactorio es plantear precozmente la posibilidad de este diagnóstico.

Abscesos renales y perirrenales

Los abscesos renales y perirrenales no son frecuentes. En la serie de Altemeier de 540 abscesos intraabdominales, los primeros sólo representaron 0.02% de las hospitalizaciones, y los segundos, 0.2%. En tanto que los abscesos hepáticos por lo general proceden de focos de infección contiguos o tienen su punto de partida en otros procesos intraabdominales, y los abscesos esplénicos suelen ser secundarios a una diseminación hematógena (p. ej., en la endocarditis bacteriana), los abscesos renales y perirrenales tienen una patogenia distinta. Antes de la introducción de los antibióticos, casi todos los abscesos renales y perirrenales eran de origen hematógeno, y *S. aureus* representaba el agente aislado con mayor frecuencia. Por lo contrario, ahora, más de 75% de los abscesos renales y perirrenales se forman a partir de una infección inicial de las vías urinarias. La infección asciende desde la vejiga hasta el riñón, produciendo primero una pielonefritis. Las bacterias pueden invadir directamente el parénquima renal, desde la médula a la corteza. Los conductos vasculares intrarrenales también pueden favorecer el desplazamiento de los microorganismos. Las zonas con abscesos que se forman dentro del parénquima pueden romperse en el espacio perirrenal. Los riñones y las glándulas suprarenales están rodeados por una capa de grasa perirrenal que, a su vez, está rodeada por la fascia de Gerota, la cual se extiende hacia arriba hasta el diafragma y hacia abajo hasta la grasa pelviana. Cuando los abscesos se propagan por el espacio perirrenal, pueden fistulizarse a través de la fascia de Gerota y penetrar en el psoas o en los músculos transversos, para alcanzar por delante la cavidad abdominal, por arriba el espacio subdiafragmático o por debajo la pelvis. De los diversos factores de riesgo que se han vinculado a la formación de los abscesos perirrenales, el más importante es la existencia de una nefrolitiasis simultánea con obstrucción del flujo urinario. Veinte a 60% de los pacientes con abscesos perirrenales tiene cálculos renales. Otros factores de riesgo conocidos son las anomalías anatómicas de las vías urinarias, el antecedente de traumatismo o de intervención urológica y la diabetes mellitus.

Los microorganismos que se encuentran con mayor frecuencia en los abscesos renales y perirrenales son *E. coli*, especies de *Proteus* y especies de *Klebsiella. E. coli*, la especie aerobia que más veces se aísla en la flora del colon, parece tener propiedades singularmente virulentas para las vías urinarias, entre ellas los factores que favorecen la adherencia a las células uroteliales. La ureasa de las especies de *Proteus* desdobla la urea y forma así un medio más alcalino y más

favorable para la proliferación bacteriana. Es frecuente encontrar especies de *Proteus* vinculadas a los grandes cálculos de estruvita formados por la precipitación de sulfato amónico-magnésico en un medio alcalino. Estos cálculos sirven de nido para la infección recidivante de las vías urinarias. Aunque en los abscesos renales y perirrenales suele aislarse una sola especie bacteriana, también pueden encontrarse muchas especies juntas. Si el cultivo de orina no está contaminado por la flora periuretral y se identifica más de un microorganismo, hay que incluir dentro del diagnóstico diferencial la posibilidad de un absceso renal o perirrenal. Los cultivos de orina también pueden detectar una flora polimicrobiana en casos de divertículos vesicales.

Las especies de *Candida* son también microorganismos que deben considerarse como la causa de los abscesos renales. Este hongo puede invadir el riñón por vía hematógena o ascendiendo desde la vejiga. La obstrucción ureteral por grandes bolas del hongo es característica de esta última vía de infección.

Las manifestaciones de los abscesos renales y perirrenales son bastante inespecíficas. Suele haber dolor abdominal y en el flanco. Por lo menos 50% de los pacientes están afebriles. El dolor puede irradiarse a la ingle o a la pierna, especialmente cuando la infección se extiende. Es frecuente que el diagnóstico de absceso perirrenal, como sucede con el del absceso esplénico, se establezca con retraso, y la mortalidad de algunas series es considerable, aunque menor que antes. Los abscesos renales o perirrenales deben sospecharse seriamente en los pacientes que presentan signos y síntomas de pielonefritis y en los que la fiebre persiste al cabo de cuatro a cinco días, cuando ya debería haber desaparecido. Por otra parte, cuando los cultivos de orina muestran una flora polimicrobiana, cuando se sabe que el paciente tiene litiasis renal y cuando la fiebre y la piuria coinciden con un urocultivo estéril, debe tenerse en cuenta el diagnóstico de absceso renal o perirrenal.

La ecografía del riñón y la CT abdominal son las técnicas diagnósticas más útiles. Si se diagnostica un absceso renal o perirrenal, deberá excluirse la nefrolitiasis, especialmente si un pH urinario alto sugiere la presencia de microorganismos que desdoblan la urea.

Tratamiento

El tratamiento de los abscesos renales y perirrenales, al igual que el de otros abscesos intraabdominales, consiste en el drenaje del pus y el tratamiento antibiótico dirigido contra el, o los microorganismos, aislados. En el absceso perirrenal el drenaje percutáneo suele dar buenos resultados.

Abscesos del psoas

El músculo psoas es otro sitio en el que se producen abscesos. Éstos pueden originarse de manera hematógena, por contigüidad al extenderse un proceso infeccioso intraabdominal o pélvico, o al hacerlo por este mismo mecanismo desde elementos óseos cercanos (p. ej., cuerpos vertebrales). Es frecuente en los abscesos del psoas la osteomielitis concurrente causada por extensión desde el hueso hacia el músculo o desde éste hacia el hueso. Cuando era frecuente la enfermedad de Pott,

una causa frecuente de absceso del psoas era *Mycobacterium tuberculosis.* En la actualidad, en Estados Unidos suelen aislarse de los abscesos del psoas *S. aureus* o una mezcla de microorganismos intestinales, entre ellos bacilos aerobios y anaerobios gramnegativos. *Staphylococcus aureus* es el aislamiento más probable cuando un absceso del psoas se origina en diseminación hematógena o en un foco de osteomielitis; la causa más probable es flora intestinal mixta cuando el absceso tiene un origen intraabdominal o pélvico. Quienes sufren abscesos del psoas manifiestan a menudo fiebre, dolor abdominal o dorsal bajo, o dolor irradiado hacia la cadera o la rodilla. La CT es la técnica diagnóstica de mayor utilidad.

Tratamiento

El tratamiento consiste en drenaje quirúrgico y administración de un régimen antibiótico dirigido contra el agente o agentes causales.

Abscesos pancreáticos

Véase capítulo 294.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Bassi C et al: Controlled clinical trial of pefloxacin versus imipenem in severe acute pancreatitis. Gastroenterology 115:1513, 1998 [PMID: 9834279]

Campillo B et al: Epidemiology of severe hospital-acquired infections in patients with liver cirrhosis: Effect of long-term administration of norfloxacin. Clin Infect Dis 26:1066,1998 [PMID: 9597225]

Finegold SM: Anaerobic bacteria: General concepts, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 2000, pp 2519–2537

Gibson FC III et al: Cellular mechanism of intraabdominal abscess formation by *Bacteroides fragilis*. J Immunol 160:5000, 1998 [PMID: 9590249]

Levison ME, Bush LM: Peritonitis and other intra-abdominal infections, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 2000, pp 821–856

Robson RI et al: Differential regulation of chemokine production in human peritoneal mesothelial cells: IFN-gamma controls neutrophil migration across the mesothelium in vitro and in vivo. J Immunol 167:1028, 2001 [PMID: 11441112]

Solomkin JS et al: Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. Clin Infect Dis 37:997, 2003 [PMID: 14523762]

Solomkin JS et al: Results of a randomized trial comparing sequential intravenous/oral treatment with ciprofloxacin plus metronidazole to imipenem/cilastatin for intra-abdominal infections. Ann Surg 223:303, 1996 [PMID: 8604912]

Tzianabos AO et al: T cells activated by zwitterionic molecules prevent abscesses induced by pathogenic bacteria. J Biol Chem 275:6733, 2000 [PMID: 10702228]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diarreas infecciosas agudas e intoxicación alimentaria de origen bacteriano: introducción

Con una intensidad variable, desde una ligera indisposición durante las vacaciones hasta un proceso de deshidratación devastador que provoca la muerte en un plazo de horas, las infecciones agudas del tubo digestivo ocupan el segundo lugar por orden de frecuencia en todo el mundo, siendo superadas únicamente por las infecciones agudas de las vías respiratorias superiores. En los niños menores de cinco años, el número de episodios varía desde dos a tres por niño y año en los países industrializados hasta nada menos que 10 a 18 cuadros agudos por niño y año en los países en vías de desarrollo. En Asia, África y Latinoamérica, las enfermedades diarreicas agudas no sólo suponen una causa importante de morbilidad infantil, ya que se calcula que se producen 1 000 millones de casos anuales, sino que también representan la primera causa de mortalidad, siendo responsables de cuatro a seis millones de muertes anuales, con un aterrador total de 12 600 muertes diarias. En algunas regiones, más de 50% de las muertes infantiles obedecen directamente a procesos diarreicos agudos. Además, por contribuir a la desnutrición y, por tanto, reducir la resistencia a otros agentes infecciosos, las enfermedades diarreicas agudas actúan también indirectamente, aumentando de forma sustancial los problemas originados por la enfermedad.

La gran variedad de manifestaciones clínicas que se observan en las enfermedades diarreicas agudas es equiparable a la de los incontables agentes infecciosos que las originan, que pueden ser virus, bacterias y parásitos patógenos (cuadro 113-1). En el presente capítulo se analizan los factores que permiten a los agentes patógenos digestivos causar la enfermedad, se repasan los mecanismos de defensa del hospedador y se ofrece un método para el estudio y el tratamiento de los pacientes con diarrea aguda que acuden a la consulta. Los comentarios detallados sobre cada uno de los microorganismos se expondrán en los capítulos siguientes.

Cuadro 113-1. Agentes patógenos gastrointestinales que producen diarrea aguda

Mecanismo	Localización	Enfermedad	Hallazgos en heces	Ejemplos de agentes patógenos afectados
No inflamatorio (enterotoxina)	Porción proximal de intestino delgado	Diarrea acuosa	No hay leucocitos fecales; aumento ligero o nulo de la lactoferrina fecal	*Vibro cholerae, Escherichia coli* enterotoxígena (LT, ST o ambas), *Clostridium perfringens, Bacillus cereus, Staphylococcus aureus, Aeromonas hydrophila, Plesiomonas shigelloides*, rotavirus, virus del tipo Norwalk, adenovirus intestinales, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* spp, *Cyclospora* ssp, microsporidios
Inflamatorio (invasión o citotoxina)	Colon o porción distal del intestino delgado	Disentería o diarrea inflamatoria	Leucocitos polimorfonucleares fecales; aumento importante de la lactoferrina fecal	*Shigella* ssp, *Salmonella* spp, *Campylobacter jejuni, E. coli* enterohemorrágica, *E. coli* enteroinvasora, *Yersinia enterocolitica, Vibrio parahaemolyticus, Clostridium difficile, ¿A. hydrophila? ¿P. shigelloides?, Entamoeba histolytica*
Penetrante	Porción distal del intestino delgado	Fiebre intestinal	Leucocitos mononucleares fecales	*Salmonella typhi, Y. enterocolitica, ¿Campylobacter fetus?*

Abreviaturas: LT, enterotoxina termolábil; ST, enterotoxina termoestable.

Fuente: Guerrant y Steiner.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Mecanismos patógenos

Los patógenos intestinales han desarrollado diversas tácticas para superar las defensas del hospedador. Para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad es importante conocer los factores de virulencia utilizados por estos microorganismos.

Tamaño del inóculo

El número de microorganismos que deben ingerirse para causar la enfermedad varía de una especie a otra. En el caso de *Shigella, Escherichia coli* enterohemorrágica, *Giardia lamblia* o *Entamoeba*, bastan 10 a 100 bacterias o quistes para producir la infección, mientras que es preciso ingerir 10^5 a 10^8 microorganismos de *Vibrio cholerae* para causar la enfermedad. La dosis infecciosa de *Salmonella* es muy variable, y depende de la especie, el hospedador y el alimento que la alberga. La capacidad de los microorganismos para superar las defensas del hospedador tiene consecuencias importantes sobre la transmisión; *Shigella, Escherichia coli* enterohemorrágica, *Entamoeba* y *Giardia* pueden transmitirse por contagio de persona a persona, mientras que en determinadas circunstancias, ciertas bacterias, como *Salmonella*, deben proliferar en los alimentos durante varias horas para alcanzar una dosis infectante eficaz.

Adherencia

Muchos microorganismos deben adherirse a la mucosa del tubo digestivo como primer paso en el proceso patógeno; por ello, los microorganismos que son capaces de competir con la flora intestinal normal y colonizar la mucosa cuentan con una ventaja importante para causar la enfermedad. Ciertas proteínas específicas de la superficie celular que intervienen en la fijación de las bacterias a las células intestinales influyen mucho en la virulencia. *V. cholerae*, por ejemplo, se adhiere al borde en cepillo de los enterocitos del intestino delgado mediante adhesinas superficiales específicas, como el *pilus* (pelo) corregulado por la toxina y otros factores accesorios de colonización. Hay diferentes cepas patógenas de *E. coli* que tienen mecanismos de adherencia distintos. *Escherichia coli* enterotoxígena, que produce diarrea acuosa, elabora una proteína de adherencia denominada *antígeno factor de colonización* que es necesario para que este microorganismo pueda colonizar la parte alta del intestino delgado antes de producir la enterotoxina. En cambio, *E. coli* enteropatógena, agente causal de la diarrea en niños pequeños, y *E. coli* enterohemorrágica, que produce colitis hemorrágica y el síndrome hemolítico y urémico, produce determinantes de virulencia que permiten a estos microorganismos adherirse y desintegrar

el borde en cepillo del epitelio intestinal.

Elaboración de toxinas

La formación de una o más exotoxinas es importante en la patogenia de muchos microorganismos intestinales. Esas toxinas son las *enterotoxinas*, que inducen diarrea acuosa actuando directamente sobre los mecanismos secretores de la mucosa intestinal; las *citotoxinas*, que destruyen las células de la mucosa y causan diarrea inflamatoria asociada, y las *neurotoxinas*, que actúan directamente sobre el sistema nervioso central o periférico. Algunas exotoxinas tienen más de un mecanismo de acción; *S. dysenteriae* tipo 1, por ejemplo, produce una exotoxina que posee efectos neurotóxicos, enterotóxicos y citotóxicos.

El prototipo de enterotoxina es la toxina del cólera, una proteína heterodimérica que consta de una subunidad A y cinco subunidades B. La subunidad A posee la actividad enzimática de la toxina, mientras que el pentámero B fija la holotoxina al receptor de la superficie del enterocito, el ganglióside G_{M1}. Después de la unión de la holotoxina, un fragmento de la subunidad A atraviesa la membrana de las células eucariotas penetrando en el citoplasma, donde cataliza la ribosilación por el difosfato de adenosina (*adenosine diphosphate*, ADP) de una proteína de unión al trifosfato de guanosina (*guanosine triphosphate*, GTP) y provoca la activación continua de la adenilatociclasa. El resultado final es una mayor concentración de monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico en la mucosa intestinal, que incrementa la secreción de Cl^2 y disminuye la absorción de Na^1, conduciendo a la pérdida de líquido y a la producción de diarrea.

Las cepas enterotoxígenas de *E. coli* pueden elaborar una proteína, llamada *enterotoxina termolábil* (*labile enterotoxin*, LT), que es similar a la toxina del cólera y que produce diarrea secretora por el mismo mecanismo. Otras veces, las cepas enterotoxígenas de *E. coli* pueden producir *enterotoxina termoestable* (*stable enterotoxin*, ST), una de cuyas formas causa diarrea por activación de la guanilatociclasa y elevación del GMP cíclico intracelular. Algunas *E. coli* enterotoxígenas elaboran ambas enterotoxinas, LT y enterotoxina termoestable.

Las citotoxinas bacterianas, en cambio, destruyen las células de la mucosa intestinal y producen el síndrome de la disentería, con heces sanguinolentas que contienen células inflamatorias. Los patógenos intestinales que elaboran estas citotoxinas son *S. dysenteriae* tipo 1, *Vibrio parahaemolyticus* y *Clostridium difficile*. Las cepas de *E. coli* productoras de la toxina de Shiga (un grupo que incluye cepas enterohemorrágicas y las de serotipo más común en Estados Unidos es O157:H7) producen citotoxinas potentes altamente relacionadas a la toxina de Shiga de *S. dysenteriae* tipo 1). Esas cepas de *E. coli* se han vinculado a brotes de colitis hemorrágica y al síndrome hemolítico-urémico.

Las neurotoxinas suelen ser elaboradas por los microorganismos responsables fuera del hospedador y, por tanto, los síntomas aparecen poco después de ser ingeridos. Entre ellas están las neurotoxinas de los estafilococos y de *Bacillus cereus*, que actúan en el sistema nervioso central produciendo vómito.

Invasión

La disentería puede aparecer no sólo por la elaboración de citotoxinas, sino también por invasión bacteriana y destrucción de las células de la mucosa intestinal. Las infecciones originadas por *Shigella* y *E. coli* enteroinvasora, por ejemplo, se caracterizan por invadir las células epiteliales de la mucosa, multiplicarse dentro de ellas y diseminarse secundariamente a las células adyacentes. *Salmonella*, por otro lado, causa una diarrea inflamatoria por invasión de la mucosa intestinal aunque en general no se vincula con destrucción de los enterocitos ni al cuadro clínico completo de la disentería. *S. typhi* y *Yersinia enterocolitica* pueden atravesar la pared intestinal íntegra, multiplicarse dentro de las células en las placas de Peyer y en los ganglios linfáticos del intestino, y propagarse luego por el torrente sanguíneo para causar la fiebre entérica, síndrome caracterizado por fiebre, cefalalgia, bradicardia relativa, dolor abdominal, esplenomegalia y leucopenia.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Defensas del hospedador

Dado el enorme número de microorganismos ingeridos con cada comida, resulta evidente que un hospedador normal debe poseer unos mecanismos de defensa eficaces para combatir la entrada constante de los posibles patógenos intestinales. Las observaciones realizadas en las infecciones de los pacientes que presentan una alteración de estas defensas han permitido conocer mejor los diversos mecanismos mediante los cuales un hospedador sano puede protegerse a sí mismo para no enfermar.

La flora normal

El gran número de bacterias que normalmente habita en el intestino actúa como un importante mecanismo de defensa, al evitar la colonización del mismo por posibles patógenos intestinales. Las personas que tienen menos bacterias intestinales, como los lactantes que aún no han desarrollado toda su colonización intestinal normal o los pacientes que toman antibióticos, corren mayor riesgo de sufrir infecciones por microorganismos intestinales patógenos. La composición de la flora intestinal es tan importante como el número de microorganismos existentes. Más de 99% de la flora normal del colon está compuesta por bacterias anaerobias, y el pH ácido y los ácidos grasos volátiles que generan estos microorganismos parecen ser elementos esenciales para la resistencia a la colonización que ofrece la flora intestinal normal.

El ácido gástrico

El pH ácido del estómago es una barrera importante para los patógenos intestinales, y se ha observado una frecuencia creciente de infecciones por *Salmonella*, *G. lamblia* y helmintos entre los pacientes sometidos a cirugía gástrica o que tienen aclorhidria por otros motivos. La neutralización de la acidez gástrica con antiácidos o con bloqueadores H_2, tan frecuente en los pacientes hospitalizados, aumenta igualmente el riesgo de colonización intestinal. Sin embargo, algunos microorganismos pueden superar la intensa acidez gástrica y sobrevivir a ella; los rotavirus, por ejemplo, son muy resistentes al medio ácido.

Motilidad intestinal

El peristaltismo normal es el principal mecanismo de eliminación de las bacterias de la porción proximal del intestino delgado, aunque la acidez gástrica y la secreción de inmunoglobulinas también desempeñan su papel, limitando el número de microorganismos existentes. Cuando se

altera la motilidad intestinal; por ejemplo, por un tratamiento con opiáceos u otros inhibidores de la motilidad, por anomalías anatómicas (divertículos, fístulas o estasis del asa aferente que sigue a la cirugía) o en los estados de hipomotilidad (como la diabetes mellitus y la esclerodermia), aumenta mucho la frecuencia de sobrecrecimientos bacterianos y de infecciones del intestino delgado por patógenos intestinales. Algunos pacientes con infecciones por *Shigella* tratados con difenoxilato clorhídrico y atropina (Lomotil) sufren fiebre prolongada con diseminación de los microorganismos, mientras que aquéllos tratados con opiáceos por una gastroenteritis leve por *Salmonella* tienen una mayor frecuencia de bacteriemia que los que no reciben esta clase de fármacos.

Inmunidad

Tanto las respuestas de la inmunidad celular como la producción de anticuerpos desempeñan un papel importante, protegiendo a los hospedadores susceptibles frente a las infecciones intestinales. La notable variedad de infecciones digestivas por virus, bacterias, parásitos y hongos que sufren los enfermos de SIDA destaca la importancia de la inmunidad celular en la protección del hospedador normal frente a estos patógenos. La inmunidad humoral también es importante, y está integrada por las IgG e IgM generales, así como por la IgA secretora. Cada vez más datos respaldan la existencia de un sistema inmunitario común de las mucosas, basado en la IgA secretora, y en el cual la unión de los antígenos bacterianos a la superficie luminal de las células M en la porción distal del intestino delgado y la consecutiva presentación de esos antígenos al tejido linfático subepitelial provocan la proliferación de linfocitos sensibilizados que circulan y pueblan todas las mucosas del cuerpo como células plasmáticas secretoras de inmunoglobulina A.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

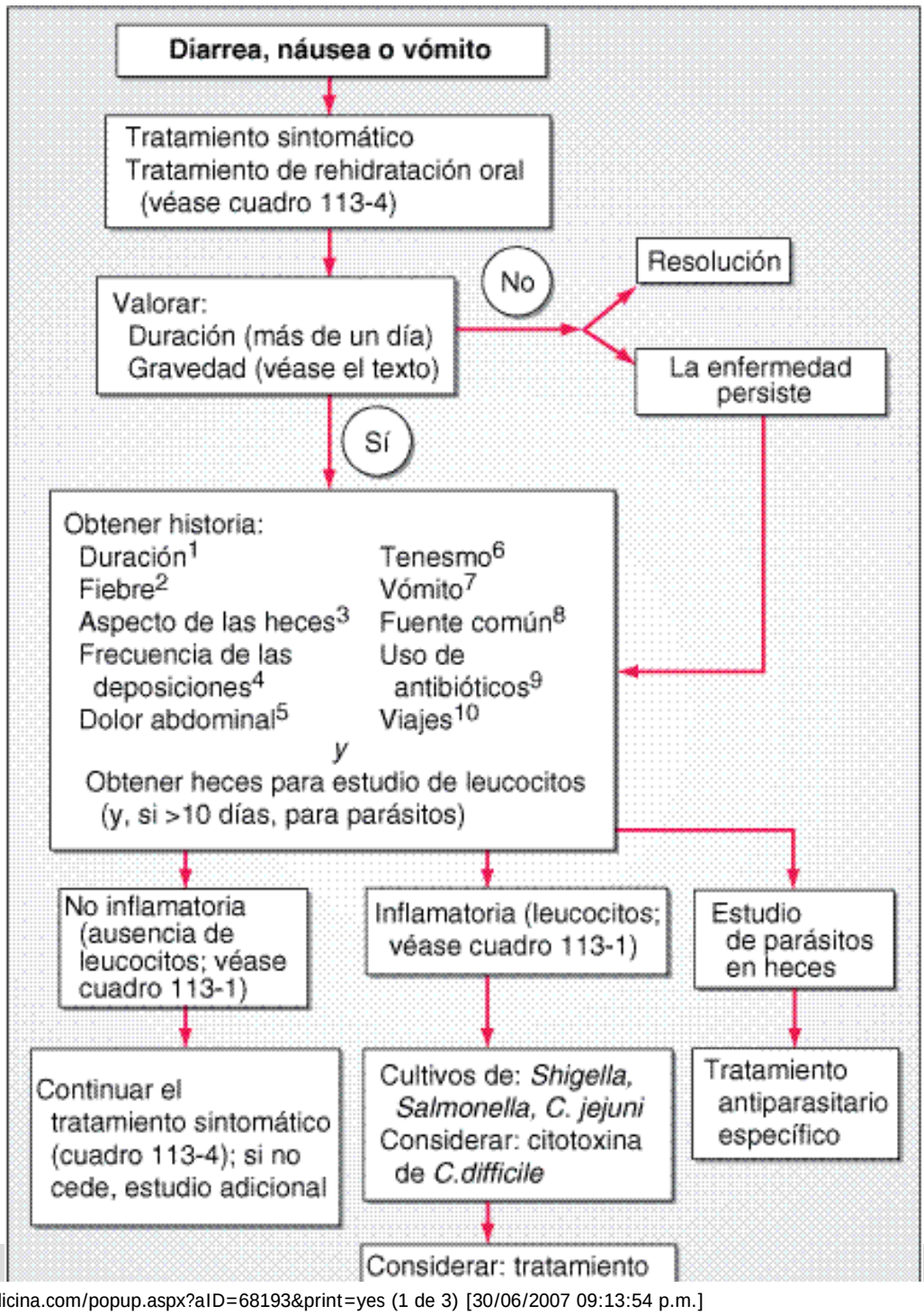
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

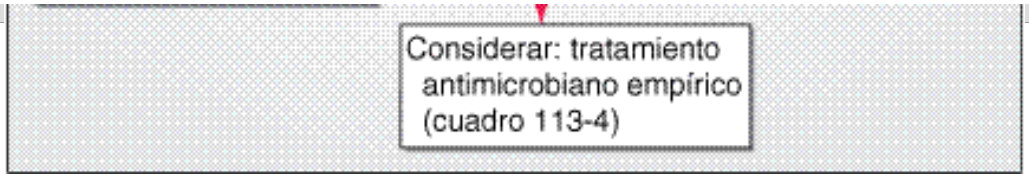
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Estudio del paciente

En la figura 113-1 se muestra la conducta a seguir ante un paciente con una posible diarrea infecciosa o una intoxicación alimentaria bacteriana.

FIGURA 113-1.





Algoritmo clínico para el estudio de los pacientes con diarrea infecciosa adquirida en la comunidad o intoxicación alimentaria. Clave de llamadas: 1. La diarrea de más de dos semanas de duración suele definirse como crónica; en estos casos, muchas de las causas de diarrea aguda son menos probables y ha de considerarse un nuevo espectro de causas. 2. La fiebre suele implicar una enfermedad invasora, aunque la fiebre y la diarrea también pueden aparecer en infecciones no intestinales, como sucede en el paludismo. 3. Las heces que contienen sangre o moco indican ulceración del intestino grueso. Las heces sanguinolentas sin leucocitos obligan a sospechar la posibilidad de infección por *Escherichia coli* enterohemorrágica productora de una toxina de tipo Shiga. Las deposiciones blandas, blancas y voluminosas indican un trastorno del intestino delgado que está provocando malabsorción. Unas heces profusas, en "agua de arroz", indican cólera o un proceso toxígeno similar. 4. Las deposiciones frecuentes a lo largo de un período determinado puede ser el primer aviso de una deshidratación inminente. 5. El dolor abdominal puede ser especialmente intenso en los procesos inflamatorios como los producidos por *Shigella, Campylobacter* y las toxinas necrosantes. En los casos de cólera grave pueden aparecer dolores cólicos musculares abdominales producidos por la pérdida de electrólitos. La distensión abdominal es frecuente en la giardiasis. Un síndrome seudoapendicular obliga a pedir un cultivo de *Yersinia enterocolitica* con enriquecimiento en frío. 6. El tenesmo (espasmos rectales dolorosos con necesidad urgente de defecar pero evacuación de poco excremento) puede ser una característica en los casos de proctitis, como sucede en casos de shigelosis y amibiasis. 7. El vómito implica una infección aguda (p. ej., una enfermedad mediada por toxinas o una intoxicación alimentaria), pero también pueden ser importantes en diversas enfermedades sistémicas (p. ej., en el paludismo) y en la obstrucción intestinal. 8. Preguntar al enfermo si conoce a alguien que también haya caído enfermo es una forma más eficaz de identificar una fuente común que confeccionar una lista de los alimentos recién consumidos. Si parece probable que exista una fuente común, pueden investigarse alimentos específicos. Para la exposición de la intoxicación alimentaria por bacterias, véase el texto. 9. El tratamiento antibiótico actual o los antecedentes de éste administrado recientemente sugieren diarrea por *Clostridium difficile* (cap. 114). Interrumpir si es posible el tratamiento antibiótico y considerar la conveniencia de efectuar pruebas de las toxinas de *C. difficile*. La administración de antibióticos puede incrementar el riesgo de contraer otras infecciones, como salmonelosis. 10. Véase el texto (y el cap. 108) para encontrar una descripción de la diarrea del viajero. (Con autorización de *Guerrant y Steiner: RL Guerrant, DA Bobak: N Engl J Med 325:327, 1991.*)

Anamnesis

Las respuestas a las preguntas de alto valor discriminatorio permiten reducir rápidamente la amplitud de las causas posibles de diarrea y ayudan a definir si se necesita un tratamiento. En la figura 113-1 se detallan los elementos más importantes de la anamnesis.

Exploración física

La exploración de los pacientes en busca de signos de deshidratación proporciona información sobre la gravedad de la enfermedad diarreica y sobre la necesidad de instaurar un tratamiento inmediato. La deshidratación leve se manifiesta por sed, sequedad de boca, disminución de la sudación axilar, descenso de la diuresis y ligera pérdida de peso. Una deshidratación moderada provoca un descenso ortostático de la presión arterial, falta de recuperación de la piel al pellizcarla y hundimiento de los ojos (o, en los lactantes, depresión de las fontanelas). Los signos de

deshidratación grave oscilan desde hipotensión y taquicardia a confusión y choque franco.

Enfoque diagnóstico

Una vez valorada la gravedad de la enfermedad, la distinción más importante que debe establecer el médico es si se trata de una enfermedad *inflamatoria* o *no inflamatoria.* Esta distinción puede hacerse utilizando como guía la anamnesis y las características epidemiológicas del caso, que permiten valorar rápidamente la necesidad de proseguir el estudio para definir una causa específica y una intervención terapéutica. El estudio de una muestra de heces es un complemento importante de la anamnesis. El excremento francamente sanguinolento o mucoide sugiere un proceso inflamatorio. La prueba de leucocitos fecales (preparación de un frotis delgado de excremento en una laminilla de microscopia, con adición de una gota de azul de metileno y examen de montadura húmeda) puede sugerir enfermedad inflamatoria en los pacientes que experimentan diarrea, aunque aún se discute el valor de predicción de esta prueba de laboratorio. La prueba de medición de la leucoferrina fecal, que es un marcador de los leucocitos del excremento, es más sensible y existe en formatos de aglutinación de látex y de inmunoadsorbente ligado a enzimas. En el cuadro 113-1 se indican las causas de diarrea infecciosa aguda clasificadas como inflamatorias y no inflamatorias.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Epidemiología

Antecedentes de viajes

De los millones de personas que viajan anualmente desde los países industrializados de clima templado a las zonas calurosas de Asia, África y América Central y del Sur, 20 a 50% sufre un episodio brusco de diarrea acuosa, dolor cólico abdominal y anorexia, lo que hace de la *diarrea del viajero* la enfermedad más frecuente de quienes viajan (cap. 108). Este trastorno suele comenzar entre tres días y dos semanas después de llegar a una región tropical, con una incidencia máxima en los tres a cinco primeros días. En general, es un proceso que cura espontáneamente y que dura de uno a cinco días. La alta incidencia de diarrea de quienes viajan a regiones subdesarrolladas guarda relación con el consumo de alimentos o de agua contaminados.

Los microorganismos que causan la diarrea del viajero varían mucho según la localidad (cuadro 113-2). En todas partes, *E. coli* enterotoxígena es el agente que con mayor frecuencia se aísla en la forma clásica de este síndrome diarreico secretor de los viajeros.

Cuadro 113-2. Epidemiología de la diarrea del viajero

Agente causal	Porcentajes aproximados de los casos	Comentarios
Escherichia coli enterotoxígena	15-50	Agente más importante, particularmente en verano en las regiones semitropicales; los porcentajes de casos varían entre 15% en Asia y 50% en Latinoamérica
E. coli enteroagregadora	10-20	Puede producir una tercera parte de los casos negativos a los cultivos
Shigella y *E. coli* enteroinvasiva	10-25	Causas principales de fiebre y disentería
Salmonella	5-10	Produce fiebre y disentería
Campylobacter jejuni	3-15	Más frecuente en invierno en las regiones subtropicales; más frecuente en Asia

Aeromonas	5	Importante en Tailandia
Plesiomonas	5	Relacionada con los viajes a los trópicos y el consumo de mariscos
Vibrio cholerae	0-10	Frecuencia máxima en India y Asia; también frecuente en Centroamérica y Sudamérica
Rotavirus y virus del tipo Norwalk	10-40	Latinoamérica, Asia y África; el virus del tipo guarda relación con la ingestión de mariscos en los viajes en cruceros
Entamoeba hystolitica	5	De particular importancia en México y Tailandia
Giardia lamblia	<2	Reservorios zoonóticos en el norte de Estados Unidos; afecta a los excursionistas y a los campistas que beben el agua de los arroyos; contamina las fuentes de agua en Rusia
Cryptosporidium	2	Afecta a quienes viajan por Rusia, México y África; produce brotes urbanos en gran escala en Estados Unidos
Cyclospora	<1	Afecta a quienes viajan por Nepal, Haití y Perú; contamina el agua y los alimentos
No se conoce	20	La enfermedad mejora con el tratamiento antibacteriano, lo que implica que la diarrea es de origen bacteriano

Fuente: Según Dupont.

Lugar

Las guarderías son lugares de máximo riesgo para los episodios de infección intestinal. Los rotavirus predominan en niños menores de dos años, con incidencias de 75 a 100% entre los expuestos. *G. lamblia* es más frecuente en los niños mayores, con unas tasas de ataque algo menores. Otros microorganismos frecuentes que suelen transmitirse por vía fecal-oral son *Shigella, Campylobacter jejuni* y *Cryptosporidium.* Un rasgo peculiar de la infección de las guarderías es la alta incidencia de casos secundarios entre los familiares de los afectados.

Igualmente, los hospitales son sitios donde abundan las infecciones intestinales. En las unidades de cuidados intensivos y en las salas de pediatría, la diarrea es una de las infecciones nosocomiales más frecuentes. *C. difficile* es el agente que predomina en la diarrea nosocomial del adulto en

Estados Unidos; los virus patógenos, en particular los rotavirus, pueden diseminarse rápidamente en las unidades pediátricas. *E. coli* enteropatógena se ha vinculado a epidemias de diarrea ocurridas en los "nidos" de recién nacidos. La tercera parte de los ancianos acogidos en centros de cuidados crónicos sufren cada año un proceso diarreico importante. Los coprocultivos de vigilancia sugieren que 25% de estos aislados albergan *C. difficile* productor de citotoxinas que originan más de 50% de los casos de diarrea en este grupo de población. El tratamiento antimicrobiano puede predisponer a la colitis seudomembranosa, alterando la flora normal del colon y favoreciendo la multiplicación de *C. difficile* (cap. 114).

Edad

La mayor parte de la morbilidad y la mortalidad de los patógenos intestinales recae en niños menores de cinco años. Los lactantes alimentados al pecho están protegidos del agua y los alimentos contaminados y gozan de cierta protección gracias a los anticuerpos maternos, pero el riesgo de infección asciende de manera espectacular cuando empiezan a tomar alimentos sólidos. Los lactantes y los niños pequeños son más sensibles a las infecciones por rotavirus que los adultos, mientras que éstos y los niños mayores se infectan con mayor frecuencia por los virus tipo Norwalk. Otros microorganismos que pueden producir diarrea atacando más a los niños que a los adultos son *E. coli* enterotoxígena, enteropatógena y enterohemorrágica, *C. jejuni* y *G. lamblia.* En la infancia, la incidencia de infecciones por *Salmonella* es mayor en los lactantes menores de un año, mientras que las originadas por *Shigella* predominan en las edades comprendidas entre los seis meses y los cuatro años.

Intoxicación alimentaria de origen bacteriano

Si la historia y el estudio de las heces indican una causa no inflamatoria de la diarrea y hay indicios de un brote epidémico que afecta a otras personas, el interrogatorio sobre los alimentos consumidos y el tiempo transcurrido entre la ingestión de cada alimento y la aparición de la diarrea pueden proporcionar pistas decisivas acerca del agente causal de la enfermedad. Las posibles causas de la intoxicación alimentaria de origen bacteriano se ofrecen en el cuadro 113-3.

Cuadro 113-3. Intoxicación alimentaria de origen bacteriano

Período de incubación, microorganismo	Síntomas	Alimentos implicados con mayor frecuencia
1 a 6 h		
Staphylococcus aureus	Náusea, vómito, diarrea	Jamón, pollo, ensalada de patatas o huevos, mayonesa, pasteles de crema
Bacillus cereus	Náusea, vómito, diarrea	Arroz frito
8 a 16 h		
Clostridium perfringens	Cólicos abdominales, diarrea (el vómito es raro)	Carne de vaca, pollo, legumbres, salsas

B. cereus	Cólicos abdominales, diarrea (el vómito es raro)	Carnes, verduras, alubias secas, cereales
.***16 h***		
Vibrio cholerae	Diarrea acuosa	Marisco
Escherichia coli enterotoxígena	Diarrea acuosa	Ensaladas, queso, carnes, agua
E. coli enterohemorrágica	Diarrea sanguinolenta	Ternera picada, rosbif, salami, leche sin tratar, vegetales crudos, zumo de manzana
Especies de *Salmonella*	Diarrea inflamatoria	Carne de vaca, pollo, huevos, productos lácteos
Campylobacter jejuni	Diarrea inflamatoria	Pollo, leche sin hervir
Especies de *Shigella*	Disentería	Ensaladas de patatas o huevo, lechuga, verduras crudas
Vibrio parahaemolyticus	Disentería	Moluscos, crustáceos

La enfermedad bacteriana causada por una enterotoxina elaborada fuera del hospedador, como la debida a *Staphylococcus aureus* y a *Bacillus cereus*, son las que tienen el período de incubación más corto (1 a 6 h), y la enfermedad que producen suele durar menos de 12 h. Casi todos los casos de intoxicación alimentaria por estafilococos se deben a contaminación a partir de portadores humanos infectados. Los estafilococos son capaces de multiplicarse a temperaturas muy distintas, así que si el alimento se deja enfriar lentamente y se mantiene a la temperatura ambiente después de cocinarlo, los microorganismos tendrán oportunidad de formar la enterotoxina. Las epidemias que siguen a las comidas campestres en las que se consumen ensaladas de patatas, mayonesa y pasteles de crema son los ejemplos clásicos de intoxicación alimentaria por estafilococos. Son habituales la diarrea, la náusea, el vómito y el dolor cólico, mientras que la fiebre es menos frecuente.

B. cereus produce un síndrome caracterizado por un período de incubación corto, la forma *emética*, mediada por una enterotoxina de tipo estafilocócico, y otro cuadro con un período de incubación más largo (8 a 16 h), la forma *diarreica*, causada por una enterotoxina del tipo LT de *E. coli*, que se caracteriza por diarrea y cólico abdominal, pero rara vez por vómito. La forma emética de la intoxicación alimentaria por *B. cereus* se vincula con el arroz cocinado contaminado; el microorganismo es habitual en el arroz no cocinado y sus esporas termorresistentes resisten el efecto de la cocción. Si el arroz hervido no se guarda en la nevera, las esporas germinan y elaboran la toxina. La fritura antes de servirlo puede no destruir la toxina preformada, que es termoestable.

La intoxicación alimentaria debida a *Clostridium perfringens* también tiene un período de incubación ligeramente mayor (8 a 14 h) y se debe a que las esporas termorresistentes sobreviven en los alimentos insuficientemente cocinados, como carnes, aves y legumbres. Tras la ingestión, la toxina

se produce en el intestino, causando dolores cólicos y diarrea moderados o intensos; el vómito es raro, al igual que la fiebre. El proceso cura espontáneamente y rara vez dura más de 24horas.

No todas las intoxicaciones alimentarias son de origen bacteriano. Puede producirse una confusión diagnóstica con una diarrea causada por agentes no bacterianos que origina una intoxicación alimentaria con un período de incubación breve. Entre ellas se encuentran los efectos químicos de la capsaicina, presente en los pimientos rojos picantes, y muchas toxinas presentes en el pescado y los mariscos (cap. 378).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Estudios de laboratorio

Muchos casos de diarrea no inflamatoria curan espontáneamente o pueden tratarse de manera empírica, y en estos casos puede no ser necesario identificar la causa concreta. Los coprocultivos habituales no permiten distinguir *E. coli* potencialmente patógenas de las presentes en la flora fecal normal. La mayor parte de los laboratorios clínicos no dispone de medios especiales para descubrir las cepas LT y ST. Cuando se teme un posible cólera, las heces deben cultivarse en agar-sacarosa con tiosulfato, citrato y sales biliares (*thiosulfate-citrate-bile salts*, TCBS). En muchos laboratorios se ha logrado detectar rápidamente rotavirus en las heces mediante una prueba de aglutinación con látex, mientras que para identificar a los virus de tipo Norwalk se han desarrollado pruebas de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa e inmunoanálisis enzimático de antígenos específicos. Para buscar quistes de *Giardia* deben examinarse por lo menos tres muestras de heces; se debe teñir el mismo número para *Cryptosporidium* si existe la sospecha de que dicho organismo pueda encontrarse presente.

Todos los pacientes con fiebre y signos de enfermedad inflamatoria deben ser estudiados con cultivos para *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter*. Las dos primeras pueden aislarse en el agar de MacConkey, donde forman colonias (incoloras) que no fermentan la lactosa, o bien en el agar de *Salmonella-Shigella* o en caldo enriquecido con selenita, medios ambos que inhiben el crecimiento de una gran parte de los microorganismos excepto el de estos patógenos. La evaluación inicial de la diarrea nosocomial debe centrarse en *C. difficile*; el coprocultivo de otros patógenos en este contexto tiene un rendimiento extremadamente bajo y no resulta rentable. Las cepas patógenas de *C. difficile* suelen producir dos toxinas, A y B. La toxina B puede detectarse con un análisis de citotoxinas; si la toxina está presente, un cultivo monocapa de fibroblastos mostrará efectos citopáticos en 6 a 24 h. Recientemente se han desarrollado inmunoanálisis enzimáticos rápidos y pruebas de aglutinación del látex tanto para la toxina A como para la B (cap. 114). El aislamiento de *C. jejuni* exige la siembra de heces frescas en un medio de cultivo selectivo, con incubación a 42° C en atmósfera microaerófila. En muchos laboratorios de Estados Unidos, *E. coli* O157:H7 es uno de los patógenos aislados con mayor frecuencia de heces visiblemente sanguinolentas. Las cepas de este serotipo enterohemorrágico pueden identificarse en laboratorios especializados mediante serotipificación, pero también pueden detectarse presuntamente al observar la presencia de colonias indol-positivas, que fermentan la lactosa y que no fermentan el sorbitol (colonias blancas) en las placas de agar de MacConkey con sorbitol. Para buscar quistes y trofozoítos de amebas

deben examinarse las heces recientes.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

En muchos casos no es necesario o no puede obtenerse el diagnóstico causal exacto para orientar el tratamiento. El médico debe actuar a partir de los datos obtenidos en la anamnesis y el examen de las heces y valorando la intensidad de la deshidratación del paciente. En el cuadro 113-4 se recogen los protocolos empíricos para el tratamiento de la diarrea del viajero.

Cuadro 113-4. Tratamiento de la diarrea del viajero según sus características clínicas

Síndrome clínico	Tratamiento aconsejado
Diarrea acuosa (sin sangre en heces ni fiebre), 1-2 deposiciones blandas al día, sin síntomas intestinales dolorosos	Líquidos por vía oral (Pedialyte, Lytren o agua mineral con sabor) y galletas saladas
Diarrea acuosa (sin sangre en heces ni fiebre), 1-2 deposiciones blandas al día, con síntomas intestinales molestos	Subsalicilato de bismuto (adultos): 30 ml o 2 comprimidos (262 mg/comprimido) cada 30 min hasta 8 dosis; o loperamida:[a] 4 mg seguidos de 2 mg tras cada deposición blanda, sin superar 8 comprimidos (16 mg) al día (dosis del preparado de venta con receta), o 4 comprimidos con forma de cápsula (8 mg) al día (dosis del preparado publicitario); el tratamiento se puede mantener durante 2 días
Diarrea acuosa (sin sangre en heces, sin dolor intestinal y sin fiebre) más de 2 deposiciones blandas al día	Antibacteriano[b] más (en adultos) loperamida[a] (posología anterior)
Disentería (heces sanguinolentas) o fiebre (>37.8° C)	Antibacteriano[b]
Vómito, diarrea mínima	Subsalicilato de bismuto (adultos; posología anterior)
Diarrea en lactantes (menores de dos años)	Líquidos y electrólitos (Pedialyte, Lytren); seguir la alimentación, ante todo con leche materna; acudir al médico en caso de deshidratación moderada, fiebre >24 h, sangre en heces o diarrea que dure más de varios días

Diarrea de mujeres gestantes	Líquidos y electrólitos; considerar la arcilla atapulguita, 3 g, y repetir la dosis después de cada deposición blanda o cada 2 h (lo que suceda antes), hasta una dosis total de 9 g/día; solicitar atención médica si los síntomas persisten o son intensos
Diarrea pese a profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol	Fluoroquinolona con loperamida[a] (posología anterior) en ausencia de fiebre o sangre en heces, y sola en caso de fiebre/disentería
Diarrea pese a profilaxis con fluoroquinolona	Subsalicilato de bismuto (posología anterior) en la diarrea leve o moderada; consultar al médico ante una diarrea moderada o grave, o si persiste la enfermedad

[a] No administrar loperamida a pacientes con fiebre o disentería; su uso puede prolongar la diarrea de los pacientes con infección por *Shigella* u otros microorganismos invasores.

[b] Los antibacterianos recomendados son: Travesía por un país de alto riesgo distinto a Tailandia: *Adultos*: una fluoroquinolona, como ciprofloxacina a la dosis de 500 mg dos veces al día, levofloxacina a la de 500 mg/día, norfloxacina a la de 400 mg dos veces al día, u ofloxacina a la de 400 mg dos veces al día; repetir los días dos y tres si persiste la diarrea. Agente alternativo: Azitromicina a la dosis de 500 mg el primer día, 250 mg los días dos y tres si persiste la diarrea. *Niños*: azitromicina a la dosis de 10 mg/kg el primer día, y 5 mg/kg los días dos y tres si persiste la diarrea. Agente alternativo: furazolidona a la dosis de 7.5 mg/kg al día repartidos en cuatro dosis durante cinco días. Viajes por Tailandia (con riesgo de contraer *Campylobacter* resistente a las fluoroquinolonas): *Adultos*: azitromicina (como antes en viajes por otros países para adultos). Agente alternativo: una fluoroquinolona a las mismas dosis mencionadas en viajes por otros países para adultos. *Niños*: Lo mismo que para los niños que viajan por otras partes del mundo (véase antes).

Todos los pacientes deben tomar líquidos por vía oral (Pedialyte, Lytren, agua mineral saborizada) y galletitas saladas. En caso de diarrea moderada a intensa o si persiste la fiebre, si aparecen heces sanguinolentas o deshidratación, el paciente debe acudir de inmediato al médico.

Fuente: Según Dupont.

El pilar básico del tratamiento consiste en una rehidratación suficiente. El tratamiento del cólera y otras diarreas deshidratantes sufrió un cambio revolucionario al aconsejarse las soluciones de rehidratación por vía oral, cuya eficacia se basa en que la absorción de sodio y agua facilitada por la glucosa en el intestino delgado permanece intacta en presencia de la toxina del cólera. Al emplearse las soluciones orales para la rehidratación, la mortalidad por cólera ha descendido desde más de 50% (en casos no tratados) a menos de 1%. La Organización Mundial de la Salud aconseja una solución que contenga 3.5 g de cloruro sódico, 2.5 g de bicarbonato sódico, 1.5 g de cloruro potásico y 20 g de glucosa (o 40 g de sacarosa) por litro de agua. Más eficaces incluso que las soluciones glucosadas, pueden ser las de rehidratación oral que contienen arroz o algún cereal como fuentes de carbohidratos. Los pacientes con deshidratación grave, o cuyo vómito impide el tratamiento oral, deben ser tratados con soluciones intravenosas como la solución de Ringer con lactato.

Aunque muchas de las formas secretoras de la diarrea del viajero (por lo general producida por *E.*

coli enterotoxígena) puede tratarse eficazmente con rehidratación, subsalicilato de bismuto o agentes antiperistálticos, los fármacos antimicrobianos pueden acortar la duración de la enfermedad desde tres a cuatro días a 24 a 36 horas.

El tratamiento antibiótico de los niños que experimentan diarrea sanguinolenta plantea preocupaciones especiales. Los estudios de laboratorio de las cepas de *E. coli* enterohemorrágica han demostrado que diversos antibióticos inducen replicación de la toxina de Shiga, productora de bacteriófagos lambdoides, que incrementan la producción de toxina por estas cepas. Diversos estudios clínicos se han inclinado a favor de estos resultados de laboratorio, y no se recomienda administrar antibióticos para tratar las infecciones producidas por *E. coli* enterohemorrágica en niños.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Profilaxis

Es preciso mejorar la higiene y hacer que disminuya la propagación fecal-oral de los patógenos intestinales para lograr disminuir la prevalencia de las enfermedades diarreicas en los países en vías de desarrollo. Los viajeros pueden reducir el riesgo de sufrir un proceso diarreico comiendo sólo alimentos calientes y recién cocinados, evitando los vegetales crudos, las ensaladas y la fruta sin pelar, además de beber sólo agua hervida o higienizada y evitar el hielo. En un estudio epidemiológico transversal, menos de 3% de todos los viajeros del norte de Europa y de Norteamérica que viajaron a Jamaica cumplieron las restricciones dietéticas recomendadas, y los asesoramientos sanitarios para viajeros no tuvieron ninguna influencia en la incidencia de la diarrea del viajero; en total, la tasa de ataque de la diarrea entre estos viajeros fue de 23.6%, con un 11.7% para la diarrea del viajero clásica.

El subsalicilato de bismuto es una medida profiláctica barata contra la diarrea del viajero, tomado en dosis de dos comprimidos (525 mg) cuatro veces al día. Esta pauta parece ser eficaz e innocua durante, incluso, tres semanas. La profilaxis con antimicrobianos, aunque eficaz, en general no suele recomendarse para prevenir la diarrea del viajero, excepto cuando los viajeros están inmunodeprimidos o tienen alguna enfermedad subyacente que los coloca en situación de alto riesgo de experimentar morbilidad derivada de una infección gastrointestinal. El riesgo de sufrir efectos secundarios derivados del tratamiento antibiótico y la posibilidad de adquirir una infección por un microorganismo resistente a los fármacos o por otras bacterias invasoras más virulentas motivan que sea más prudente adoptar el criterio de instaurar un breve ciclo de tratamiento una vez que han comenzado los síntomas.

La posibilidad de ejercer un mayor impacto sobre la morbimortalidad de las enfermedades diarreicas en todo el mundo se ha traducido en intensos esfuerzos de investigación dirigidos a obtener vacunas eficaces contra los patógenos intestinales bacterianos y virales más frecuentes. Los estudios recientes son promisorios en cuanto al desarrollo de vacunas contra los rotavirus, *Shigella, V. cholerae, S. typhi* y *E. coli* enterotoxígena.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Ansdell VE, Ericsson CD: Prevention and empiric treatment of traveler's diarrhea. Med Clin North Am 83:945, 1999 [PMID: 10453258]

Bartlett JG: Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 346:334, 2002 [PMID: 11821511]

Becker KM et al: Transmission of Norwalk virus during a football game. N Engl J Med 343:1223, 2000 [PMID: 11071673]

Dupont HL: Travelers' diarrhea, in *Infections of the Gastrointestinal Tract*, 2d ed, MJ Blaser et al (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002, Chap 19

Guerrant RL, Bobak DA: Bacterial and protozoal gastroenteritis. N Engl J Med 325:327, 1991 [PMID: 2057037]

Guerrant RL, Steiner TS: Principles and syndromes of enteric infection, in *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, Chap 81

Ryan ET et al: Illness after international travel. N Engl J Med 347:505, 2002 [PMID: 12181406]

Talan D et al: Etiology of bloody diarrhea among patients presenting to United States emergency departments: Prevalence of *Escherichia coli* O157:H7 and other enteropathogens. Clin Infect Dis 32:573, 2001 [PMID: 11181120]

Tauxe RV et al: Foodborne disease, in *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, Chap 87

Wong CS et al: The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. N Engl J Med 342:1930, 2000 [PMID: 10874060]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Definición

La enfermedad por *Clostridium difficile* (Clostridium difficile-*associated disease*, CDAD) es una infección peculiar del colon que aparece casi exclusivamente con el uso de antimicrobianos y la consiguiente alteración de la flora normal de ese órgano. La CDAD es la enfermedad diarreica de origen nosocomial diagnosticada con mayor frecuencia, y es consecuencia de la ingestión de esporas de *C. difficile* que vegetan, se multiplican y secretan toxinas que causan diarrea y colitis seudomembranosa (*pseudomembranous colitis*, PMC).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Causas y aspectos epidemiológicos

C. difficile es un bacilo esporógeno grampositivo, anaerobio obligado, cuyas esporas están dispersas ampliamente en la naturaleza, en particular en el entorno de hospitales e instituciones de cuidados a largo plazo. Aparece con mayor frecuencia en personas internadas en hospitales y asilos, en quienes es grande el consumo de antimicrobianos, y el entorno está contaminado por esporas del microorganismo.

La clindamicina, la ampicilina y las cefalosporinas fueron algunos de los primeros antibióticos vinculados con la enfermedad; en la actualidad con mayor frecuencia la causan las cefalosporinas de segunda y tercera generación, en particular cefotaxima, ceftriaxona, cefuroxima y ceftazidima. Conllevan un riesgo mucho menor de ocasionarla las combinaciones de penicilina/inhibidor de betalactamasa como ticarcilina-clavulanato y piperacilina-tazobactam. Sin embargo, se ha observado que todos los antibióticos, incluidos la vancomicina y el metronidazol (los agentes usados con mayor frecuencia para combatir la CDAD), conllevan el riesgo de causarla.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16206099]

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16414946]

El contagio por *C. difficile* tiene fuentes exógenas, muy a menudo dentro del hospital, y el microorganismo es transportado por las heces de enfermos sintomáticos y asintomáticos. La cifra de colonización fecal suele ser de 20% o mayor en adultos hospitalizados durante más de una semana; en cambio, dicha cifra es de 1 a 3% entre los residentes de la comunidad. El peligro de contagio con *C. difficile* aumenta en proporción a la duración de la hospitalización. Es muy común que neonatos sanos sean portadores asintomáticos de *C. difficile* en las heces, y tal situación suele rebasar 50% durante los primeros seis meses de vida. Las esporas del microorganismo se identifican en superficies ambientales (en las que el microorganismo puede persistir meses) y en las manos del personal hospitalario que no se las lava adecuadamente. Se han atribuido epidemias nosocomiales de CDAD por una sola cepa de *C. difficile* y por múltiples cepas que coinciden en forma simultánea. Otros factores identificados de riesgo de contraer CDAD son ancianidad, mayor gravedad de la enfermedad, empleo de termómetros rectales electrónicos, alimentación con sonda enteral, administración de antiácidos y operaciones gastrointestinales.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16322604]

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16322603]

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16322602]

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16319813]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

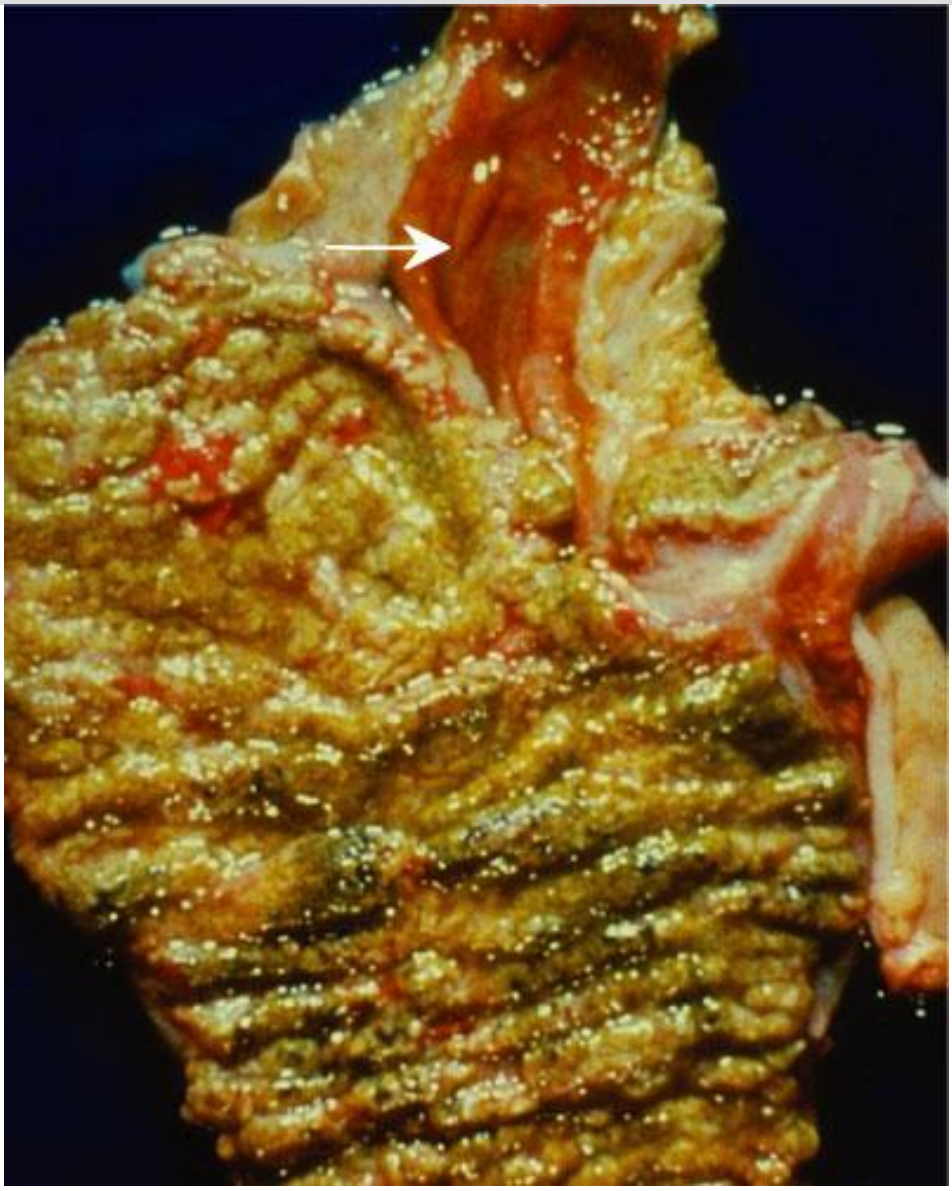
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aspectos patológicos y patogénicos

El individuo ingiere esporas de *C. difficile* toxígeno que resisten la acción del ácido gástrico, germinan en el intestino delgado y colonizan la parte inferior del tubo intestinal, donde elaboran dos grandes toxinas: toxina A, que es enterotóxica y toxina B, citotóxica. Ambas inician fenómenos que culminan en la pérdida de la función de barrera que poseen las células epiteliales, la aparición de diarrea y la formación de seudomembranas. La toxina A es un quimioatrayente potente de neutrófilos y las dos toxinas glucosilan las proteínas de unión de trifosfato de guanosina (*guanosine triphosphate*, GTP) de la subfamilia Rho que regulan el citoesqueleto de actina. La rotura del citoesqueleto hace que la célula pierda su forma, su adherencia y uniones ocluyentes, y como resultado se produce fuga de líquido. Las seudomembranas de la PMC se confinan a la mucosa del colon y se manifiestan por placas amarillo-blanquecinas de 1 a 2 mm de diámetro. La mucosa que está entre una y otra placas no tiene signos característicos, pero al evolucionar la enfermedad, las seudomembranas se unen hasta formar placas de mayor tamaño y confluyen en toda la pared del colon (fig. 114-1). El trastorno afecta por lo general a todo el colon, aunque en 10% de los enfermos no hay afección rectal. En el estudio microscópico, las seudomembranas muestran un punto de unión a la mucosa y contienen leucocitos necróticos, fibrina, moco y restos celulares. Se advierte erosión y necrosis del epitelio en zonas focales, con infiltración de la mucosa por neutrófilos.

Figura 114-1.

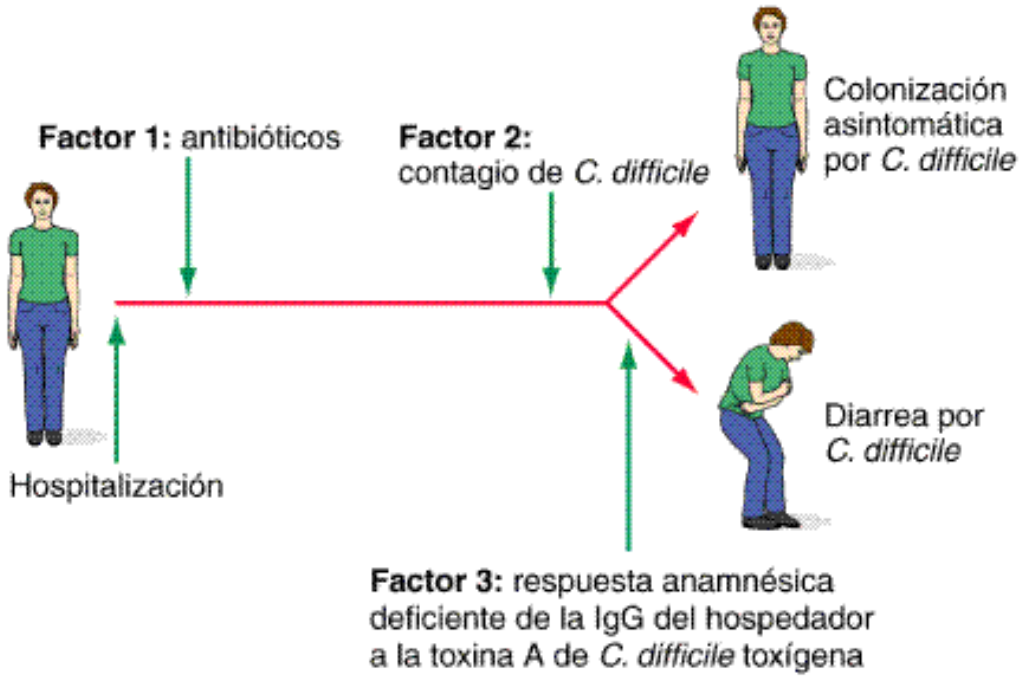


Pieza de necropsia en la que se observan seudomembranas confluyentes que cubren el ciego de un paciente con colitis seudomembranosa. Obsérvese que el íleon terminal no está afectado (*flecha*).

En el comienzo, se pensaba que los individuos colonizados por *C. difficile* estaban expuestos a un mayor peligro de mostrar CDAD. Sin embargo, los datos de cuatro estudios prospectivos han señalado que los pacientes colonizados en realidad tienen un menor riesgo de presentar más adelante la enfermedad. Se ha planteado que se necesitan, como mínimo, tres factores para la aparición de CDAD (fig. 114-2). El primero de ellos sería la exposición a antimicrobianos y es el elemento que define la predisposición a la infección por *C. difficile*. El segundo elemento es la exposición a *C. difficile* toxígeno. Ante el hecho de que la mayoría de los pacientes no desarrolla CDAD después de los dos problemas mencionados, un tercer elemento es sin duda esencial para que acaezca. El tercer problema factible incluye la exposición a una cepa de *C. difficile* de virulencia particular, la exposición a antimicrobianos que muy probablemente causan la enfermedad y una respuesta inmunitaria deficiente del hospedador. Es muy probable que la respuesta anamnésica de anticuerpos IgG en el suero, a la toxina A de *C. difficile* por parte del hospedador, sea el tercer elemento que determina el hecho de cuáles pacientes terminarán por mostrar diarrea y cuáles permanecerán asintomáticos. La mayoría de los seres humanos comienza por mostrar anticuerpos a

las toxinas de *C. difficile* cuando son colonizados en forma asintomática durante el primer año de vida. Se piensa que los lactantes no muestran CDAD sintomática porque no tienen receptores idóneos de la toxina en la mucosa, que aparecerán más adelante en su vida. En la etapa adulta, los niveles de IgG contra la toxina A en el suero aumentan más por reacción a la infección en personas que se tornan portadores asintomáticos, que en aquéllos que terminan por presentar CDAD. En el caso de personas que presentan la enfermedad, hay una correlación de los mayores niveles de antitoxina A con un menor peligro de que reaparezca la enfermedad.

FIGURA 114-2.



Modelo de la patogenia de la diarrea por *Clostridium difficile* (CDAD) nosocomial. Se necesitan por lo menos tres factores para que el microorganismo resulte patógeno. La exposición a antibióticos establece la susceptibilidad a la infección. El paciente, ya vuelto susceptible, puede contagiarse con cepas no toxígenas (no patógenas) o con cepas toxígenas de *C. difficile*, como segundo factor patógeno. Después del contagio de *C. difficile* toxígeno puede haber colonización asintomática o aparición de CDAD, según uno o más factores adicionales, que incluyen una respuesta anamnésica deficiente de la IgG del hospedador a la toxina A de *C. difficile*.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

La diarrea es el signo más frecuente causado por *C. difficile*. Las heces casi nunca muestran sangre manifiesta, y su consistencia va de blanda e informe hasta acuosa o mucosa, con un olor característico. Las deposiciones diarias pueden llegar a 20. Los signos clínicos y de laboratorio son fiebre en 28% de los casos, dolor abdominal en 22% y leucocitosis en 50%. Cuando por intervención del íleo adinámico (identificado en las radiografías en 20% de los enfermos, en promedio) se interrumpe la expulsión de heces, a menudo no se toma en consideración la posibilidad de que exista CDAD. Un dato que podría orientar hacia la presencia de la enfermedad no sospechada en tales pacientes es la leucocitosis no explicada en que hay 15 000 células/μl o más. Los enfermos con tal característica están expuestos a un gran peligro de complicaciones de la infección por *C. difficile*, en particular megacolon tóxico y sepsis.

La diarrea por *C. difficile* reaparece después del tratamiento en 20% de los casos, en promedio. Las recidivas pueden representar otras por la misma cepa o reinfecciones por una cepa nueva. La recidiva de CDAD clínica posiblemente sea consecuencia de la perturbación incesante de la flora fecal normal por el antibiótico utilizado para combatir la enfermedad.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

El diagnóstico de CDAD se basa en una combinación de criterios clínicos: 1) diarrea (tres evacuaciones sin forma, o más, por 24 h, durante dos días o más) sin otra causa identificable; y además 2) detección de las toxinas A o B en heces, detección de *C. difficile* toxígeno en cultivo de heces o la identificación de seudomembranas en el colon. La PMC es una forma más avanzada de CDAD y se identifica en la endoscopia sólo en 50% de sujetos con diarrea (aproximadamente) que han mostrado positividad en el cultivo de heces y la cuantificación de toxinas para establecer la presencia de *C. difficile* (cuadro 114-1). La endoscopia es un método de diagnóstico rápido en pacientes en muy grave estado en quienes se sospecha PMC y un cuadro abdominal agudo, pero la negatividad de los resultados no descarta la presencia de enfermedad por *Clostridium difficile*.

Cuadro 114-1. Sensibilidad y especificidad relativas de los métodos diagnósticos en la enfermedad por *Clostridium difficile* (CDAD)

Tipo de prueba	Sensibilidad relativa[a]	Especificidad relativa[a]	Comentario
Cultivo de heces en busca de *C. difficile*	++++	+++	Constituye el método más sensible; su especificidad es de ++++ si se detecta la toxina en la cepa clínica de *C. difficile*; junto con los datos clínicos, permite el diagnóstico de CDAD
Identificación de citotoxinas en cultivo celular, en heces	+++	++++	Junto con los datos clínicos, permite el diagnóstico de CDAD; muestra gran especificidad, pero no tiene la misma sensibilidad que el cultivo de heces

Inmunoanálisis enzimático para detectar la toxina A o las toxinas A y B en heces	++ o +++	+++	Junto con los datos clínicos, permite el diagnóstico de CDAD; es un método rápido pero no es tan sensible como el cultivo de heces o la medición de citotoxinas en cultivo celular; resultados rápidos
Prueba del látex para detectar antígeno de *C. difficile* en heces	++	+++	Detecta la deshidrogenasa de glutamato en cepas toxígenas y no toxígenas de *C. difficile* y otros microorganismos en las heces; es menos sensible y específica que otras pruebas; los resultados se obtienen rápidamente
Colonoscopia o sigmoidoscopia	+	++++	Altamente específica si se identifican seudomembranas; no tiene sensibilidad en comparación con otros métodos

[a] Según criterios clínicos y basados en pruebas.

Nota: ++++, >90%; +++, 71-90%; ++, 51-70%; +, 50% aproximadamente.

A pesar de las diversas pruebas disponibles para identificar *C. difficile* y sus toxinas (cuadro 114-1) ninguna de ellas aisladamente ha tenido sensibilidad y especificidad suficientes, ni rapidez en la generación de resultados. El lapso hasta señalar un resultado positivo en la prueba de citotoxicidad puede acortarse a menos de 24 h si se exploran los cultivos celulares a intervalos de 4 h. Sin embargo, tal estrategia es laboriosa e intensiva y se necesita observación durante 48 h para llegar a un resultado concluyente. Casi todos los métodos de laboratorio para detectar toxinas no tienen sensibilidad, y por tal razón si la primera muestra no arroja resultados positivos y persiste la diarrea, someter a prueba más muestras de heces mejora las posibilidades diagnósticas. El tratamiento empírico es apropiado si se sospecha netamente la existencia de CDAD, sobre bases clínicas. No se recomienda someter a prueba a individuos asintomáticos, salvo con fines epidemiológicos. Tampoco se recomiendan en particular las llamadas "pruebas de curación" de individuos asintomáticos tratados, porque muchos siguen teniendo el microorganismo en su cuerpo y la toxina después que haya cesado la diarrea, y los resultados de la prueba no guardan relación con la reaparición de CDAD. Los resultados de las pruebas no deben utilizarse como un impedimento para el ingreso de los pacientes en asilos o centros de cuidados a largo plazo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

CDAD PRIMARIA

La enfermedad en cuestión muestra resolución en 15 a 23% de los pacientes en un plazo de dos a tres días después de interrumpir el uso del antimicrobiano desencadenante, pero casi todos los enfermos necesitan tratamiento específico. Las pautas generales de tratamiento comprenden hidratación y evitar los agentes antiperistálticos y los opiáceos, que pueden disimular los síntomas y tal vez empeorar la enfermedad. Sin embargo, se han utilizado innocuamente antiperistálticos, junto con vancomicina o metronidazol, en casos leves o moderados de CDAD. Como hemos comentado antes, tampoco se recomienda practicar cultivos de "prueba de curación" ni cuantificaciones de toxinas después del tratamiento, porque los resultados no permiten prever si habrá o no recidiva y el tratamiento de sujetos asintomáticos no erradica *C. difficile* de las heces.

Los estudios prospectivos con asignación aleatoria en seres humanos no muestran diferencias estadísticas entre ambos agentes terapéuticos importantes, en relación con la variable principal de eficacia del tratamiento de CDAD: cesación de la diarrea (cuadro 114-2). El índice de respuesta clínica de la bacitracina es 10 a 20% menor que el de la vancomicina, razón por la cual es mejor no usar la bacitracina como fármaco de primera línea. Todos los fármacos y en particular la vancomicina deben administrarse por vía oral, en la medida de lo posible. Si se administra metronidazol por vía intravenosa, se alcanzan, durante la diarrea aguda, concentraciones bactericidas del fármaco en heces y con ello se han obtenido buenos resultados en el tratamiento de CDAD; sin embargo, en caso de haber íleo adinámico, el tratamiento de la colitis seudomembranosa con dicho fármaco intravenoso ha sido ineficaz. Las cifras de mejoría de la diarrea con la administración de vancomicina o metronidazol por vía oral son de 94% o mayores. El intervalo medio hasta la resolución de la diarrea es de dos a cuatro días. No se considerará que el tratamiento sea ineficaz mientras no se haya administrado durante seis días, como mínimo, un fármaco. Con base en los datos de ciclos más breves con vancomicina (cuadro 114-2), se recomienda que el tratamiento persevere durante 10 días, aunque no se cuenta con estudios comparativos con testigos. El metronidazol, aunque en Estados Unidos la Food and Drug Administration (FDA) no lo ha aprobado para tratar CDAD, es el medicamento de primera línea y el menos caro. En raras ocasiones, se han señalado cepas clínicas resistentes a metronidazol, pero la ineficacia terapéutica no se ha atribuido a la resistencia. Es mejor no utilizar vancomicina como fármaco de primera línea, porque puede incrementar la incidencia de enterococos resistentes a ella,

en sujetos hospitalizados.

Cuadro 114-2. Resultados anticipables del tratamiento, según ensayos comparativos con asignación aleatoria, de administración oral contra episodios iniciales de diarrea por *Clostridium difficile* (CDAD)

Tratamiento o fármaco	Dosis y duración	Resolución prevista de la diarrea, %	Recidiva prevista, %
Placebo o interrupción de los antibióticos causales	Ninguna	21	Se desconoce
Metronidazol	250 mg cuatro veces al día x 10 días	95	5
	500 mg tres veces al día x 10 días	94	17
Vancomicina[a]	500 mg tres veces al día x 10 días	94	17
	500 mg cuatro veces al día x 10 días	100	15
	125 mg cuatro veces al día x 7 días	86	33
	125 mg cuatro veces al día x 5 días	75	Se desconoce
Teicoplanina	400 mg dos veces al día x 10 días	96	7
	100 mg dos veces al día x 10 días	96	8
Ácido fusídico	500 mg tres veces al día x 10 días	93	28
Bacitracina	25 000 U cuatro veces al día x 10 días	80	42

[a] No se recomienda usar vancomicina para tratar los primeros episodios de CDAD, porque existe la posibilidad de que surja resistencia al antibiótico en otras bacterias nosocomiales, como los enterococos.

CDAD recidivante

En forma general, 15 a 25% de los enfermos presentan recidivas de CDAD, sea en la forma de recidivas causadas por el microorganismo original o como reinfecciones después del tratamiento (cuadro 114-2). En las primeras recidivas de CDAD, conviene tratar de nuevo al paciente con metronidazol. No se cuenta con un tratamiento estándar para combatir las recidivas múltiples. Entre las estrategias están administrar vancomicina, metronidazol o bacitracina, seguidas del uso de la levadura *Saccharomyces boulardii* o de *Lactobacillus* GG; la administración de vancomicina seguida de un enema con bacterias fecales sintéticas; y la colonización intencional del enfermo con

una cepa no toxígena de *C. difficile*. Ninguno de los agentes bioterapéuticos mencionados se distribuye en Estados Unidos como un producto aprobado por la FDA para tratar la CDAD. Otras estrategias incluyen el empleo de vancomicina en dosis decrecientes en un lapso de 21 días, y más tarde la administración pulsada (intermitente) cada varios días, durante 21 días; la administración de vancomicina seguida de la de colestiramina, resina de intercambio aniónico; y la combinación de vancomicina y rifampicina (el esquema por el que se inclinan los autores es: vancomicina, 125 mg cuatro veces al día y rifampicina, 300 mg dos veces al día durante 10 días). En niños con deficiencia de anticuerpos se ha utilizado con buenos resultados la inmunoglobulina intravenosa para combatir la enfermedad por *Clostridium difficile*.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16618421]

CDAD fulminante

La CDAD fulminante es el problema terapéutico más difícil en los pocos pacientes que como cuadro inicial presentan megacolon tóxico o íleo o que lo muestran más tarde. Estos pacientes a menudo no tienen diarrea, y su enfermedad remeda un cuadro abdominal quirúrgico agudo. La CDAD grave puede ser causa de septicemia (hipotensión, fiebre, taquicardia, leucocitosis). En el cuadro abdominal agudo (con megacolon tóxico o sin él), puede haber signos de obstrucción, íleo, engrosamiento de la pared intestinal y ascitis en la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) de abdomen, a menudo con leucocitosis en sangre periférica (25 000 leucocitos/μl o más). Tenga o no el paciente diarrea, es importante incluir a la CDAD en el diagnóstico diferencial de un cuadro abdominal agudo, septicemia o megacolon tóxico, si el paciente ha recibido antibióticos en los 60 días anteriores. Los mejores métodos diagnósticos en individuos sin diarrea son la sigmoidoscopia o la colonoscopia para observar la PMC, y la tomografía computadorizada de abdomen.

El tratamiento médico de la CDAD fulminante es subóptimo, por la dificultad de que lleguen el metronidazol o la vancomicina a los tejidos del colon después de ingeridos, en caso de haber íleo. Los autores trataron satisfactoriamente a seis pacientes con íleo grave, con vancomicina (por medio de sonda nasogástrica y por enema de retención) más metronidazol intravenoso. La intervención quirúrgica está indicada en pacientes en quienes se sospecha perforación del colon o CDAD fulminante que no han mejorado con tratamiento médico. Quizá aumente la incidencia de CDAD fulminante que obligue a hacer colectomía, y en tal situación la mortalidad quirúrgica puede ser mayor de 50 por ciento.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Pronóstico

La mortalidad atribuida a CDAD es de 0.6 a 3.5%, con cifras máximas en los ancianos. La mayoría de los enfermos se recupera, pero otros presentan recidivas en el curso de meses o años.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Prevención y control

Las estrategias para evitar la CDAD son de dos tipos: las orientadas a impedir la transmisión del microorganismo al paciente y las destinadas a aminorar el peligro de CDAD en caso de que se transmita el microorganismo. Se ha evitado la transmisión de *C. difficile* en la práctica clínica al dotar de guantes al personal asistencial y eliminar el empleo de termómetros electrónicos contaminados. Se ha logrado controlar satisfactoriamente los brotes de la enfermedad al restringir el empleo de antibióticos específicos como la clindamicina y las cefalosporinas de segunda y tercera generación. Los brotes de CDAD por cepas resistentes a clindamicina han mostrado resolución rápida cuando se restringió el empleo de dicho antibiótico.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Bignardi GE: Risk factors for *Clostridium difficile* infection. J Hosp Infect 40:1, 1998 [PMID: 9777516]

Dallal RM et al: Fulminant *Clostridium difficile*: An underappreciated and increasing cause of death and complications. Ann Surg 235:363, 2002 [PMID: 11882758]

Fekety R: Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*–associated diarrhea and colitis. Am J Gastroenterol 92:739, 1997 [PMID: 9149180]

Gerding DN et al: Society for Healthcare Epidemiology of America position paper on *Clostridium difficile*–associated diarrhea and colitis. Infect Control Hosp Epidemiol 16:459, 1995 [PMID: 7594392]

Johnson S, Gerding DN: *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 26:1027, 1998 [PMID: 9597221]

Kyne L et al: Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhea. Lancet 357:189, 2001 [PMID: 11213096]

Kyne L et al: Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. N Engl J Med 342:390, 2000 [PMID: 10666429]

Shim JK et al: Primary asymptomatic colonization by *Clostridium difficile* is associated with a decreased risk of subsequent *C. difficile* diarrhea. Lancet 351:633, 1998 [PMID: 9500319]

Wanahita A et al: Conditions associated with leukocytosis in a tertiary care hospital, with particular attention to the role of infection caused by *Clostridium difficile*. Clin Infect Dis 34:1585, 2002 [PMID: 12032893]

Wenisch C et al: Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*–associated diarrhea. Clin Infect Dis 22:813, 1996 [PMID: 8722937]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Clasificación y epidemiología

Ciertas enfermedades de transmisión sexual (*sexually transmitted diseases*, STD), como sífilis, gonorrea, infección por VIH, hepatitis B y chancroide se concentran básicamente en determinadas poblaciones que cambian de pareja a menudo, tienen varias parejas sexuales al mismo tiempo o forman parte de una red sexual "densa"; por ejemplo, prostitutas y sus clientes, algunos varones homosexuales y drogadictos que utilizan ciertas drogas ilícitas como cocaína base (*crack*) y metanfetaminas. Otras enfermedades de transmisión sexual tienen una distribución más uniforme en la sociedad. Por ejemplo, las clamidiosis, las infecciones genitales por virus de papiloma humano (*human papillomavirus*, HPV) y el herpes genital se pueden diseminar fácilmente en poblaciones con un riesgo relativamente reducido.

En general, el índice inicial de diseminación de cualquier infección de transmisión sexual en determinada población es producto de tres factores: la exposición de las personas con predisposición a padecer estas infecciones, la eficacia de la transmisión a través de la exposición y la duración del período infeccioso en las personas infectadas. La lucha para prevenir y reducir las infecciones por transmisión sexual (*sexually transmitted infection*, STI) pretenden reducir la duración del período infeccioso o contagioso (por medio del diagnóstico precoz y el tratamiento curativo o de sostén), reducir la eficacia de la transmisión (es decir, promoviendo el uso del preservativo y de una actividad sexual más segura) y reducir el contacto de las personas predispuestas con los individuos infectados (p. ej., por medio del asesoramiento individual y haciendo lo posible por cambiar las normas de la conducta sexual).

En todas las sociedades, las enfermedades de transmisión sexual (STD) se cuentan entre las enfermedades infecciosas más comunes. En la actualidad, son más de 30 las infecciones clasificadas como de transmisión predominantemente sexual o como transmitidas con frecuencia por dicha vía (cuadro 115-1). En los países en vías de desarrollo, donde viven las tres cuartas partes de la población mundial y se producen 90% de todas las STD, factores como el crecimiento de la población (ante todo los grupos de adolescentes y adultos jóvenes), las migraciones desde las zonas rurales a las urbanas, las guerras y la pobreza conllevan una vulnerabilidad excepcional a las enfermedades vinculadas a las conductas sexuales de riesgo. En el decenio de 1990, en China, Rusia, los estados de la antigua Unión Soviética y Sudáfrica, las estructuras sociales internas experimentaron un cambio muy rápido cuando sus fronteras se abrieron al mundo occidental, desatando enormes epidemias nuevas de infección por el VIH y de otras STD. El VIH es hoy la

primera causa de muerte en algunos países en desarrollo, y el HPV y el virus de la hepatitis B (*hepatitis B virus*, HBV) siguen siendo causas importantes de cáncer cervicouterino y hepatocelular, respectivamente, dos de las neoplasias malignas más frecuentes de los países en vías de desarrollo. Las infecciones por el virus del herpes simple (*herpes simplex virus*, HSV) transmitido por vía sexual son, en la actualidad, las responsables de la mayor parte de las úlceras genitales en todo el mundo, así como de una creciente proporción de casos de herpes genital en los países en vías de desarrollo con epidemia de VIH generalizada, en los que la retroalimentación positiva entre los contagios del HSV y del VIH constituye un problema creciente e insoluble. En conjunto, los agentes de las STD curables (gonorrea, clamidiosis, sífilis, chancro blando y tricomonosis) produjeron alrededor de 350 millones de nuevas infecciones anuales a mediados del decenio de 1990. La vaginosis bacteriana (de discutible transmisión sexual) afectó a 50% de las mujeres en edad fértil de los países en vías de desarrollo. Estas seis infecciones curables conllevan mayor riesgo de transmitir o adquirir el virus de inmunodeficiencia humana.

Cuadro 115-1. Microorganismos transmisibles y transmitidos sexualmente

Bacterias	Virus	Otros[a]
TRASMITIDOS ENTRE ADULTOS, PREDOMINANTEMENTE MEDIANTE EL COITO		
Neisseria gonorrhoeae	VIH (tipos 1 y 2)	*Trichomonas vaginalis*
Chlamydia trachomatis	Virus linfotrópico de las células T humanas de tipo I	*Phthirus pubis*
Treponema pallidum	Virus del herpes simple tipo 2	
Haemophilus ducreyi	Virus del papiloma humano (genotipos múltiples)	
Calymmatobacterium granulomatis	Virus de la hepatitis B[b]	
Ureaplasma urealyticum	Virus del molusco contagioso	
TRANSMISIÓN SEXUAL REPETIDAMENTE DESCRITA PERO NO BIEN DEFINIDA O QUE NO ES EL MODO PREDOMINANTE DE TRANSMISIÓN		
Mycoplasma hominis	Citomegalovirus	*Candida albicans*
Mycoplasma genitalium	Virus linfotrópico de las células T humanas de tipo II	*Sarcoptes scabiei*
Gardnerella vaginalis y otras bacterias vaginales	Virus C y D de la hepatitis (?)	
Streptococcus del grupo B	Virus del herpes simple de tipo 1	
Especies de *Mobiluncus*	Virus de Epstein-Barr (?)	

Helicobacter cinaedi	Herpesvirus vinculado al sarcoma de Kaposi[c]	
Helicobacter fennelliae	Virus aunado a las transfusiones	
TRANSMITIDOS POR CONTACTO SEXUAL CON EXPOSICIÓN ORAL-FECAL; DE IMPORTANCIA DECRECIENTE PARA VARONES HOMOSEXUALES		
Especies de *Shigella*	Virus de la hepatitis A	*Giardia lamblia*
Especies de *Campylobacter*		*Entamoeba histolytica*

[a] Incluidos protozoarios, ectoparásitos y hongos.

[b] Entre los pacientes estadounidenses con un factor de riesgo probado, la mayoría de las hepatitis por virus B se transmiten por vía sexual o a través de la inyección de drogas.

[c] Herpesvirus humano de tipo 8.

En los países industrializados, el temor a la infección por el VIH desde mediados del decenio de 1980, junto a las amplias intervenciones sobre los comportamientos y a la mejor organización de los sistemas de asistencia para las STD curables ayudaron a detener la transmisión de estas enfermedades. Sin embargo, los focos de transmisión hiperendémica persisten en el sureste de Estados Unidos y la mayor parte de las ciudades importantes de la Unión Americana. Los índices de gonorrea y sífilis siguen siendo más altos en Estados Unidos que en cualquier otro país industrializado occidental. El resurgimiento extraordinario de la gonorrea y sífilis entre varones homosexuales y bisexuales en muchas regiones de Estados Unidos y Europa a partir de 1990 refleja la actividad sexual más audaz desde el advenimiento de los antirretrovíricos potentes y conlleva una mayor transmisión de VIH en este grupo. La prevalencia de anticuerpos contra HSV-2 ha empezado a descender hace poco (desde mediados del decenio de 1990) y el HPV genital sigue siendo el microorganismo patógeno de transmisión sexual más común, ya que en un estudio realizado durante el decenio de 1990 se encontró que este virus infectaba a 33% de un grupo de universitarias estadounidenses en un lapso de dos años.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento de los síndromes habituales de las STD

Aunque en otros capítulos se abordará el tratamiento de cada una de las STI, especificando las medidas a tomar ante el diagnóstico de cada infección concreta, en realidad son muchos los pacientes cuyo tratamiento se basa, por lo menos en principio, en los síntomas y los signos que presentan, así como en los factores de riesgo asociados, incluso en los países industrializados. En el cuadro 115-2 se enumeran algunos de los síndromes clínicos más frecuentes relacionados con las STD y su causa microbiana. En los párrafos siguientes se describen las estrategias terapéuticas. → ***En los capítulos 172 y 173 se estudia el tratamiento de las infecciones por retrovirus humanos.***

Cuadro 115-2. Principales síndromes de las STD y causas microbianas de transmisión sexual

Síndrome	Causas microbianas de transmisión sexual
SIDA	VIH tipos 1 y 2
Uretritis: varones	*Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum, Trichomonas vaginalis*, HSV
Epididimitis	*C. trachomatis, N. gonorrhoeae*
Infecciones del aparato genital inferior: mujeres	
Cistitis/uretritis	*C. trachomatis, N. gonorrhoeae,* HSV
Cervicitis mucopurulenta	*C. trachomatis, N. gonorrhoeae, M. genitalium*
Vulvitis	*Candida albicans*, HSV
Vulvovaginitis	*C. albicans, T. vaginalis*
Vaginosis bacteriana (BV)	Bacterias vinculadas a BV (véase el texto)
Enfermedad inflamatoria pélvica aguda	*N. gonorrhoeae, C. trachomatis*, bacterias vinculadas a la BV, estreptococos del grupo B, *M. genitalium*
Esterilidad	*N. gonorrhoeae, C. trachomatis*, bacterias vinculadas a la BV
Lesiones ulcerosas de los genitales	HSV-1, HSV-2, *Treponema pallidum, Haemophilus ducreyi, C. trachomatis* (cepas del LGV), *Calymmatobacterium granulomatis*

Complicaciones del embarazo/puerperio	Varios agentes implicados
Infecciones intestinales	
Proctitis	*C. trachomatis, N. gonorrhoeae*, HSV, *T. pallidum*
Proctocolitis o enterocolitis	Especies de *Campylobacter*, especies de *Shigella*, *Entamoeba histolytica*, otros patógenos enterales
Enteritis	*Giardia lamblia*
Artritis aguda con infección urogenital o viremia	*N. gonorrhoeae* (p. ej., DGI), *C. trachomatis* (p. ej., síndrome de Reiter), HBV
Verrugas anales y genitales	HPV (30 tipos genitales)
Síndromes de mononucleosis	CMV, VIH, EBV
Hepatitis	Virus de la hepatitis, *T. pallidum*, CMV, EBV
Neoplasias	
Displasias del epitelio escamoso y cánceres de cuello uterino, ano, vulva, vagina o pene	HPV (ante todo los tipos 16, 18, 31, 45)
Sarcoma de Kaposi, linfomas de cavidades orgánicas	HHV-8
Leucemia de células T	HTLV-I
Carcinoma hepatocelular	HBV
Paraparesia espástica tropical	HTLV-I
Sarna	*Sarcoptes scabiei*
Piojo púbico	*Phthirus pubis*

Nota: HSV, virus del herpes simple; LGV, linfogranuloma venéreo; DGI, infección gonocócica diseminada (*disseminated gonococcal infection*); HPV, virus del papiloma humano; CMV, citomegalovirus; EBV, virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*); HBV, virus de la hepatitis B (*hepatitis B virus*); HTLV, virus linfotrópico de las células T humanas (*human T-cell lymphotropic virus*); HHV-8, herpesvirus humano tipo 8 (*human herpesvirus type 8*).

La conducta diagnóstico-terapéutica ante las enfermedades de transmisión sexual comienza evaluando el riesgo y más tarde se procede a la evaluación clínica, los estudios de diagnóstico o detección, el tratamiento y la prevención. De hecho, la atención habitual de cualquier paciente comienza evaluando el riesgo (es decir, el riesgo de que padezca una cardiopatía, cáncer). Es importante valorar el riesgo de las enfermedades de transmisión sexual/VIH para la atención primaria, los cuidados de urgencia y la atención de emergencia, así como para las clínicas de especialidades que atienden a adolescentes y ofrecen cuidados prenatales y planificación familiar. Tanto en las asistencia primaria de las STD/VIH, como en la asistencia urgente y en las clínicas especializadas de asistencia a adolescentes o en los servicios prenatales o de planificación familiar, debe hacerse una valoración global del riesgo de STD/VIH que sirva como guía para la interpretación de los síntomas sugestivos de STD, las decisiones sobre los estudios de detección selectiva o sobre tratamientos profilácticos/preventivos, el asesoramiento y las intervenciones

destinadas a reducir el riesgo (p. ej., vacunación contra la hepatitis B) y notificación a las parejas de los pacientes con infecciones conocidas. Un primer paso sencillo en la valoración del riesgo de STD/VIH es la consideración de los datos demográficos básicos (es decir, sexo, edad, estado civil, lugar de residencia). Por ejemplo, las normas nacionales de Estados Unidos recomiendan la detección sistemática de las infecciones por *C. trachomatis* en todas las mujeres ≤25 años sexualmente activas. El cuadro 115-3 recoge un conjunto de 10 preguntas relacionadas con la valoración del riesgo de STD/VIH que los médicos pueden plantear verbalmente o que los sistemas de asistencia sanitaria pueden adaptar (con respuestas sí/no) a un cuestionario sistemático que sea cumplimentado por el propio paciente en la consulta. La declaración inicial de intenciones da permiso para tratar los temas tabú.

Cuadro 115-3. Valoración del riesgo de STD/VIH con diez preguntas

Declaración de intenciones:	
Con el fin de proporcionarle la mejor asistencia actual y para conocer el riesgo que corre de sufrir determinadas infecciones, nos vemos obligados a preguntarle por su comportamiento sexual	
Preguntas iniciales:	
1) ¿Tiene usted alguna razón para creer que padece una STD? Si es así, ¿qué razón?	
2) Para todos los adolescentes menores de 18 años: ¿Has comenzado a tener ya algún tipo de relación sexual?	
Historia de STD:	
3) ¿Ha tenido usted alguna vez enfermedades de transmisión sexual o infecciones genitales de algún tipo? Si es así, ¿cuáles?	
Preferencias sexuales:	
4) ¿Ha tenido relaciones sexuales con varones, con mujeres, con ambos?	
Uso de drogas por vía intravenosa:	
5) ¿Se ha inyectado ("chutado") alguna vez drogas? (Si es así, ¿ha compartido usted alguna vez las agujas o el equipo de inyección?)	
6) ¿Ha tenido contactos sexuales con un varón homo o bisexual o con alguien que se haya inyectado drogas?	
Características de la(s) pareja(s):	
7) ¿Ha tenido su pareja sexual infecciones de transmisión sexual? Si es así, ¿cuáles?	
Lista de síntomas de STD:	
8) ¿Ha tenido recientemente alguno de estos síntomas?	
Varones	**Mujeres**
a) Secreción de pus (goteo) por el pene	a) Secreción vaginal anormal (aumento de la cantidad, olor anormal, color amarillo anormal)
b) Úlceras o erupciones genitales	b) Úlceras, erupciones o prurito genital

Prácticas sexuales en los dos meses anteriores (para pacientes que hayan respondido sí a cualquiera de las preguntas anteriores y con el fin de guiar la exploración y los estudios complementarios):
9) Ahora me gustaría preguntarle qué parte de su cuerpo ha estado expuesta a una STD (p. ej., pene, boca, vagina, ano)
Pregunta sobre el interés en las pruebas de detección sistemática de las STD (para pacientes que hayan respondido no a todas las preguntas anteriores):
10) ¿Quiere usted que se le hagan pruebas del VIH o de cualquier otra STD ahora? (si la respuesta es sí, el médico puede indagar acerca del tipo de STD y por qué)

Fuente: Adaptado de JR Curtis y KK Holmes, en KK Holmes et al (eds): *Sexually Transmitted Diseases*, 3a ed., New York, McGraw-Hill, 1999.

La valoración del riesgo prosigue con una evaluación clínica (obtención de información sobre los signos y los síntomas actuales de STD). Los estudios complementarios confirmatorios (para las personas con signos y síntomas) o las pruebas de detección sistemática (para las personas sin signos ni síntomas) pueden consistir en estudio microscópico, cultivo, análisis de detección de antígenos, sondas genéticas o pruebas de amplificación o serología. El tratamiento inicial del síndrome debe abarcar las causas más probables. En determinados casos, los resultados de las pruebas rápidas reducen el espectro de este tratamiento inicial (p. ej., un frotis fresco de la secreción vaginal de las mujeres que la presentan, una tinción de Gram de la secreción uretral en los varones que la tengan, un análisis rápido de reagina en plasma para los pacientes con úlceras genitales). Una vez iniciado, el tratamiento de las STD prosigue con las "4C" de la prevención y el control: rastreo de los **c**ontactos (véase "Prevención y lucha contra las STD", más adelante en el presente capítulo), garantía de **c**umplimiento terapéutico, asesoramientos (***c**ounseling*) la reducción del riesgo y promoción y provisión de **c**ondones.

Uretritis en el varón

En Estados Unidos, la frecuencia de la gonorrea declarada en varones descendió a 126 casos por 100 000 habitantes durante el decenio de 1990; de ahí en adelante las cifras se emparejaron hasta 2002. La frecuencia de infecciones declaradas por *C. trachomatis* en varones se ha incrementado en forma constante (gracias a que cada vez se utilizan más las pruebas), alcanzando hasta 130 casos por 100 000 habitantes en 2002. Hasta hace poco, *C. trachomatis* causaba alrededor de 30 a 40% de los casos de uretritis no gonocócica (*nongonococcal urethritis*, NGU); sin embargo, quizá la proporción de casos producidos por este microorganismo ha descendido en algunas poblaciones sometidas a un programa eficaz de control para clamidia. El virus de herpes simple y *Trichomonas vaginalis* originan una pequeña proporción de los casos de uretritis no gonocócica en Estados Unidos. En varios estudios recientes se ha encontrado constantemente a *Mycoplasma genitalium* como causa probable de muchas uretritis con clamidia negativa, mientras que *Ureaplasma urealyticum* produce menos casos que antiguamente. Por otro lado, las bacterias coliformes pueden causar uretritis en los varones que ejercen el coito anal. Hoy en día existen pruebas específicas únicamente para *Neisseria gonorrhoeae* y *C. trachomatis* en el diagnóstico inicial de la uretritis en el

varón. A continuación se resumen los pasos a seguir ante el paciente con sospecha de uretritis:

1. *Establecer la presencia de uretritis.* En caso de que al exprimir la uretra de atrás hacia adelante no se obtenga una secreción purulenta o mucopurulenta, incluso cuando el paciente no ha orinado durante varias horas o, de preferencia, durante toda la noche, se toma una muestra del tercio anterior de la uretra o de la secreción introduciendo un hisopo pequeño unos 2 o 3 cm en la uretra para frotis que se somete a tinción de Gram, que por lo general revela ≥5 neutrófilos/1 000 por campo en las zonas que contienen células; en caso de infección gonocócica, el frotis mostrará también diplococos intracelulares gramnegativos. Otro método es examinar el sedimento centrifugado de los primeros 20 a 30 ml de orina en busca de células inflamatorias, ya sea a través de un microscopio, que revela ≥10 leucocitos por campo de alto poder o por medio de la prueba de esterasa leucocitaria. Muchos pacientes con síntomas pero sin datos objetivos de uretritis padecen de problema funcional y no orgánico y, por tanto, no mejoran con los antimicrobianos.

2. *Valoración de las complicaciones o diagnósticos alternativos.* Una breve anamnesis y una exploración permitirán excluir la epididimitis y las complicaciones sistémicas, como una infección gonocócica diseminada (*disseminated gonococcal infection*, DGI) o un síndrome de Reiter. Aunque el tacto rectal para explorar la próstata rara vez resulta útil cuando se valora a un varón joven, sexualmente activo con uretritis, la exploración debe hacerse en los pacientes con disuria y sin signos de uretritis y en los varones sexualmente activos con uretritis, completando el estudio con un análisis de orina y un urocultivo, para excluir una prostatitis o una cistitis bacterianas.

3. *Valoración de las infecciones gonocócicas y por clamidias.* La ausencia de los típicos diplococos gramnegativos en una extensión del exudado uretral teñida con Gram y en la que se encuentren células inflamatorias justifica un diagnóstico inicial de NGU y la búsqueda de *C. trachomatis* en la muestra de uretra. El cultivo o las pruebas de detección del DNA de *N. gonorrhoeae* pueden ser positivos aunque la tinción con Gram resulte negativa; se han descrito algunas cepas de *N. gonorrhoeae* que dan resultados negativos en las tinciones de Gram del exudado hasta en 30% de los casos de uretritis. Los resultados de las pruebas de infección gonocócica o por clamidias establecen el pronóstico del paciente (siendo mayor el riesgo de recidiva de la NGU cuando no se detectan ni gonococos ni clamidias) y pueden servir como base para las recomendaciones terapéuticas y para el tratamiento de la(s) pareja(s) sexual(es).

4. *Tratamiento de la uretritis.*

En el cuadro 115-4 se resumen los pasos a seguir en el varón con vida sexual activa, secreción uretral y/o disuria.

Cuadro 115-4. Tratamiento de la secreción uretral masculina

Casos habituales	**Valoración inicial habitual**
Chlamydia trachomatis	Demostración de secreción uretral o de piuria
Neisseria gonorrhoeae	Exclusión de complicaciones locales o generales
Ureaplasma urealyticum	Tinción de Gram del exudado uretral para confirmar la uretritis y detectar diplococos gramnegativos
Trichomonas vaginalis	Pruebas para *N. gonorrhoeae, C. trachomatis*
Virus del herpes simple	
Mycoplasma genitalium	

Tratamiento INICIAL DE LOS PACIENTES Y SUS PAREJAS		
Tratamiento de la gonorrea (salvo que haya sido descartada):	*más*	**Tratamiento de la infección por clamidias:**
Cefpodoxima, 400 mg oral, *o*		Azitromicina, 1 g oral,
Ceftriaxona, 125 mg IM, *o*		*o*
Fluoroquinolona (p. ej., ciprofloxacina, 500 mg oral)		Doxiciclina, 100 mg 2 veces al día durante 7 días

Tratamiento DE LAS RECIDIVAS
Confirmar los signos objetivos de uretritis. Si el paciente sufrió una segunda exposición a una pareja nueva o no tratada, repetir el tratamiento del paciente y la pareja.
Si el paciente no ha estado expuesto de nuevo, considerar la posibilidad de infección por *T. vaginalis*[a] o *Ureaplasma* resistentes a la doxiciclina y valorar un tratamiento con metronidazol o azitromicina.

[a] En los varones, el diagnóstico de infección por *T. vaginalis* requiere el cultivo (o la prueba de amplificación de ácido nucleico, cuando se cuenta con ella) del sedimento urinario de la primera orina de la mañana o de una muestra uretral tomada con torunda antes de la micción.

Tratamiento

En la práctica, si la tinción de Gram no revela gonococos en caso de uretritis, se administra un esquema para uretritis no gonocócica como azitromicina (una sola dosis de 1.0 g por vía oral) o doxiciclina (100 mg por vía oral cada 12 h durante siete días). Por lo contrario, si se identifican gonococos en la tinción de Gram o si no se realizan pruebas diagnósticas para excluir en forma definitiva la posibilidad de gonorrea, el tratamiento deberá incluir alguna pauta posológica en una sola dosis contra gonorrea (cap. 128) combinada con azitromicina o doxiciclina contra *C. trachomatis*. También es importante buscar gonorrea o infección por clamidia en las parejas sexuales de los pacientes, quienes recibirán el mismo esquema terapéutico del caso índice masculino. Cuando la uretritis persiste o recurre después del tratamiento se repite la pauta posológica inicial en caso de incumplimiento terapéutico o si el paciente tuvo contacto de nuevo con la pareja que no recibió tratamiento. En los demás casos, se cultivan una muestra del interior de la uretra obtenida con un hisopo y la primera orina de la mañana en busca de *T. vaginalis.* Si se

confirma que el paciente cumplió con el tratamiento inicial y se excluye la posibilidad de que haya tenido contacto también en este caso con la pareja que no recibió tratamiento, se recomienda administrar metronidazol (2 g por vía oral en una sola dosis) combinado con eritromicina (500 mg por vía oral cada 6 h durante siete días).

Epididimitis

La epididimitis aguda, que casi siempre es unilateral, ha de diferenciarse de la torsión testicular, los tumores y los traumatismos. La torsión, una urgencia quirúrgica, suele producirse durante el segundo o tercer decenio de la vida y produce un dolor de aparición aguda, con ascenso del testículo en el saco escrotal, rotación del epidídimo desde una posición luego de otra anterior y ausencia de flujo sanguíneo en el estudio con sistema Doppler o en la gammagrafía con tecnecio-99m (^{99m}Tc). La persistencia de los síntomas después de un ciclo de tratamiento para la epididimitis debe hacer sospechar la posibilidad de un tumor testicular. La epididimitis aguda de los varones sexualmente activos menores de 35 años, se debe, en la mayor parte de los casos, a *C. trachomatis* y, con menos frecuencia, a *N. gonorrhoeae* y suele asociarse a uretritis franca o subclínica. La epididimitis aguda de los varones de edad avanzada o la que se produce tras una manipulación instrumental de la vía urinaria suelen obedecer a patógenos urinarios. De igual forma, los agentes causales de las epididimitis de los varones que han practicado coitos anales con penetración suelen ser las enterobacterias. Estos varones no suelen tener uretritis, pero sí bacteriuria.

Tratamiento

La ceftriaxona (una sola dosis IM de 250 mg) seguida de doxiciclina (100 mg por vía oral cada 12 h durante 10 días) resulta eficaz para la epididimitis causada por *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis*. Asimismo, la ofloxacina (300 mg por vía oral cada 12 h durante 10 días) o la levofloxacina (500 mg por vía oral diariamente por 10 días) también son eficaces para el tratamiento de la epididimitis sintomática gracias a su acción contra enterobacterias, *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*; sin embargo, la resistencia reciente del gonococo a las fluoroquinolonas ha limitado el uso de estos fármacos en algunas regiones.

Uretritis y síndrome uretral de la mujer

C. trachomatis, N. gonorrhoeae y, en ocasiones, el HSV producen una uretritis sintomática denominada síndrome uretral de la mujer y caracterizada por disuria "interna" (por lo general sin sensación de tenesmo ni polaquiuria) y piuria, sin que en la orina se encuentren *Escherichia coli* u otros patógenos en cantidades $\geq 10^2$/ml. Por lo contrario, la disuria vinculada al herpes vulvar o a la vulvovaginitis por *Candida* (y quizá a la tricomonosis) suele describirse como "externa", y se debe al contacto doloroso de la orina con los labios de la vulva o el introito inflamados o ulcerados. Un comienzo agudo, con tenesmo vesical y polaquiuria, hematuria o dolorimiento vesical suprapúbico obligan a pensar en una cistitis bacteriana. En las mujeres con síntomas de cistitis bacteriana aguda, el dolor espontáneo y a la palpación del ángulo costovertebral y la fiebre indican una pielonefritis aguda. → ***El tratamiento de la infección bacteriana de la vía urinaria (*urinary**

tract infection*, UTI) se estudia en el capítulo 269.*

Los signos de vulvovaginitis, acompañados de síntomas de disuria externa, indican una infección vulvar (p. ej., por el HSV o por *Candida albicans*). Las UTI bacterianas de las mujeres con disuria pero sin signos de vulvovaginitis, deben diferenciarse del síndrome uretral y para ello hay que recurrir a la valoración del riesgo, a la evaluación de los patrones de signos y síntomas y a los estudios microbiológicos específicos. Una edad joven, la existencia de más de una pareja sexual actual o una nueva pareja en el último mes, o la coexistencia de cervicitis mucopurulenta (véase más adelante en el presente capítulo) indican que la causa del síndrome uretral es una STD. El dato de un solo patógeno urinario como *E. coli* o *Staphylococcus saprophyticus* en una concentración $\geq 10^2$/ml en una muestra correctamente recogida de la parte media de la micción de una mujer con disuria y piuria sugiere una probable UTI, mientras que la piuria con $<10^2$ uropatógenos convencionales por mililitro de orina (piuria "estéril") indica un síndrome uretral agudo por *C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae*. Es importante buscar gonorrea e infección por clamidia utilizando pruebas específicas (p. ej., amplificación de ácidos nucleicos en los primeros 10 ml de orina). En las mujeres disúricas con piuria estéril por *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis*, el tratamiento acertado alivia la disuria.

Infecciones vulvovaginales

Secreción vaginal anormal

Cuando se les pregunta directamente durante un chequeo sanitario habitual, muchas mujeres reconocen tener síntomas inespecíficos de secreción vaginal sin relación con signos objetivos de inflamación ni de infección real. Sin embargo, la notificación espontánea de secreción vaginal anormal hace pensar en vaginosis bacteriana o en tricomonosis. En concreto, uno o los dos cuadros antes mencionados se vinculan con una secreción anormalmente abundante con un olor anormal y un color amarillo infrecuente. La infección cervicouterina por *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis* no parece dar lugar a mayor cantidad ni a coloración anormal de la secreción, pero la cervicitis, igual que la tricomonosis, puede hacer que aumente el número de neutrófilos en el líquido vaginal, al que prestan un color amarillo. Los cuadros vulvares, como el herpes genital o la candidosis vulvovaginal, causan prurito, sensación de quemazón, irritación o lesiones de la vulva y disuria externa (cuando la orina pasa por la vulva inflamada) o una dispareunia vulvar.

Algunas infecciones vulvovaginales pueden tener secuelas graves. La tricomonosis, la vaginosis bacteriana y la candidosis vulvovaginal se vinculan con un riesgo mayor de transmisión del VIH. La tricomonosis vaginal y la vaginosis bacteriana al principio del embarazo son factores que predicen de manera independiente el parto prematuro. La vaginosis bacteriana puede asimismo abrir la puerta a la infección del endometrio y las trompas por bacterias anaerobias. La vaginitis puede ser una manifestación inicial e importante del síndrome del choque tóxico, y la candidosis vulvovaginal crónica o recidivante afecta con mayor frecuencia a mujeres con enfermedades sistémicas como la diabetes mellitus o la inmunodepresión relacionada con el VIH (aunque en la actualidad en Estados Unidos sólo una proporción muy pequeña de mujeres con candidosis vulvovaginal recidivante

padecen una enfermedad grave predisponente).

Por tanto, los signos y los síntomas vulvovaginales justifican un estudio cuidadoso, con exploración ginecológica incluida, la realización de pruebas diagnósticas rápidas y sencillas y un tratamiento específico correcto según la localización anatómica y el tipo de infección. Por desgracia, una encuesta reciente realizada en Estados Unidos indicó que los médicos rara vez solicitan los estudios apropiados para establecer la causa de estos síntomas. Además, al comparar el tratamiento de las molestias vulvovaginales por vía telefónica y en el consultorio se encontró que el primer método es poco eficaz; además, al comparar las evaluaciones realizadas por enfermeras-parteras y por médicos se encontró que la evaluación clínica realizada por estos últimos se correlaciona muy poco con la evaluación de las enfermeras y con las pruebas diagnósticas. En el cuadro 115-5 se resumen el diagnóstico y tratamiento de las tres infecciones vaginales más comunes.

Cuadro 115-5. Características diagnósticas y tratamiento de la infección vaginal

Característica	Exploración vaginal normal	Candidosis vulvovaginal	Vaginitis por tricomonas	Vaginosis bacteriana
Causa	Ausencia de infección: predominio de lactobacilos	*Candida albicans*	*Trichomonas vaginalis*	Vinculada a *Gardnerella vaginalis*, diversas bacterias anaerobias y micoplasmas
Síntomas frecuentes	Ninguno	Prurito vulvar, irritación o ambos	Profusa leucorrea purulenta; prurito vulvar	Leucorrea maloliente, ligeramente aumentada
Secreción:				
Cantidad	Variable, por lo general escasa	Escasa	Profusa	Moderada
Color[a]	Clara o blanca	Blanca	Blanca o amarilla	Blanca o gris
Consistencia	No homogénea, floculada	Grumosa; placas adherentes	Homogénea	Viscosidad baja y homogénea; cubre de manera uniforme las paredes vaginales

Inflamación del epitelio vulvar o vaginal	Ninguna	Eritema del epitelio vaginal y el introito; frecuente dermatitis vulvar	Eritema del epitelio vaginal y vulvar; colpitis macular	Ninguna
pH del líquido vaginal[b]	Por lo general 4.5 o inferior	Por lo general 4.5 o inferior	Por lo general 5.0 o superior	Por lo general más de 4.5
Olor a aminas ("pescado"), con KOH a 10%	No	No	Puede existir	Sí
Estudio microscópico[c]	Células epiteliales normales; predominio de lactobacilos	Leucocitos, células epiteliales; micelios o seudomicelios hasta en 80% de las personas con cultivos positivos para *C.albicans* y síntomas típicos	Leucocitos; tricomonas móviles en 80 a 90% de las pacientes sintomáticas, menos frecuentes si no hay síntomas	Célula guía; pocos leucocitos; ningún lactobacilo o sólo algunos superados por una profusa flora mixta, en la que casi siempre hay *G. vaginalis* más especies de anaerobios visibles en la tinción de Gram
Tratamiento habitual	Ninguno	Crema, comprimidos o supositorios de azol, por ejemplo, miconazol, 100 mg en óvulo vaginal, o clotrimazol, 100 mg en comprimidos vaginales, una vez al día durante siete días	Metronidazol, 2 g por vía oral (dosis única)	Metronidazol, 500 mg por vía oral, 2 veces al día durante 7 días
		Fluconazol, 150 mg por vía oral (una sola dosis)	Metronidazol, 500 mg por vía oral, 2 veces al día durante 7 días	Clindamicina, crema a 2%, un aplicador completo por vía vaginal durante 7 días
				Metronidazol, gel a 0.75%, un aplicador completo por vía vaginal 2 veces al día durante 5 días

				Metronidazol, 2 g por vía oral (dosis única)[d]
Tratamiento habitual de la pareja sexual	Ninguno	Ninguno; tratamiento tópico si se detecta dermatitis por candida del pene	Exploración para STD; tratamiento con metronidazol, 2 g por vía oral (dosis única)	Exploración para STD; no tratamiento si es normal

[a] La mejor forma de establecer el color de la secreción es examinándola contra el fondo blanco de la torunda.

[b] Si hay sangre, la medición del pH no será válida.

[c] Para detectar hongos, la secreción vaginal se digiere con KOH a 10% antes de estudiarla al microscopio; para examinar las demás características, la secreción se mezcla con suero salino fisiológico (1:1). La tinción de Gram también es excelente para detectar levaduras y seudomicelios y para distinguir entre la flora normal y la flora mixta de la vaginosis bacteriana, pero es menos sensible que el preparado con suero salino para la detección de *T. vaginalis*.

[d] El tratamiento con una dosis única es menos eficaz que la administración de metronidazol durante siete días.

La inspección de la vulva y el perineo puede revelar ulceraciones genitales (su causa más frecuente es la infección por el HSV, aunque a veces pueden ser chancros blandos) o fisuras (secundarias a la candidosis vulvovaginal) sensibles al tacto o una secreción visible en el in-troito antes de introducir el espéculo (lo que indica una vaginosis bacteriana o una tricomonosis). La exploración con espéculo permite discernir si la secreción tiene un aspecto realmente anormal y si emana del orificio cervical (mucoide y, si es anormal, amarilla) o procede de la propia vagina (no mucoide, ya que el epitelio vaginal no produce moco). Los síntomas y los signos de la secreción vaginal anormal deben inducir al médico a estudiar el pH de la secreción; su olor, cuando se mezcla con KOH a 10%; y sus características microscópicas, cuando se mezcla con suero salino y KOH a 10%. Otras pruebas analíticas objetivas útiles para establecer la causa de la secreción vaginal anormal son la tinción de Gram, para detectar alteraciones de la flora vaginal; las nuevas tarjetas y los análisis con tiras reactivas para la vaginosis bacteriana, que se describirán más adelante; y un nuevo estudio con sonda de DNA (prueba de Affirm) propuesto para detectar *T. vaginalis* y *C. albicans*, así como el aumento de las concentraciones de *Gardnerella vaginalis* vinculados a la vaginosis bacteriana.

Tratamiento

Las pautas de tratamiento de la secreción vaginal son muy variables. En los países en vías de desarrollo, donde las consultas o las farmacias suelen dispensar tratamientos guiados sólo por los síntomas, sin exploración ni pruebas complementarias, el tratamiento oral con metronidazol, bien en una sola dosis de 2 g o bien en un ciclo de siete días, proporciona una cobertura razonable frente a la tricomonosis y a la vaginosis bacteriana, causas habituales de los síntomas de secreción vaginal; la administración de metronidazol a las parejas sexuales debería evitar la reinfección de la

mujer con tricomonas, aunque no sucede lo mismo en el caso de la vaginosis bacteriana. Las normas promulgadas durante el decenio de 1990 por la Organización Mundial de la Salud recomendaban el tratamiento de la infección cervicouterina y de la candidosis vulvovaginal de las mujeres con síntomas de secreción vaginal anormal; retrospectivamente, se comprobó que estas normas eran incorrectas, ya que estos cuadros rara vez producen dichos síntomas.

En los países industrializados, los médicos que tratan los signos y los síntomas de la secreción vaginal anormal deben diferenciar por lo menos entre la vaginosis bacteriana y la tricomonosis, ya que el tratamiento óptimo de las pacientes y de sus compañeros es distinto en ambos casos, como se describirá brevemente a continuación.

Tricomonosis vaginal

(véase también cap. 199) Es característico que la tricomonosis sintomática produzca una secreción vaginal homogénea, purulenta, amarilla y profusa acompañada de irritación vulvar, a menudo con inflamación visible del epitelio vaginal y vulvar y lesiones petequiales en el cuello del útero (el llamado cuello uterino en frambuesa, que por lo general sólo puede verse mediante colposcopia). El pH vaginal suele elevarse a ≥5.0. En las mujeres con síntomas y signos típicos de tricomonosis, el estudio microscópico de la secreción vaginal mezclada con suero salino muestra tricomonas móviles en por lo menos 80% de los casos en los que el cultivo es positivo. Sin embargo, en ausencia de síntomas y signos, suele ser necesario el cultivo para detectar el microorganismo. La reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) para *T. vaginalis* tiene mejores resultados que el cultivo; en la actualidad la PCR en orina demuestra que la frecuencia de este microorganismo en varones provenientes de varias clínicas de enfermedades de transmisión sexual en Estados Unidos es sumamente alta. El tratamiento de los pacientes tanto asintomáticos como sintomáticos reduce el índice de transmisión y previene la aparición ulterior de síntomas.

Tratamiento

Sólo los nitroimidazoles curan siempre la tricomonosis. Las vidas medias del tinidazol y del ornidazol son más largas que la del metronidazol, pero sus resultados no son mejores que los obtenidos con una sola dosis oral de 2 g de este último, que es mucho menos costoso. El tratamiento de los compañeros sexuales masculinos, a menudo facilitado por la dispensación del metronidazol a la mujer para que se lo dé a su(s) pareja(s), con la advertencia de evitar la ingestión simultánea de alcohol, reduce tanto el riesgo de reinfección como el depósito de la infección. La administración de un gel de metronidazol a 0.75% por vía intravaginal, aunque eficaz en la vaginosis bacteriana, no es fiable en la tricomonosis. Durante el primer trimestre del embarazo no se recomienda la administración de metronidazol por vía general, pero a partir de ese momento se considera seguro. En un gran estudio aleatorio, el tratamiento de la tricomonosis con metronidazol durante el embarazo no redujo la frecuencia de morbilidad perinatal.

Vaginosis bacteriana

Este síndrome (al que previamente se llamó *vaginitis inespecífica, vaginitis por* Haemophilus,

vaginitis anaerobia o *secreción vaginal vinculada a* Gardnerella) se caracteriza por los síntomas de mal olor vaginal y un aumento ligero o moderado de la leucorrea, que posee un aspecto homogéneo con escasa viscosidad y que cubre de manera uniforme toda la mucosa vaginal. Una observación interesante es que la adquisición de virus de papiloma humano genital en mujeres jóvenes aumenta el riesgo subsecuente de desarrollar vaginosis bacteriana. Otros factores de riesgo son las parejas sexuales múltiples y el coito reciente con una pareja nueva, pero el tratamiento de la pareja masculina con metronidazol no ha reducido las recurrencias entre las mujeres enfermas.

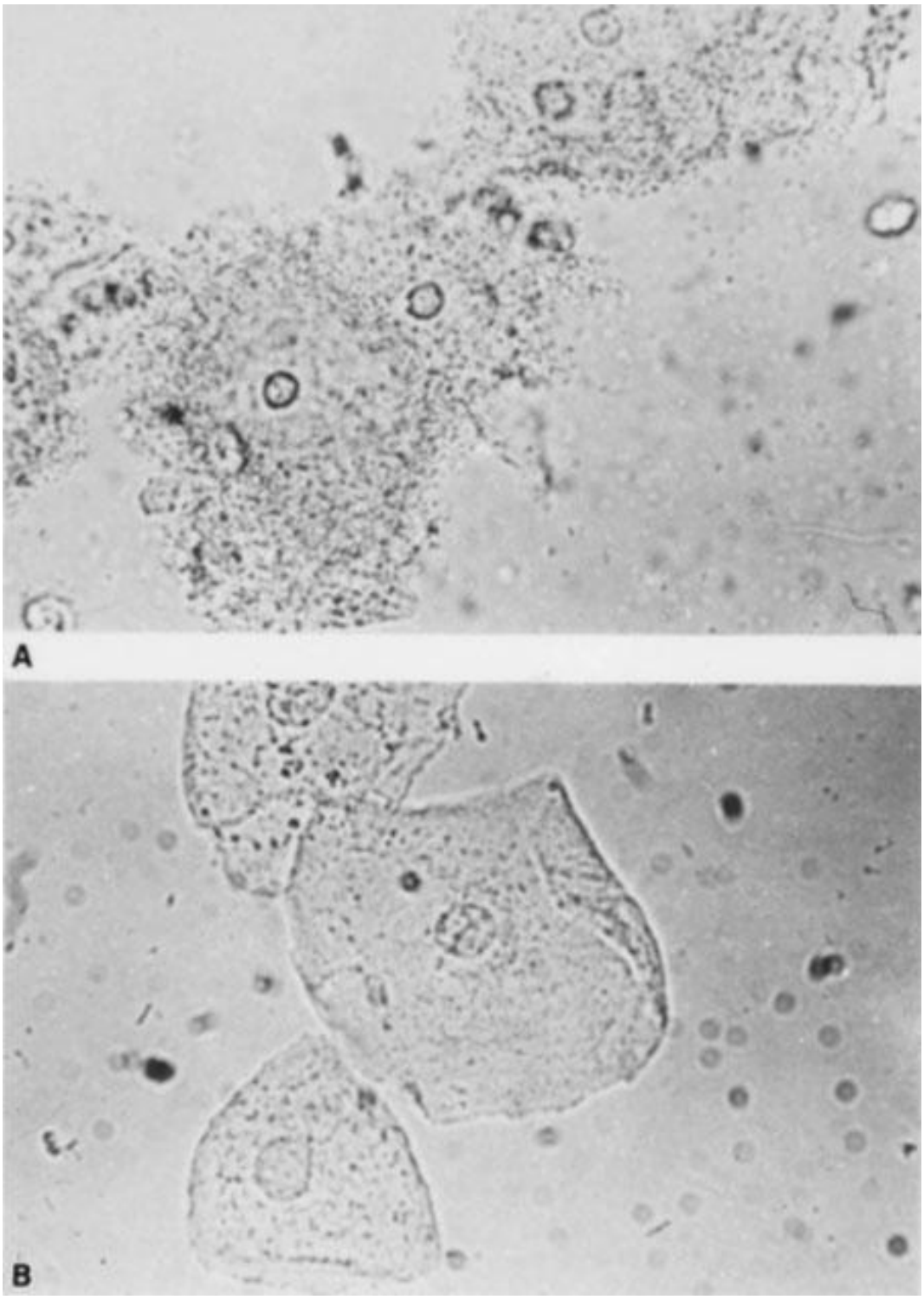
El líquido vaginal de las mujeres con vaginosis bacteriana se caracteriza por una prevalencia y concentración notablemente aumentadas de *G. vaginalis, Mycoplasma hominis* y varias bacterias anaerobias (p. ej., especies de *Mobiluncus*, especies de *Prevotella* [antes llamada *Bacteroides*] y algunas especies de *Peptostreptococcus*). Por lo contrario, no suele haber especies de *Lactobacillus* productoras de peróxido de hidrógeno, que constituyen la mayor parte de la flora vaginal y que quizá contribuyen a la protección frente a determinadas infecciones cervicales y vaginales. Las duchas vaginales, el uso de espermicidas intravaginales sin nonoxinol-9 y las parejas sexuales recientes pueden provocar la desaparición de estos lactobacilos productores de peróxido de hidrógeno en la flora vaginal.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16267321]

Por lo común, el diagnóstico clínico de la vaginosis bacteriana se establece mediante los criterios de Amsel, congruentes en tres de las siguientes alteraciones clínicas: 1) signos objetivos de mayor secreción blanca y homogénea, 2) secreción vaginal con pH >4.5, 3) desprendimiento de un claro olor a pescado (atribuible a aminas volátiles como la trimetilamina) inmediatamente después de mezclar la secreción vaginal con una solución de KOH a 10% y 4) demostración microscópica de "células guía o indicadoras" (células del epitelio vaginal cubiertas por microorganismos cocobacilares que les confieren un aspecto granuloso de límites imprecisos; fig. 115-1) en una preparación montada en fresco de la mezcla de la secreción vaginal con suero salino normal en proporción casi a 1:1. En la actualidad, una nueva tarjeta facilita la detección de un pH vaginal >4.5 y de trimetilamina en las secreciones vaginales, y una nueva tira reactiva permite demostrar la presencia de la aminopeptidasa de prolina, enzima vinculada a este síndrome.

FIGURA 115-1.





A. "Células guía" del epitelio vaginal. Obsérvense el aspecto granular debido a *G. vaginalis* adherido y los bordes celulares poco nítidos (400 x). *B.* Células epiteliales normales de la vagina. Los límites celulares son netos y no muestran granulación.

Tratamiento

La dosis habitual de metronidazol para el tratamiento de la vaginosis bacteriana es de 500 mg por vía oral cada 12 h durante siete días. Una sola dosis de 2 g de metronidazol, como se recomienda en la tricomonosis, tiene un índice de curación un poco menor en la vaginosis bacteriana. En Estados Unidos también se ha aprobado el tratamiento intravaginal con crema de clindamicina a 2% [una aplicador completo (5 g que contienen 100 mg de fosfato de clindamicina) diariamente durante siete noches] o con gel de metronidazol a 0.75% [un aplicador completo (5 g que contienen 37.5

mg de metronidazol) cada 12 h durante cinco días] y no origina reacciones adversas generalizadas. También están aprobados la clindamicina por vía oral (300 mg cada 12 h durante siete días) y los ovúlos de clindamicina (100 g intravaginales al acostarse durante tres días). Desafortunadamente, las recurrencias a largo plazo (es decir, varios meses después) son muy comunes con el tratamiento tanto oral como intravaginal. El tratamiento de las parejas masculinas con metronidazol no evita que la vaginosis bacteriana recurra.

No existen resultados de estudios con testigos apoyando el uso de preparados vaginales u orales de lactobacilos en el tratamiento o la prevención de la vaginosis bacteriana recurrente. En un estudio aleatorio, la inoculación intravaginal reiterada de especies de *Lactobacillus* productor de peróxido vaginal después del tratamiento de la vaginosis bacteriana con metronidazol no redujo la frecuencia de las recurrencias. En un metanálisis de 18 estudios se concluyó que la vaginosis bacteriana durante el embarazo aumenta en grado considerable el riesgo de parto pretérmino y aborto espontáneo. Si bien el tratamiento intravaginal de la vaginosis bacteriana durante el embarazo no ha reducido la morbilidad perinatal, la clindamicina por vía oral en este síndrome al principio del embarazo reduce en grado considerable el riesgo de abortos y partos pretérmino. El tratamiento de la vaginosis bacteriana con antimicrobianos por vía oral durante siete días, o más, al principio del embarazo quizá reduce el riesgo de parto pretérmino en las mujeres con este antecedente.

Prurito, quemazón o irritación vulvovaginal

La candidosis vulvovaginal produce prurito, sensación de quemazón o irritación vulvar, en general sin los síntomas de aumento de la leucorrea ni de mal olor. El herpes genital puede producir síntomas similares y a veces sus lesiones son difíciles de diferenciar de las fisuras causadas por la candidosis. Los signos de candidosis vulvovaginal consisten en eritema, edema, fisuras y sensibilidad en la vulva. A veces una secreción vaginal blanca y escasa adopta la forma de placas similares a las aftas blancas o parecidas al queso fresco que se encuentran adheridas localmente a la mucosa vaginal. *C. albicans* es la responsable de casi todos los casos de candidosis vulvovaginal sintomática y probablemente procede de cepas endógenas del hongo que han colonizado la vagina o el aparato digestivo. La candidosis vulvovaginal complicada se refiere a los casos que recurren cuatro o más veces por año; son muy graves; son producidos por *Candida* spp. *no albicans*; y ocurren en mujeres con diabetes sin control, debilidad excesiva, inmunodepresión o embarazo.

El diagnóstico de candidosis vulvovaginal suele implicar la demostración de seudohifas o de hifas en el estudio microscópico del líquido vaginal mezclado con suero salino o KOH a 10%, o teñido con colorante de Gram. El estudio microscópico es menos sensible que el cultivo, pero su correlación con los síntomas es mayor.

Tratamiento

Los síntomas y los signos de la candidosis vulvovaginal justifican su tratamiento, que suele consistir en la administración de cualquiera de los diversos antibióticos imidazólicos (p. ej., miconazol o clotrimazol) por vía vaginal durante tres a siete días. La venta sin receta de estos preparados ha

reducido el coste de la asistencia y ha facilitado el tratamiento a muchas mujeres con vulvovaginitis de repetición por levaduras. Sin embargo, la mayoría de las mujeres que compran estos específicos no tiene candidosis vulvovaginal, mientras que otras padecen infecciones vaginales que necesitan un tratamiento distinto. Por tanto, sólo deberían automedicarse las mujeres con los síntomas clásicos de prurito vulvar e historia de episodios previos de vulvovaginitis por levaduras diagnosticados por un médico experto. La administración de una sola dosis oral de fluconazol (150 mg) también resulta eficaz y muchas pacientes lo prefieren. El tratamiento de los casos complicados (véase antes en el presente capítulo) y de los que no responden al tratamiento intravaginal convencional o a una sola dosis de antimicrobiano por vía oral casi siempre necesitan un tratamiento prolongado o periódico por vía oral; esta situación se describe de manera extensa en los *Principios Terapéuticos de las Enfermedades de Transmisión Sexual del 2002* publicados por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC). No es necesario administrar tratamiento a las parejas sexuales en todos los casos.

Otras causas de secreción vaginal o de vaginitis

En la vaginitis ulcerosa vinculada al síndrome del choque tóxico estafilocócico es necesario identificar pronto a *Staphylococcus aureus* en el líquido vaginal mediante una tinción de Gram y un cultivo. En la vaginitis inflamatoria descamativa, las extensiones del líquido vaginal muestran neutrófilos, una descamación masiva del epitelio vaginal con mayor número de células parabasales y cocos grampositivos; este síndrome responde al tratamiento con crema de clindamicina al 2%. Otras causas de vaginitis y de síntomas vulvovaginales son la retención de cuerpos extraños (p. ej., tampones), los diafragmas, los espermicidas vaginales, los productos antisépticos o las duchas vaginales, la atrofia del epitelio vaginal de las mujeres después de la menopausia o en el período puerperal durante una lactancia prolongada, las reacciones alérgicas a los preservativos de látex, las aftas vaginales vinculadas a la infección por el VIH o al síndrome de Behçet y la vestibulitis (un síndrome mal conocido).

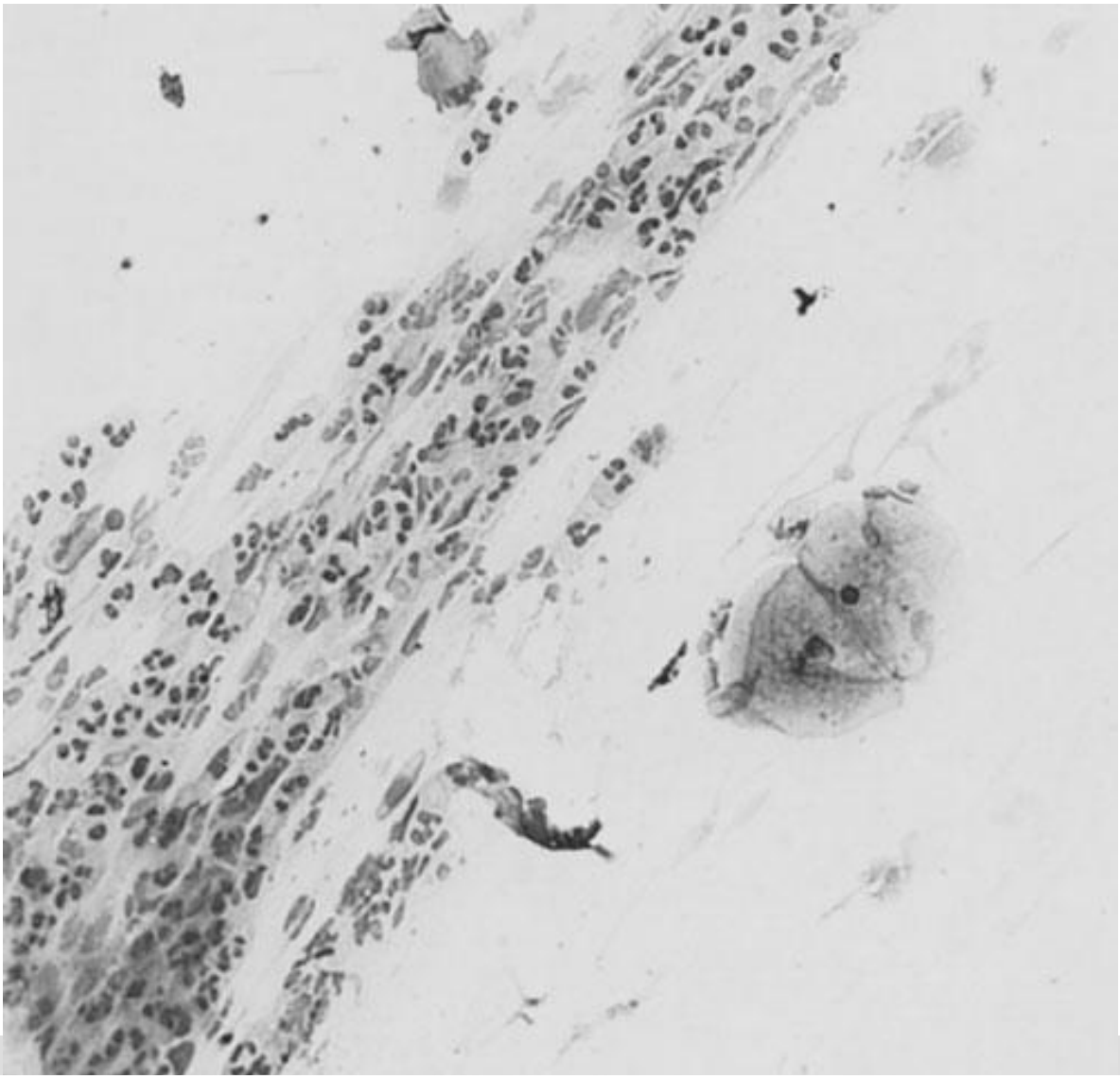
Cervicitis mucopurulenta

El término cervicitis mucopurulenta (*mucopurulent cervicitis*, MPC) se refiere a la inflamación del epitelio cilíndrico y subepitelio del endocérvix y del epitelio cilíndrico contiguo que yace descubierto en posición ectópica en el exocérvix. La cervicitis mucopurulenta en la mujer constituye la "pareja silenciosa" de la uretritis en el varón; su frecuencia es similar y suele ser causada por los mismos microorganismos (*N. gonorrhoeae, C. trachomatis* o, en un vínculo notable que se demostró en dos estudios clínicos recientes con casos y testigos, *M. genitalium*). Sin embargo, la cervicitis mucopurulenta es más difícil de reconocer. La cervicitis mucopurulenta es la manifestación más frecuente de estas infecciones bacterianas graves en la mujer, de manera que en ocasiones constituye un signo de infección de la parte superior del aparato reproductor, llamada también enfermedad inflamatoria pélvica ([*pelvic inflammatory disease*, PID], véase más adelante en el presente capítulo). En la embarazada, la cervicitis mucopurulenta puede provocar complicaciones obstétricas. Hoy en día, más de 50% de los casos de cervicitis mucopurulenta en Estados Unidos es

de tipo idiopático.

El diagnóstico de la MPC depende de la detección de una secreción mucopurulenta amarilla que mana por el orificio cervical o de un mayor número de polimorfonucleares (PMN) neutrófilos en las extensiones del moco endocervical teñidas con Gram o Papanicolaou. La MPC debida a *C. trachomatis* también puede producir una ectopia cervical edematosa (véase más adelante) y hemorragias endocervicales cuando se frota suavemente. A diferencia de las endocervicitis de las infecciones gonocócicas o por clamidias, la causada por el HSV provoca lesiones ulcerosas en el epitelio escamoso estratificado del exocérvix y en el epitelio cilíndrico. El moco cervical amarillo extraído con una torunda blanca del endocérvix indica la presencia de leucocitos polimorfonucleares. Con este moco debe prepararse una extensión fina en un portaobjetos, para teñirla con Gram. La presencia ≥20 polimorfonucleares por campo microscópico de 1 000 aumentos en las bandas de moco cervical no contaminadas por células epiteliales escamosas vaginales ni por bacterias vaginales indica una endocervicitis (fig. 115-2). La detección de diplococos gramnegativos intracelulares en un moco endocervical obtenido con cuidado es muy específica de gonorrea, aunque su sensibilidad sea ≤50%. Por tanto, para el estudio de la MPC también están indicadas las pruebas específicas y sensibles para *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*.

FIGURA 115-2.





Moco cervical teñido con colorante de Gram que muestra una banda de moco con muchos leucocitos polimorfonucleares. La imagen es característica de la cervicitis mucopurulenta. Destaca la ausencia de leucocitos en las zonas del preparado con células epiteliales vaginales adyacentes a las bandas de moco.

Tratamiento

Aunque los criterios antes expuestos de MPC ni son muy específicos ni en muchos casos permiten pronosticar con seguridad la infección gonocócica o por clamidias, las directrices actuales de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), de Estados Unidos recomiendan el tratamiento empírico de la MPC, a la espera de los resultados analíticos, de "las pacientes con sospecha de gonorrea o infección por clamidias, si a) la prevalencia de estas infecciones es alta en la población a la que pertenece la paciente y b) se prevén posibles dificultades para localizarla después del tratamiento". En estos casos, el tratamiento consiste en uno de los protocolos de dosis única eficaces contra la gonorrea y un tratamiento para la infección por clamidias, como refleja el cuadro 115-4 sobre el tratamiento de la uretritis. En los entornos en que la gonorrea sea mucho menos frecuente que la infección por clamidias, bastará con tratar al principio esta última a la espera de los resultados en busca de gonorrea. La causa y los posibles beneficios del tratamiento de la endocervicitis no vinculada a infecciones gonocócicas o por clamidias siguen siendo oscuros. Aunque todavía no se conoce de manera definitiva la sensibilidad de *M. genitalium* a los antimicrobianos, en caso de una infección posiblemente causada por este microorganismo resulta razonable utilizar azitromicina. Los compañeros sexuales de las mujeres con MPC deben ser examinados y recibir un tratamiento similar al elegido para la mujer, salvo que los resultados de las pruebas de infección gonocócica o por clamidias justifiquen, en cualquiera de ambos, un tratamiento distinto o la ausencia de tratamiento.

Ectopia cervicouterina

La ectopia cervicouterina a menudo llamada erróneamente "erosión cervical", se confunde con facilidad con una endocervicitis infecciosa. La ectopia consiste en la presencia de un epitelio cilíndrico monoestratificado que se extiende desde el endocérvix y se hace visible sobre el endocérvix. En la ectopia, el orificio cervical contiene un moco claro o ligeramente turbio pero no hay secreción mucopurulenta amarilla. La colposcopia revela un epitelio intacto. Este cuadro es normal en la adolescencia y al comienzo de la edad adulta, y retrocede gradualmente durante el segundo y tercer decenios de la vida, a medida que la metaplasia escamosa sustituye al epitelio cilíndrico ectópico. El uso de anticonceptivos orales favorece la persistencia o reaparición de la ectopia, mientras que, al parecer, el hábito de fumar apremia la metaplasia escamosa. No está justificada la cauterización para eliminar la ectopia. Ésta podría hacer al cuello más vulnerable a la infección por *N. gonorrhoeae, C. trachomatis* o el VIH.

Enfermedad inflamatoria pélvica

El término *enfermedad inflamatoria pélvica* por lo general se refiere a la infección que asciende

desde el cuello uterino o la vagina hasta el endometrio, las trompas (o ambos). Esta infección en ocasiones se extiende más allá del aparato reproductor hasta originar una peritonitis pélvica, peritonitis generalizada, perihepatitis o un absceso pélvico. En algunos casos raros, la infección se extiende hasta los órganos pélvicos proveniente de ciertos focos adyacentes de inflamación (p. ej., apendicitis, ileítis regional o diverticulitis), por efecto de la diseminación hematógena (p. ej., de tuberculosis) o como complicación rara de algunas enfermedades tropicales (p. ej., esquistosomosis). La infección intrauterina puede ser primaria (espontánea y casi siempre de transmisión sexual) o secundaria a una cirugía invasora intrauterina [p. ej., dilatación y legrado, interrupción del embarazo, inserción de un dispositivo intrauterino (*intrauterine device*, IUD) o histerosalpingografía] o a un parto.

Causa

Los microorganismos causales más comunes de la enfermedad inflamatoria pélvica son los que también constituyen la causa primaria de endocervicitis (*N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*) y aquéllos que se pueden considerar como componentes de una flora vaginal anormal. En general, la enfermedad inflamatoria pélvica suele acompañarse de gonorrea donde la frecuencia de esta infección es alta, es decir, en los países subdesarrollados y en las poblaciones que habitan en las zonas urbanas más abatidas de Estados Unidos. En varios estudios clínicos recientes con casos y testigos también se ha encontrado *M. genitalium* (identificado por medio de reacción en cadena de polimerasa en muestras de endometrio) ligado al diagnóstico histopatológico de endometritis.

Por otro lado, en Estados Unidos también se han identificado otros microorganismos anaerobios y facultativos (en especial especies de *Prevotella*, peptoestreptococos, *E. coli, Haemophilus influenzae* y estreptococo del grupo B) así como micoplasma genital en diversas proporciones (casi siempre de 25 a 33%) en muestras de líquido peritoneal obtenidas durante una laparoscopia o de las trompas de Falopio de mujeres con enfermedad inflamatoria pélvica. Los obstáculos para definir el microorganismo preciso en cada caso de enfermedad inflamatoria pélvica repercuten sobre los pasos a seguir en el tratamiento empírico de esta infección con antimicrobianos.

Epidemiología

En Estados Unidos, en el año 2002, las mujeres de 15 a 44 años de edad acudieron en alrededor de 200 000 consultas médicas de primera vez por enfermedad inflamatoria pélvica y cerca de 66 000 mujeres fueron hospitalizadas por enfermedad inflamatoria pélvica aguda. Algunos de los principales factores de riesgo para padecer enfermedad inflamatoria pélvica son la presencia de infección endocervical o vaginosis bacteriana, el antecedente de salpingitis o de duchas vaginales recientes y el uso de un dispositivo intrauterino (en particular entre las nulíparas, durante los primeros meses después de la inserción del IUD y en mujeres con parejas sexuales múltiples). Existen otros factores yatrógenos como dilatación y legrado o cesárea que también elevan el riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica, en especial en mujeres con infección endocervical por gonococo o clamidia o con vaginosis bacteriana. Por lo general, los síntomas de la enfermedad inflamatoria

pélvica causada por *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* comienzan durante el período menstrual o poco después; esto sugiere que la menstruación constituye un factor de riesgo en las mujeres con infección endocervical. Por medio de inoculación experimental de las trompas de Falopio en primates inferiores se ha demostrado que el contacto reiterado con *C. trachomatis* origina el mayor grado de inflamación y daño de los tejidos; por tanto, quizá la inmunopatología contribuye a la patogenia de la salpingitis por clamidia. Al parecer, las mujeres que utilizan anovulatorios orales tienen menos riesgo de sufrir enfermedad inflamatoria pélvica sintomática y la salpingoclasia reduce el riesgo de salpingitis al impedir la diseminación intraluminal de la infección hacia las trompas.

Cuadro clínico

Endometritis: síndrome clínico patológico

En un estudio sobre mujeres con sospecha clínica de enfermedad inflamatoria pélvica que se sometieron tanto a biopsia endometrial como a laparoscopia se encontró que la diferencia entre las pacientes con endometritis aislada y las mujeres con salpingitis adicional es que el dolor en los cuadrantes inferiores, los anexos, con la movilización cervical y el rebote abdominal es mucho menor en el primer grupo, al igual que la fiebre y la elevación de la proteína C reactiva. Además, en las mujeres con endometritis aislada se observó con mayor frecuencia gonorrea, infección por clamidia y otros factores de riesgo como duchas vaginales o uso de un IUD que en las mujeres que no padecían endometritis ni salpingitis. Por tanto, los factores de riesgo, el cuadro clínico, la prevalencia de infecciones cervicales y la elevación de la proteína C reactiva colocan a las mujeres con endometritis aislada en un lugar intermedio entre las pacientes sin endometritis ni salpingitis y las que padecen de salpingitis.

Salpingitis

Los síntomas de salpingitis no tuberculosa comienzan con una secreción vaginal amarillenta o fétida por efecto de la cervicitis mucopurulenta y/o la vaginosis bacteriana o evolucionan gradualmente hasta incluir dolor en la línea media del abdomen y hemorragia vaginal anormal por endometritis; más tarde surge dolor abdominal y pélvico bilateral a causa de la salpingitis que conlleva náusea, vómito e hipersensibilidad abdominal por la peritonitis.

El dolor abdominal de la salpingitis no tuberculosa suele describirse como un dolor sordo. Algunas mujeres no manifiestan dolor o bien éste es atípico, pero durante la exploración física o algún otro tipo de estudio como una laparoscopia por infertilidad se observan cambios de inflamación aguda. En casi 40% de las mujeres con enfermedad inflamatoria pélvica aparece hemorragia uterina anormal antes del dolor o durante el mismo, en 20% existen síntomas de uretritis (disuria) y las mujeres con infección por gonococo o clamidia manifiestan síntomas de proctitis (dolor anorrectal, tenesmo y secreción o hemorragia rectal).

La exploración con espejo vaginal revela datos de cervicitis mucopurulenta (secreción endocervical amarillenta, inducción fácil de sangrado endocervical) en la mayor parte de las mujeres con enfermedad inflamatoria pélvica gonocócica o por clamidia. La hipersensibilidad al mover el cuello

uterino es causada por la distensión de las estructuras que sostienen a los anexos en el lado hacia el que se empuja el cuello uterino. La exploración bimanual revela hipersensibilidad del fondo uterino por endometritis e hipersensibilidad anormal de los anexos por salpingitis, que suele ser bilateral. Casi 50% de las mujeres con salpingitis aguda presenta edema de los anexos a la palpación, pero la exploración física de los anexos en una paciente con hipersensibilidad no es confiable. Casi 33% de las pacientes con salpingitis aguda tiene una temperatura inicial mayor de 38°C. En 75% de las pacientes con salpingitis aguda la tasa de eritrosedimentación eritrocitaria (*erythrocyte sedimentation rate*, ESR) se encuentra acelerada y en 60% se observa leucocitosis periférica.

A diferencia de la salpingitis no tuberculosa, la tuberculosis genital suele aparecer en mujeres mayores, muchas de las cuales son posmenopáusicas. Los síntomas principales son hemorragia vaginal anormal, dolor (incluyendo dismenorrea) e infertilidad. Cerca de 25% de estas mujeres presenta una tumoración en los anexos. La biopsia endometrial revela granulomas tuberculosos y constituye una muestra ideal para el cultivo.

Perihepatitis y periapendicitis

Entre 3 y 10% de las mujeres con enfermedad inflamatoria pélvica aguda manifiesta dolor de tipo pleurítico en la parte superior del abdomen e hipersensibilidad (casi siempre circunscrita al cuadrante superior derecho). Los síntomas de perihepatitis aparecen al mismo tiempo o un poco después que los síntomas de enfermedad inflamatoria pélvica y a menudo ocultan a las molestias de los cuadrantes abdominales inferiores, suscitando un diagnóstico erróneo de colecistitis. Quizá en 5% de los casos de salpingitis aguda la laparoscopia revela inflamación perihepática que varía desde edema y eritema de la cápsula hepática hasta la presencia de un exudado con adherencias fibrinosas entre el peritoneo visceral y parietal. Cuando el tratamiento se retrasa y la laparoscopia se realiza en etapas más avanzadas, se observan adherencias densas similares a las cuerdas de un violín sobre el hígado; al aplicar tracción a las adherencias urge dolor por el esfuerzo o la posición en el cuadrante superior derecho. La perihepatitis, conocida también como *síndrome de Fitz-Hugh-Curtis*, se atribuyó durante muchos años a una salpingitis gonocócica, pero en la actualidad se sabe que muchos casos son causados por clamidia. En las pacientes con salpingitis por clamidia, la concentración sérica de anticuerpo microinmunofluorescente contra *C. trachomatis* es mucho más alta cuando existe perihepatitis.

Uno de los signos físicos es la hipersensibilidad en el cuadrante superior derecho, que casi siempre abarca a los anexos y conlleva cervicitis, incluso en las pacientes sin síntomas sugestivos de salpingitis. Los resultados de las pruebas de la función hepática y la ecografía del cuadrante superior derecho son casi siempre normales. La presencia de cervicitis mucopurulenta e hipersensibilidad pélvica en una mujer joven con dolor subagudo de tipo pleurítico en el cuadrante superior derecho del abdomen y una ecografía de vesícula biliar normal indica el diagnóstico de perihepatitis.

Se ha encontrado periapendicitis (serositis del apéndice sin daño de la mucosa intestinal) en casi 5% de las pacientes sometidas a una apendicectomía por sospecha de apendicitis, pero también puede ocurrir como complicación de una salpingitis gonocócica o por clamidia.

Entre las mujeres con salpingitis, la infección por VIH es cada vez más frecuente conforme aumenta la gravedad de la salpingitis y cuando se forma un absceso tuboovárico que requiere hospitalización y drenaje quirúrgico. Sin embargo, entre las mujeres con infección por VIH y salpingitis, la respuesta clínica a los antimicrobianos convencionales (combinados con drenaje del absceso tuboovárico, cuando existe) ha sido satisfactorio.

Diagnóstico

En las pacientes con un diagnóstico dudoso no se debe diferir el tratamiento apropiado de la enfermedad inflamatoria pélvica; es mejor excederse con el diagnóstico y el tratamiento. Por otro lado, también es indispensable distinguir entre salpingitis y otros trastornos pélvicos, en especial alguna urgencia quirúrgica como apendicitis o embarazo ectópico.

El único método para identificar de manera definitiva una salpingitis es la laparoscopia, pero no resulta práctico realizar este estudio de rutina para confirmar el diagnóstico. La mayoría de las pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica aguda presenta dolor en la parte inferior del abdomen de menos de tres semanas de duración, hipersensibilidad pélvica durante la exploración pélvica bimanual y signos de infección del tercio inferior del aparato genital (es decir, cervicitis mucopurulenta). Cerca de 60% de estas pacientes revela salpingitis en la laparoscopia y quizá entre 10 y 20% padece únicamente de endometritis. Entre las pacientes con estos datos, la temperatura rectal mayor de 38°C, la presencia de una tumoración en los anexos y una ESR mayor de 15 mm/h despiertan la posibilidad de salpingitis, que se ha encontrado en la laparoscopia de 68% de estas pacientes con uno de estos datos adicionales, 90% de las enfermas con dos y 96% de las pacientes con tres. No obstante, sólo 17% de las pacientes con salpingitis confirmada por medio de una laparoscopia revela estos tres datos adicionales.

En una mujer con dolor e hipersensibilidad pélvica y exceso de polimorfonucleares (30 por 1 000 x por campo microscópico en filamentos de moco cervical) el valor predictivo del diagnóstico clínico de enfermedad inflamatoria pélvica aguda aumenta, al igual que el inicio simultáneo con la menstruación, el antecedente de hemorragia menstrual anormal reciente, la presencia de un dispositivo intrauterino, el antecedente de salpingitis y el contacto sexual con un varón que padece de uretritis. El diagnóstico de apendicitis o de algún otro trastorno intestinal es más probable cuando desde el principio conlleva anorexia, náuseas o vómito; el dolor comenzó después del día 14 del ciclo menstrual; o el dolor es unilateral y se circunscribe a los cuadrantes inferiores derecho o izquierdo. Ante la sospecha de enfermedad inflamatoria pélvica se debe realizar un análisis sérico en busca de la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana; esta prueba es casi siempre positiva cuando existe un embarazo ectópico. De igual forma, la ecografía y la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) son útiles para identificar un absceso tuboovárico o pélvico. La resonancia magnética también puede mostrar un mayor diámetro tubario, líquido intratubario o

engrosamiento de la pared tubaria en caso de salpingitis.

La aplicación principal e incuestionable de la laparoscopia en las mujeres con dolor de la parte inferior del abdomen es la exclusión de otros problemas quirúrgicos. Algunos de los trastornos más comunes o graves que se pueden confundir con salpingitis (p. ej., apendicitis aguda, embarazo ectópico, hemorragia del cuerpo lúteo o tumor ovárico) son unilaterales. La presencia de dolor o de una tumoración pélvica unilateral, aunque no es incompatible con enfermedad inflamatoria pélvica, constituye una indicación poderosa para realizar una laparoscopia a menos que el cuadro clínico se incline hacia una laparotomía. Otras indicaciones comunes para realizar una laparoscopia son los signos clínicos atípicos, como ausencia de infección en la parte inferior del aparato genital, la ausencia de un período menstrual, una prueba de embarazo positiva o la falta de respuesta al tratamiento apropiado. La biopsia endometrial es relativamente sensible y específica para el diagnóstico de endometritis, que se correlaciona bastante bien con la presencia de salpingitis.

Las muestras de moco endocervical que se obtienen por medio de un hisopo se someten a tinción de Gram para buscar polimorfonucleares y diplococos gramnegativos; además se someten a una prueba de amplificación de ácidos nucleicos en busca de *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis*. El diagnóstico clínico de enfermedad inflamatoria pélvica que establece un ginecólogo experto se confirma por medio de una laparoscopia o biopsia endometrial en alrededor de 90% de las mujeres que además tienen un cultivo positivo para *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis*. Incluso en las mujeres sin síntomas sugestivos de enfermedad inflamatoria pélvica aguda que acudían a una clínica de enfermedades de transmisión sexual o clínica ginecológica de Pittsburgh, se encontró endometritis fuertemente vinculada a gonorrea endocervical, infección por clamidia o vaginosis bacteriana, detectándola en 26, 27 y 15% de las mujeres con estos trastornos, respectivamente.

Tratamiento

El tratamiento de la mujer con enfermedad inflamatoria pélvica se puede llevar a cabo de manera ambulatoria o con la paciente hospitalizada. En el estudio multicéntrico Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH), 831 mujeres con síntomas y signos de leves a moderadamente graves de enfermedad inflamatoria pélvica se dividieron de manera aleatoria en dos grupos: un grupo fue hospitalizado y recibió cefoxitina y doxiciclina por vía intravenosa (IV) y el otro grupo recibió tratamiento ambulatorio a base de una sola dosis intramuscular (IM) de cefoxitina combinada con doxiciclina por vía oral. Ambos grupos se sometieron a varios estudios clínicos y microbiológicos tanto de inmediato como a largo plazo. Sin embargo, se debe contemplar la posibilidad de hospitalizar a la paciente cuando 1) el diagnóstico es incierto y no es posible excluir una urgencia quirúrgica como apendicitis o embarazo ectópico, 2) existe sospecha de un absceso pélvico, 3) la gravedad de la paciente o la presencia de náuseas y vómito impiden el tratamiento ambulatorio, 4) la paciente padece infección por VIH, 5) la paciente se considera incapaz de seguir o tolerar el esquema en forma ambulatoria o 6) la paciente no ha respondido al tratamiento ambulatorio. Varios expertos también prefieren hospitalizar a las adolescentes con enfermedad inflamatoria pélvica al principio del tratamiento.

En el cuadro 115-6 figuran las pautas posológicas combinadas recomendadas para el tratamiento ambulatorio o parenteral de la enfermedad inflamatoria pélvica. Las pacientes ambulatorias deben recibir una pauta combinada con actividad amplia, como ceftriaxona seguida de doxiciclina. Para aumentar la actividad contra anaerobios se puede añadir metronidazol, a condición de que la paciente lo tolere. Otras opciones son la ofloxacina o levofloxacina por vía oral durante 14 días combinada o no con metronidazol, que también ofrece una cobertura suficiente para los microorganismos principales. A pesar de que se han realizado muy pocos estudios clínicos con una metodología razonable (en particular con un seguimiento prolongado), existe un metaanálisis que indica un conjunto de beneficios al proporcionar una cobertura suficiente contra anaerobios.

Cuadro 115-6. Pautas posológicas combinadas de los antimicrobianos recomendados para el tratamiento ambulatorio o parenteral de la enfermedad inflamatoria pélvica

Pautas ambulatorias	Pautas parenterales
Pauta A	Comenzar el tratamiento parenteral con alguno de los esquemas siguientes; continuar el tratamiento parenteral hasta 48 h después de obtener mejoría clínica; más tarde cambiar a tratamiento ambulatorio como se describe en el texto
Ofloxacina, 400 mg PO cada 12 h durante 14 días	**Pauta A**
o	Cefotetán 2 g IV cada 12 h *o*
Levofloxacina 500 mg PO diariamente durante 14 días	Cefoxitina 2 g IV cada 6 h *más*
más[a]	Doxiciclina 100 mg IV o PO cada 12 h
Metronidazol 500 mg PO cada 12 h durante 14 días	**Pauta B**
Pauta B	Clindamicina 900 mg IV cada 8 h *más*
Ceftriaxona 250 mg IM en una sola dosis	Gentamicina, dosis de carga de 2 mg/kg IV o IM, más tarde dosis de mantenimiento 1.5 mg/kg cada 8 h
más	
Doxiciclina 100 mg PO cada 12 h durante 14 días	
más[a]	
Metronidazol 500 mg PO cada 12 h durante 14 días	

[a] Algunos expertos recomiendan añadir metronidazol.

Fuente: Tomado de los Centers for Disease Control and Prevention: MMWR 51(RR-6): 1, 2002.

En un estudio multicéntrico aleatorizado se obtuvieron resultados similares con los dos tratamientos parenterales siguientes:

1. Doxiciclina (100 mg dos veces al día por vía intravenosa [IV] u oral) más cefotetán (2.0 g IV cada 12 h) o cefoxitina (2.0 g IV cada 6 h). Estos fármacos deben administrarse por vía IV por lo menos durante 48 h a partir de que el cuadro comience a mejorar, para después pasar a doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día) hasta completar un ciclo de 14 días.

2. Clindamicina (900 mg IV cada 8 h) más gentamicina (2.0 mg/kg IV o IM seguidos de 1.5 mg/kg cada 8 h) para las pacientes con función renal normal. No se ha valorado la eficacia de la administración de gentamicina una sola vez al día (combinando la dosis diaria total en una sola administración) en la PID, pero sí se ha confirmado en otras infecciones graves, por lo que puede optarse por esta modalidad.

El tratamiento con estos fármacos debe mantenerse por lo menos 48 h a partir de que el cuadro comience a mejorar, para después pasar a doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día) o a clindamicina (450 mg por vía oral cuatro veces al día) hasta completar un ciclo de 14 días. Si existen abscesos tuboováricos, la mayoría de los expertos recomiendan la clindamicina oral en lugar de la doxiciclina para la terapéutica de mantenimiento, con el fin de lograr una mejor cobertura de las infecciones por anaerobios.

Seguimiento

Las pacientes hospitalizadas deben mostrar una mejoría clínica relevante en un plazo de tres a cinco días. Las que reciban tratamiento ambulatorio se someterán a una nueva valoración clínica en 72 h. En una encuesta telefónica de seguimiento de mujeres con PID que acudieron a un servicio de urgencias y a las que se prescribió un tratamiento de 10 días de duración con doxiciclina por vía oral, se observó que 28% nunca cumplieron el tratamiento prescrito y que 41% dejaron de tomar la medicación antes de lo previsto (tras una media de 4.1 días), a menudo debido a la persistencia de los síntomas, a la ausencia de síntomas o a los efectos secundarios. Las mujeres que no responden de manera satisfactoria al tratamiento ambulatorio deben ser ingresadas. Una vez completado el tratamiento, si los síntomas reaparecen o si la paciente no ha seguido el tratamiento o ha vuelto a quedar expuesta a una pareja sexual no tratada, será necesario repetir las pruebas para descartar una infección persistente o recidivante por *N. gonorrhoeae* o por *C. trachomatis*.

Cirugía

La cirugía sólo forma parte necesaria del tratamiento de la salpingitis en casos de infección potencialmente mortal (como la rotura o la amenaza de rotura de un absceso tuboovárico) o para drenar un absceso. Suele ser posible drenar los abscesos pélvicos mediante una colpotomía posterior, y el lavado peritoneal puede usarse para tratar una peritonitis generalizada.

Pronóstico

En Suecia, 900 mujeres se sometieron a un seguimiento prolongado durante un período promedio de ocho años después de haber recibido un tratamiento favorable de un episodio agudo de

enfermedad inflamatoria pélvica a base de diversas pautas posológicas (muchos de los cuales en la actualidad se considerarían con cobertura antimicrobiana insuficiente); en ellas, las secuelas tardías fueron infertilidad por oclusión tubaria bilateral, embarazo ectópico por cicatrices tubarias sin oclusión, dolor pélvico crónico y salpingitis recurrente. El riesgo de infertilidad después de una salpingitis por oclusión tubaria entre las mujeres con vida sexual activa que no utilizan ningún método anticonceptivo fue de 14% entre los 15 y 24 años de edad y de 26% entre los 25 y 34 años de edad; el riesgo combinado para las mujeres de todas las edades fue de 11% después de un solo episodio de salpingitis, de 23% después de dos episodios y de 54% después de tres o más episodios. En un estudio realizado en la Universidad de Washington se observó un riesgo siete veces mayor de embarazo ectópico y un riesgo ocho veces mayor en el índice de histerectomías después de una enfermedad inflamatoria pélvica.

Prevención

En un estudio clínico aleatorio con testigos diseñado para definir si la detección selectiva de infección por clamidia reduce el riesgo de padecer enfermedad inflamatoria pélvica subsecuente, se encontró que las mujeres seleccionadas para someterse a esta detección tuvieron un índice 56% menor de enfermedad inflamatoria pélvica en el siguiente año que las mujeres que recibieron la atención habitual sin detección. Esta publicación ayudó a establecer los principios nacionales estadounidenses para la detección de clamidia con base en el riesgo entre mujeres jóvenes, considerándolos como una manera muy eficaz para reducir la frecuencia de enfermedad inflamatoria pélvica y la prevalencia de secuelas ulteriores, reduciendo al mismo tiempo la transmisión sexual de *C. trachomatis*.

Lesiones genitales ulcerosas

La ulceración genital caracteriza a un grupo de STI importantes, la mayoría de las cuales incrementan claramente el riesgo de adquisición sexual y siembra del VIH. En un estudio sobre úlceras genitales efectuado en 1996 en 10 de las ciudades de Estados Unidos con mayores tasas de sífilis primaria, la prueba de la reacción en cadena de polimerasa (PCR) de las muestras obtenidas en las úlceras reveló la presencia de HSV en 62% de los pacientes, *Treponema pallidum* en 13% y *Haemophilus ducreyi* en 12 a 20 por ciento.

En Asia y en África, hubo un tiempo en que se consideró que el chancro blando (fig. 115-3) era el tipo de úlcera genital más frecuente, seguido de la sífilis y, en último término, del herpes genital. Los mayores esfuerzos por controlar el chancro blando y la sífilis, junto a la mayor frecuencia de recidiva o la persistencia del herpes genital atribuible al número creciente de personas inmunodeprimidas con infección por el VIH, son la causa de que los estudios recientes con PCR de las úlceras genitales demuestren claramente que su causa más frecuente es, en algunos países en vías de desarrollo, el herpes genital. El linfogranuloma venéreo ([*lymphogranuloma venereum*, LGV]; fig. 115-4) y la donovanosis (granuloma inguinal; fig. 115-5) siguen produciendo úlceras genitales en los países en vías de desarrollo, pero son raros en América del Norte y en Europa. Otras causas de úlceras genitales comprenden 1) la candidosis y las verrugas genitales

traumatizadas, cuadros ambos de fácil diagnóstico, 2) las lesiones de afección genital en una dermatosis generalizada y 3) las manifestaciones cutáneas de enfermedades sistémicas, como las úlceras mucocutáneas del síndrome de Stevens-Johnson o la enfermedad de Behçet.

FIGURA 115-3.



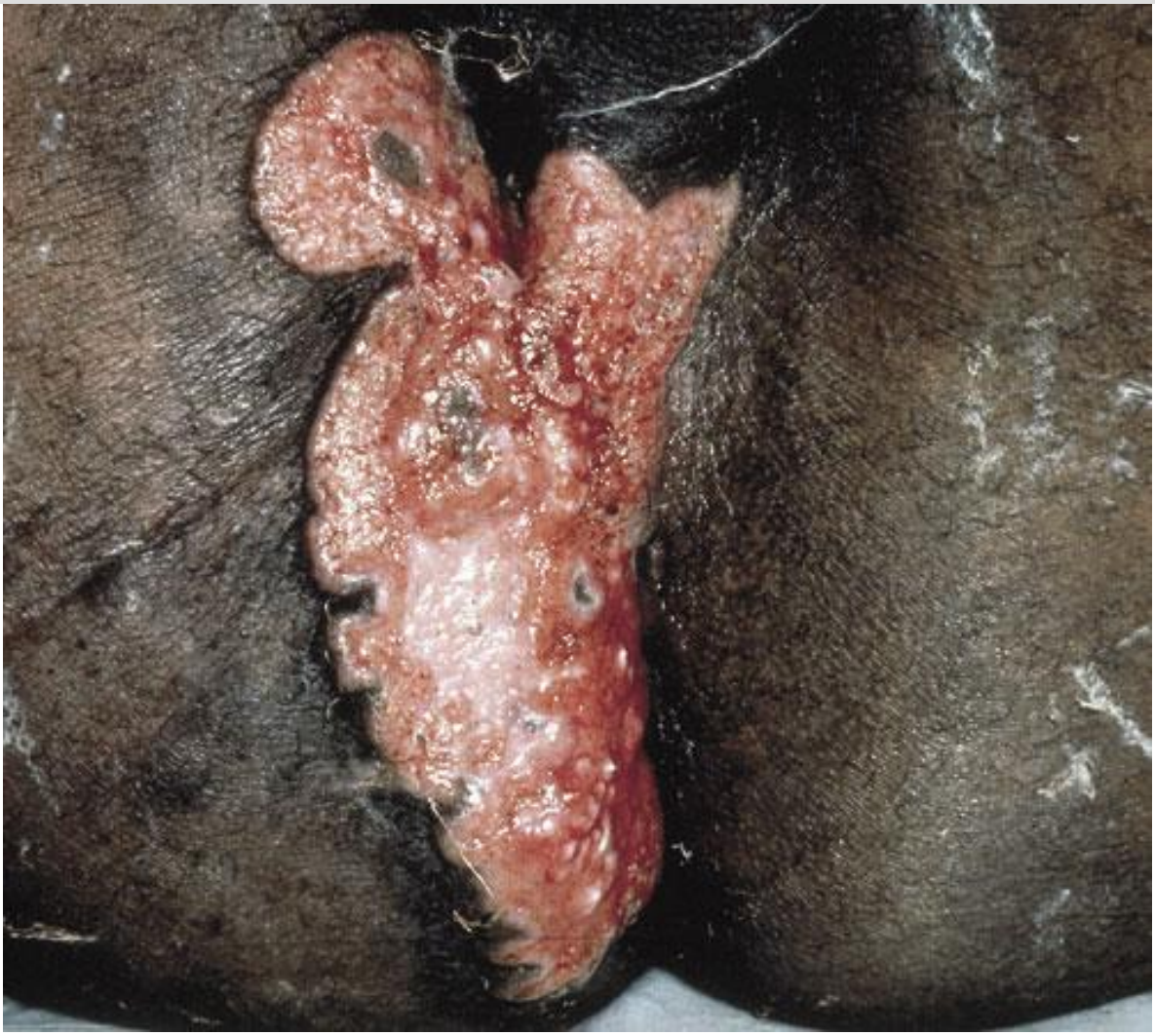
Chancroide: úlceras múltiples, dolorosas y en sacabocado con bordes socavados en los labios después de la autoinoculación.

FIGURA 115-4.



Linfogranuloma venéreo: linfadenopatía dolorosa muy grande en los ganglios linfáticos femorales e inguinales, separados por una hendidura originada por el ligamento de Poupart.

FIGURA 115-5.



Donovanosis, variedad úlcero-autonómica. Formación extensa de tejido de granulación, úlceras y cicatrices del perineo, escroto y pene.

Diagnóstico

Aunque no es posible diagnosticar con seguridad la mayor parte de las úlceras genitales sólo por su cuadro clínico, éstas suelen servir, junto con las consideraciones epidemiológicas (cuadro 115-7) como guía para el tratamiento inicial (cuadro 115-8) en tanto se reciben los resultados de los demás estudios. Los médicos deben solicitar un análisis serológico rápido de sífilis en todos los casos de úlcera genital y una inmunofluorescencia directa en campo oscuro (o una PCR cuando se cuenta con ella) para *T. pallidum* en todas las lesiones, salvo en las que sean muy características del HSV (es decir, las que muestren vesículas herpéticas). Toda paciente con úlceras genitales se debe someter a una prueba serológica en busca de infección por virus de inmunodeficiencia humana.

Cuadro 115-7. Características clínicas de las úlceras genitales

Característica	Sífilis	Herpes	Chancro blando	Linfogranuloma venéreo	Donovanosis
Período de incubación	9-90 días	2-7 días	1-14 días	3 días a 6 semanas	1-4 semanas (hasta 6 meses)
Lesiones primarias iniciales	Pápula	Vesícula	Pústula	Pápula, pústula o vesícula	Pápula
Número de lesiones	Por lo general una	Múltiples, pueden reunirse	Por lo general múltiples, pueden reunirse	Por lo general una	Variable
Diámetro	5-15 mm	1-2 mm	Variable	2-10 mm	Variable
Bordes	Netamente delimitados, altos, redondeadas u ovales	Eritematosos	Indeterminados, anfractuosos, irregulares	Altos, redondeados u ovales	Altos, irregulares
Profundidad	Superficiales o profundas	Superficiales	Excavadas	Superficiales o profundas	Alta
Base	Lisa, no purulenta, relativamente avascular	Serosa, eritematosa, avascular	Purulenta, sangra fácilmente	Variable, avascular	Roja y aterciopelada, sangra fácilmente
Induración	Dura	Ausente	Blanda	Ocasionalmente dura	Dura
Dolor	Poco frecuente	Frecuente sensibilidad	Por lo general muy sensible	Variable	Raro
Adenopatías	Duras, no dolorosas, bilaterales	Duras, dolorosas, a menudo bilaterales en el episodio inicial	Dolorosas, pueden supurar, loculadas, por lo general unilaterales	Dolorosas, pueden supurar, loculadas, por lo general unilaterales	Ninguna; seudobubas

Fuente: Tomado de MR Ballard, KK Holmes et al (eds): *Sexually Transmitted Diseases*, 3a ed. New York, McGraw-Hill, 1999.

Cuadro 115-8. Tratamiento inicial de las úlceras genitales

Causas habituales
Virus del herpes simple (HSV)
Treponema pallidum (sífilis primaria)
Haemophilus ducreyi (chancro blando)
Estudio analítico inicial habitual
Estudio en campo oscuro, FA directo o PCR para *T. pallidum*, prueba RPR (si es negativa pero se sospecha una sífilis primaria, repetir la RPR en una semana), cultivo, FA directo. ELISA o PCR para el HSV. En zonas endémicas: PCR o cultivo de *H. ducreyi*
Tratamiento INICIAL
Sospecha o herpes confirmado (historia o presencia de vesículas):
Tratamiento del herpes genital con aciclovir, vanciclovir o famciclovir
Sífilis confirmada (campo oscuro, FA o PCR que muestre *T. pallidum*, o RPR reactiva):
Penicilina benzatínica 2.4 millones de U IM una vez al paciente, a parejas seronegativas recientes (es decir, 3 últimos meses) y a todas las parejas seropositivas
Sospecha o chancro blando confirmado (prueba diagnóstica positiva o exclusión de HSV y sífilis con persistencia de la lesión):
Ciprofloxacina 500 mg PO en una sola dosis *o*
Ceftriaxona 250 mg IM en una sola dosis *o*
Azitromicina 1 g PO en dosis única

Nota: FA, anticuerpo fluorescente (*fluorescent antibody*); PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RPR, reagina plasmática rápida (*rapid plasma reagin*); ELISA, prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*); HSV, virus del herpes simple.

Las vesículas, o pústulas típicas, o los grupos de úlceras dolorosas precedidos de lesiones vesiculopustulosas indican un herpes genital. Estas presentaciones clínicas típicas permiten la detección óptima del virus; sin embargo, muchos pacientes desean una confirmación del diagnóstico y la diferenciación entre el HSV-1 y el HSV-2 tiene implicaciones pronósticas, ya que las recidivas son más frecuentes con este último.

La presencia de úlceras duras e indoloras con adenopatía inguinal firme y no dolorosa sugiere sífilis primaria. Cuando el primer examen bajo campo oscuro y la prueba serológica rápida de sífilis son negativos al principio y la paciente acepta someterse a seguimiento y abstinencia sexual, la realización de otros dos exámenes bajo campo oscuro en días sucesivos antes de emprender el tratamiento mejora la sensibilidad del diagnóstico de sífilis. De igual forma, si la prueba serológica para sífilis se repite una o dos semanas después del tratamiento de una sífilis primaria seronegativa casi siempre es posible observar seroconversión.

Las úlceras "atípicas" o clínicamente triviales podrían ser una manifestación del herpes genital más frecuente que las clásicas lesiones vesiculopustulosas. Por tanto, los estudios específicos del HSV también están indicados en estas lesiones (cap. 163). Los análisis serológicos de anticuerpos séricos

específicos para el HSV-2 comercializados en la actualidad pueden resultar negativos, ante todo los de los pacientes que acuden al médico pronto tras el episodio inicial de contagio o cuando la causa de las lesiones es el HSV-1 (como ocurre a menudo hoy en día). Además, la positividad del análisis de anticuerpos frente al HSV-2 no demuestra que las lesiones actuales sean herpéticas, ya que casi la cuarta parte de la población general de Estados Unidos se hace seropositiva frente a este virus durante los primeros años de la vida adulta. No obstante, el resultado positivo de la serología para HSV-2 permite al médico informar a su paciente que ha padecido herpes genital, que debe aprender a reconocer los síntomas, evitar el coito durante las recurrencias y considerar el uso de preservativos o terapéutica antivírica supresora, los que reducen la transmisión a la pareja sexual.

La demostración de *H. ducreyi* en el cultivo (o mediante PCR, si se cuenta con esta técnica) resulta de gran utilidad en las úlceras dolorosas y purulentas, ante todo en las vinculadas a adenopatías inguinales fluctuantes o con eritema en la piel suprayacente, cuando el chancro blando es prevalente en la comunidad o cuando el paciente refiere una exposición sexual reciente en una zona de endemia de esta enfermedad (p. ej., en países en vías de desarrollo). Los ganglios linfáticos agrandados y fluctuantes deben aspirarse para obtener muestras de cultivo o PCR con el fin de detectar *H. ducreyi* y para tinción de Gram y cultivo destinados a descartar otras bacterias piógenas.

Cuando las úlceras genitales superan la evolución natural de un episodio inicial de herpes (dos a tres semanas), de chancro blando o de sífilis (hasta seis semanas) y no ceden con un tratamiento antimicrobiano sindrómico, está indicado, además de las pruebas habituales para herpes, sífilis y chancro blando, el estudio mediante biopsia para excluir la donovanosis, el carcinoma y otras dermatosis no venéreas. También debe hacerse una serología del VIH, ya que el herpes genital persistente y crónico es frecuente en el síndrome de inmunodeficiencia humana.

Tratamiento

Suele ser conveniente tratar de inmediato las úlceras genitales agudas (después de tomar las muestras necesarias para el diagnóstico) antes de obtener los resultados de los estudios por varias razones: las pacientes con un episodio inicial o recurrente de herpes genital o anorrectal casi siempre mejoran con el tratamiento antivírico inmediato por vía oral (cap. 163); el tratamiento precoz de las úlceras genitales de transmisión sexual reduce la transmisión ulterior; y algunas pacientes no regresan para conocer los resultados de las pruebas y obtener otro tratamiento. Los pacientes con lesiones ulcerosas no vesiculosas que pueden no volver para control o persistir en su actividad sexual deben recibir un tratamiento inicial para la sífilis, junto con un tratamiento empírico para el chancro blando si la exposición tuvo lugar en una zona de prevalencia de esta enfermedad o si existe una clara supuración de las adenopatías regionales. En los lugares con escasez de recursos y que no disponen de pruebas diagnósticas rápidas, este tratamiento sindrómico para la sífilis y el chancro blando ayuda a mantener controladas ambas enfermedades. Por último, el tratamiento antimicrobiano empírico puede estar indicado cuando las úlceras persisten y el diagnóstico sigue resultando dudoso después de una semana de observación y pese a los intentos efectuados para identificar el herpes simple, la sífilis y el chancro blando.

Proctitis, proctocolitis, enterocolitis y enteritis

La *proctitis* de transmisión sexual, con inflamación limitada a la mucosa rectal (los 10 a 12 cm más distales), se produce a causa de la inoculación rectal directa de los patógenos típicos de las STD. Por lo contrario, la inflamación que se extiende desde el recto hacia el colon (*proctocolitis),* afectando tanto al intestino delgado como al grueso (*enterocolitis*) o sólo al intestino delgado (*enteritis*) puede ser consecuencia de la ingestión de los patógenos intestinales típicos a través de una exposición oral-anal durante los contactos sexuales. El dolor anorrectal y la secreción rectal sanguinolenta y mucopurulenta indican una proctitis o una proctocolitis. La primera suele producir tenesmo (con intentos frecuentes de defecación, pero sin diarrea verdadera) y estreñimiento, en tanto que la segunda y la enterocolitis con frecuencia suelen provocar una diarrea verdadera. En los tres cuadros, la anoscopia revela casi siempre la presencia de un exudado mucoso y de una mucosa que tiende a sangrar con facilidad (es decir, una "prueba de limpieza" positiva), a veces con petequias o úlceras mucosas. Es necesario tomar una muestra del exudado para una tinción de Gram y otros estudios microbiológicos. En la proctitis, la sigmoidoscopia y la colonoscopia muestran una inflamación limitada al recto que se extiende más, alcanzando por lo menos al sigmoide, en la proctocolitis.

La era del SIDA ha traído consigo un cambio extraordinario del espectro clínico y causal de las infecciones intestinales de los varones homosexuales. El número de casos de STI intestinales agudas antes descritas descendió a medida que las conductas sexuales de alto riesgo en este grupo se hicieron menos frecuentes. Al mismo tiempo, el número de infecciones intestinales oportunistas vinculadas al SIDA se elevó pronto, con síntomas crónicos y de repetición en muchas ocasiones. La frecuencia de estas infecciones ha disminuido gracias al tratamiento antirretrovírico, que es cada vez más eficaz.

La mayor parte de los casos de proctitis infecciosa en mujeres y varones homosexuales se debe a la transmisión de *N. gonorrhoeae*, virus de herpes simple o *C. trachomatis* durante el coito anorrectal. Asimismo, la sífilis tanto primaria como secundaria puede originar lesiones anales o anorrectales, con o sin síntomas. La proctitis gonocócica o por clamidia se ubica tradicionalmente en la mucosa rectal más distal y las criptas anales y es bastante leve desde el punto de vista clínico sin manifestaciones generalizadas. Por lo contrario, la proctitis primaria por virus de herpes simple y la proctocolitis por cepas de *C. trachomatis* que originan linfogranuloma venéreo casi siempre producen dolor anorrectal intenso y a menudo fiebre. En el linfogranuloma venéreo o la sífilis puede haber úlceras perianales o linfadenopatía inguinal, que suelen ser causadas por virus de herpes simple. La proctitis herpética primaria se complica en ocasiones con radiculopatías de las raíces sacras, que por lo general se manifiesta en forma de retención urinaria, esfínter anal flácido o estreñimiento. En el linfogranuloma venéreo, la biopsia rectal muestra abscesos, granulomas y células gigantes en las criptas, características similares a las de la enfermedad de Crohn; cuando se observan estos datos es necesario realizar un cultivo rectal y pruebas serológicas en busca de linfogranuloma venéreo, que es una infección curable. También la sífilis origina granulomas rectales,

casi siempre acompañados de infiltración de células plasmáticas y otros mononucleares. La sífilis, el linfogranuloma venéreo y la infección por virus de herpes simple en el recto conllevan adenopatía perirrectal que en ocasiones se confunde con cáncer; la sífilis, el linfogranuloma venéreo, la infección por virus de herpes simple y el chancroide anal conllevan adenopatía inguinal, puesto que los ganglios linfáticos anales drenan en los ganglios linfáticos inguinales.

La inflamación del intestino delgado (enteritis) y la colitis proximal se manifiestan con diarrea y distensión abdominal o dolores cólicos sin síntomas anorrectales y con una anoscopia y una sigmoidoscopia normales. La enteritis de los varones homosexuales no infectados por el VIH suele ser atribuible a *Giardia lamblia*. Las causas más frecuentes de proctocolitis de transmisión sexual son *Campylobacter* o especies de *Shigella*.

Tratamiento

La proctitis aguda en los individuos que practican el coito anorrectal por lo general se transmite por vía sexual. Estos pacientes se deben someter a una anoscopia para identificar úlceras o vesículas rectales y petequias después de tomar una muestra de la mucosa rectal con un hisopo; para examinar los exudados rectales en busca de polimorfonucleares y diplococos gramnegativos; y para obtener una muestra del recto con un hisopo para realizar estudios de gonorrea, infección por clamidia, herpes y sífilis. En lo que se obtienen los resultados, los pacientes con proctitis deben recibir tratamiento empírico según el síndrome que presentan, por ejemplo, ceftriaxona (una sola dosis intramuscular de 125 mg para gonorrea) combinada con doxiciclina (100 mg cada 12 h por vía oral durante siete días para la posible infección por clamidia) y además tratamiento de herpes o sífilis cuando está indicado.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

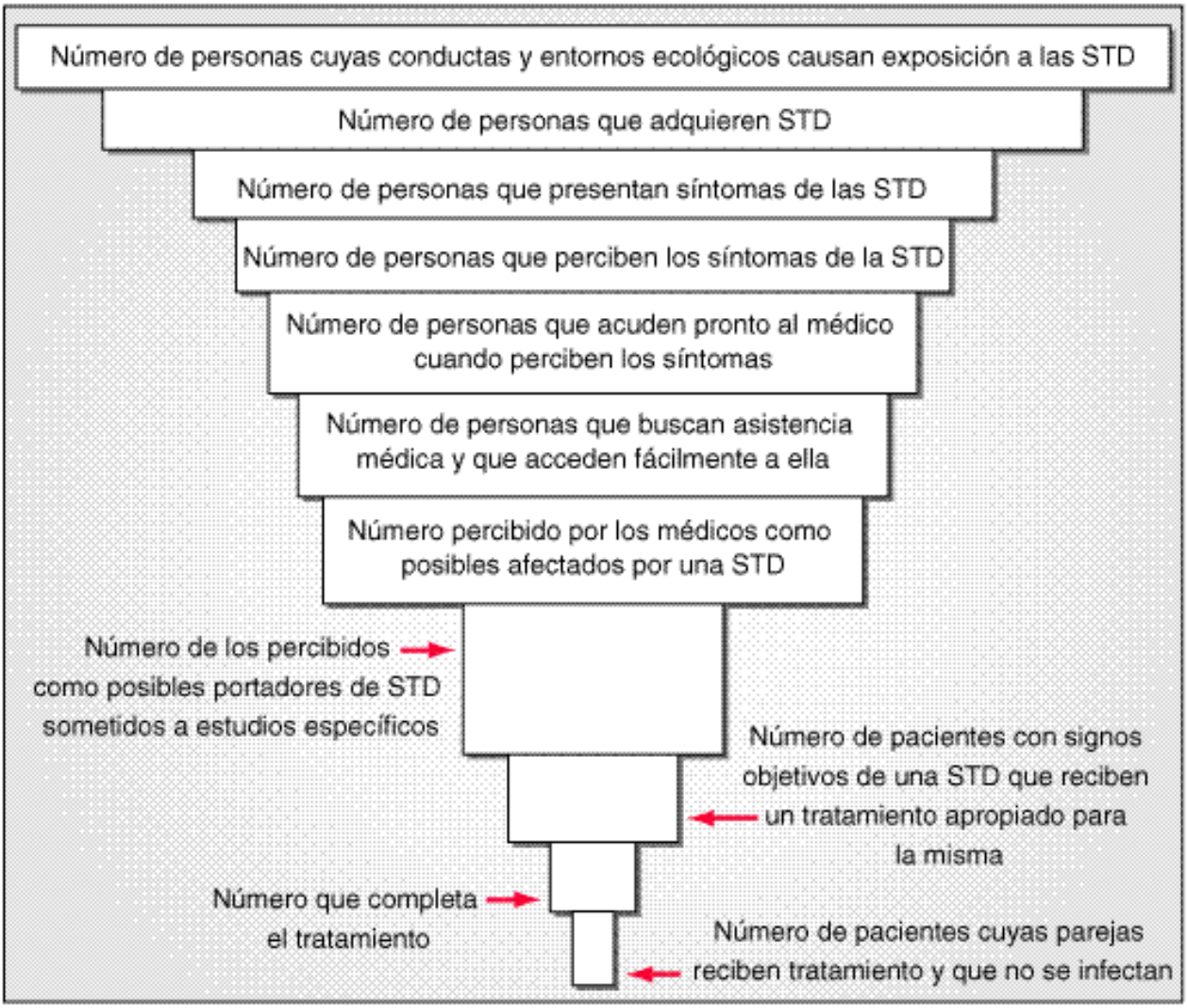
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Prevención y lucha contra las STD

La prevención y la lucha contra las STD requieren 1) reducción de la tasa media de exposición sexual mediante una modificación de las conductas y normas de comportamiento de las personas tanto susceptibles como infectadas de todos los grupos de población, 2) reducción de la eficiencia de la transmisión mediante la promoción de prácticas sexuales más seguras, el uso de preservativos en las relaciones casuales y comerciales, la vacunación frente a la hepatitis B y muchos otros métodos (p. ej., detección y tratamiento precoz de las demás STI para reducir la eficiencia de la transmisión sexual del VIH) y 3) acortamiento de la duración de la infectividad de las STD mediante la detección y tratamiento curativo o supresivo precoces de los pacientes y de sus parejas sexuales.

Las limitaciones económicas y de tiempo impuestas por la contención del gasto sanitario actual restringen los servicios de detección y prevención. Como muestra la figura 115-6, los esfuerzos de los médicos para detectar y tratar las STD dependen en parte de los esfuerzos realizados por la sociedad al educar a los jóvenes sobre la forma de reconocer los síntomas de las STD, al motivar a los que tienen síntomas para que busquen asistencia pronto y al facilitar el acceso físico y económico a esta asistencia haciéndola más aceptable, ante todo a los jóvenes indigentes que son los que tienen mayores probabilidades de adquirir una enfermedad de transmisión sexual.

FIGURA 115-6.



Puntos de control críticos de las intervenciones preventivas y clínicas contra las enfermedades de transmisión sexual (STD). (Adaptado de *HT Waller y MA Piot: Bull World Health Organ 41:75, 1969 y 43:1, 1970; y de "Resource allocation model for public health planning-a case study of tuberculosis control" Bull World Health Organ 84[suppl] 1973*).

Como muchas personas infectadas no manifiestan síntomas o no los reconocen y los comunican, los médicos deben llevar a cabo una valoración sistemática del riesgo de STI de sus pacientes adolescentes y adultos jóvenes, mediante una detección selectiva. Las U.S. Preventive Services Task Force Guidelines recomiendan hacer pruebas sistemáticas para *C. trachomatis* a las mujeres ≤25 años de edad, sexualmente activas, siempre que acudan a un centro de asistencia sanitaria (al menos una vez al año); el estudio de las mujeres de mayor edad deberá hacerse si tienen más de un compañero sexual, han iniciado una nueva relación sexual desde la última vez que fueron estudiadas o tienen diagnóstico de otra STD. En algunas regiones de Estados Unidos, la detección selectiva generalizada de infección cervicouterina por *C. trachomatis* de las mujeres jóvenes trajo consigo una disminución del 50 a 60% en su prevalencia y, además, este tipo de estudio protege a las mujeres frente a la PID. Las pruebas sensibles de amplificación genética realizadas en orina permiten extender la detección a varones, adolescentes y niñas hasta los ámbitos en los que no se planea una exploración física o bien ésta resulta impráctica (p. ej., durante la exploración física que se realiza antes de participar en un deporte).

Aunque en los países industrializados la gonorrea es hoy sustancialmente menos frecuente que la infección por clamidias, las pruebas diagnósticas para *N. gonorrhoeae* siguen estando justificadas para las mujeres y niñas adolescentes que acuden a las consultas de STD y para las adolescentes y mujeres jóvenes sexualmente activas procedentes de zonas con alta prevalencia de la enfermedad. Sin embargo, las pruebas de amplificación multiplex de ácidos nucleicos que combinan la detección sistemática de *N. gonorrhoeae* con la de *C. trachomatis* en un solo análisis de bajo coste podrían facilitar la prevención y el control de ambas infecciones en las poblaciones de alto riesgo.

Todo paciente con una infección de transmisión sexual nueva o con riesgo de padecer una infección transmitida por vía sexual según la evaluación sistemática del riesgo, así como toda embarazada, debe someterse a una prueba serológica en busca de sífilis e infección por VIH y recibir el asesoramiento correspondiente sobre VIH antes y después de la prueba. En varios estudios clínicos aleatorios se ha demostrado que este tipo de asesoramiento en las pacientes con enfermedades de transmisión sexual reduce en grado considerable el riesgo de adquirir otra infección de este tipo; además, en la actualidad, se debe considerar como parte esencial de la conducta diagnóstico-terapéutica ante las enfermedades de transmisión sexual. También está indicado realizar pruebas serológicas en busca de anticuerpos contra virus de hepatitis B antes de vacunar a las personas con riesgo, como son los homosexuales activos y los drogadictos que se aplican drogas inyectadas. Sin embargo, en la mayoría de los jóvenes, es más práctico vacunar contra el virus de hepatitis B sin necesidad de realizar una detección serológica previa.

La *notificación a la pareja* consiste en el proceso de identificación e información a las parejas de los pacientes infectados acerca de su posible exposición a una STI, de su exploración y estudio analítico, y de su tratamiento, cuando esté indicado. En un conjunto de 22 informes relativos a la notificación al compañero durante el decenio de 1990, los pacientes índice con gonorrea o infección por clamidias nombraron un promedio de 0.75 a 1.6 parejas, de las cuales entre la cuarta y la tercera parte padecía una infección; los que tenían sífilis nombraron de 1.8 a 6.3 parejas, de las cuales estaban infectadas entre la tercera parte y la mitad, y los que tenían infección por el VIH nombraron de 0.76 a 5.31 parejas, de las cuales estaban infectadas la cuarta parte. Las personas que transmiten la infección o que la han contraído recientemente y se encuentran aún en período de incubación no suelen tener síntomas o éstos son leves, de forma que sólo acuden al médico cuando son informados acerca de su exposición. Por tanto, el médico debe estimular a los pacientes para que participen en la notificación a la pareja, comprobar que las personas expuestas reciben la notificación y garantizar la confidencialidad a todos los implicados. En Estados Unidos, los Departamentos de Sanidad locales suelen ofrecer ayuda para la notificación, tratamiento y asesoramiento a la pareja. Parece que es factible y, al mismo tiempo lo más útil, hacer la notificación a los compañeros expuestos dentro del período de probable infectividad del paciente, que se acepta es de un mes previo en el caso de la gonorrea, uno o dos meses para la infección por clamidias y hasta tres meses para la sífilis precoz.

Los pacientes con una STD de nueva aparición siempre tienen un contacto *fuente* que les transmitió

la infección; además, pueden tener un contacto *secundario* (*propagado* o *expuesto*) con el que practicaron el sexo después de haber contraído la infección. La identificación y el tratamiento de estos dos tipos de contactos persiguen objetivos distintos. El tratamiento del contacto fuente (a menudo un contacto casual) beneficia a toda la comunidad y evita una mayor transmisión de la enfermedad; el tratamiento de los contactos secundarios de exposición más reciente (los más frecuentes son los cónyuges u otras parejas sexuales estables) previene tanto el desarrollo de complicaciones graves (p. ej., la PID) para la pareja como la reinfección del paciente índice. En una encuesta reciente realizada en una muestra aleatoria de médicos estadounidenses se encontró que la mayoría de los pacientes instruidos evita las relaciones sexuales durante el tratamiento, usa preservativos, e informa a sus parejas sexuales después de haberse enterado del diagnóstico de gonorrea, infección por clamidia o sífilis; en algunos casos, los médicos les proporcionaron medicamentos para sus parejas; sin embargo, casi no hubo seguimiento en las parejas. En un estudio clínico aleatorio reciente se comparó la circunstancia en la que el paciente entrega los medicamentos necesarios a su pareja expuesta a gonorrea o infección por clamidia con la notificación convencional de las parejas para que busquen la atención correspondiente a causa de una enfermedad de transmisión sexual; en el primer caso se redujo en grado considerable la tasa de reinfección en el paciente índice. Todavía no se establecen los reglamentos en cada estado para seguir con esta metodología.

En resumen, los médicos y los organismos de salud pública comparten la responsabilidad de la prevención y el control de las enfermedades de transmisión sexual. En esta era de la medicina de contienda por los gastos sanitarios, la misión de los médicos de atención primaria ha adquirido una importancia creciente tanto en la prevención como en el diagnóstico y el tratamiento de estas infecciones.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical | Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Allen-Davis JT et al: Assessment of vulvovaginal complaints: Accuracy of telephone triage and in-office diagnosis. Obstet Gynecol 99:18, 2002 [PMID: 11777504]

Centers for Disease Control and Prevention: Incorporating HIV prevention into the medical care of persons living with HIV. MMWR 52(RR-12):1, 2003

Centers for Disease Control and Prevention: Screening tests to detect *Chlamydia trachomatis* and *N. gonorrhoeae* infections. MMWR 51(RR-15):1, 2002

Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted disease surveillance, 2001. Atlanta, US Department of Health and Human Services, September 2002

Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. MMWR 51(RR-6):1, 2002

Cohen CR et al: Association between *Mycoplasma genitalium* and acute endometritis. Lancet 359:765, 2002 [PMID: 11888591]

Dalabetta G et al (eds): Syndromic management of sexually transmitted diseases. Sex Transm Dis 74(Suppl 1):S1, 1998

Eckert LO et al: Endometritis: The clinical-pathologic syndrome. Am J Obstet Gynecol 186:690, 2002 [PMID: 11967492]

Falk V et al: Genital tuberculosis in women. Am J Obstet Gynecol 138:974, 1980 [PMID: 7468685]

Grosskurth H et al: Impact of improved treatment of sexually transmitted diseases on HIV infection in rural Tanzania: Randomized controlled trial. Lancet 346:530, 1995 [PMID: 7658778]

Holmes KK et al (eds): *Sexually Transmitted Diseases*, 3d ed. New York, McGraw-Hill, 1999

Kamali A et al: Syndromic management of sexually transmitted infections and behaviour change interventions on transmission of HIV-1 in rural Uganda: A community randomised trial. Lancet 361:645, 2003 [PMID: 12606175]

Kamb ML et al: Efficacy of risk-reduction counseling to prevent human immunodeficiency virus and sexually transmitted diseases: A randomized controlled trial. Project RESPECT Study Group. JAMA 280:1161, 1998 [PMID: 9777816]

Koblin BA et al: High-risk behaviors among men who have sex with men in 6 US cities: Baseline data from the EXPLORE Study. Am J Public Health 93:926, 2003 [PMID: 12773357]

Manhart L et al: Mucopurulent cervicitis and *Mycoplasma genitalium*. J Infect Dis 187:650, 2003 [PMID: 12599082]

McCree DH et al: National survey of doctors' actions following the diagnosis of a bacterial STD. Sex Transm Infect 79:254, 2003 [PMID: 12794217]

Mertz KJ et al: Etiology of genital ulcers and prevalence of human immunodeficiency virus coinfection in 10 US cities. The Genital Ulcer Disease Surveillance Group. J Infect Dis 178:1795, 1998 [PMID: 9815237]

Morse SA et al: *Atlas of Sexually Transmitted Diseases*, 3d ed, Baltimore, Mosby, 2003

Ness RB et al: Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: Results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) Randomized Trial. Am J Obstet Gynecol 186:929, 2002 [PMID: 12015517]

Nsuami M et al: Screening for sexually transmitted diseases during preparticipation sports examination of high school adolescents. J Adolesc Health 32:336, 2003 [PMID: 12729982]

Scholes D et al: Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. N Engl J Med 334:1362, 1996 [PMID: 8614421]

Shafer MA et al: Is the routine pelvic examination needed with the advent of urine-based screening for sexually transmitted diseases? Arch Pediatr Adolesc Med 153:119, 1999 [PMID: 9988241]

Tao G et al: Missed opportunities to assess sexually transmitted diseases in U.S. adults during routine medical checkups. Am J Prev Med 18:109, 2000 [PMID: 10698240]

Tukeva TA et al: MR imaging in pelvic inflammatory disease: Comparison with laparoscopy and US. Radiology 210:209, 1999 [PMID: 9885610]

Wiesenfeld HC et al: Lower genital tract infection and endometritis: Insight into subclinical pelvic inflammatory disease. Obstet Gynecol 100:456, 2002 [PMID: 12220764]

World Health Organization: Sexually Transmitted Disease Diagnostics Initiative. http://www.who.int/std_diagnostics/news/SDI_founding_members.htm

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Infecciones hospitalarias: introducción

Los costes de las infecciones intrahospitalarias son enormes. Se calcula que cada año más de dos millones de personas sufren una infección intrahospitalaria, cuestan 4 500 millones de dólares y contribuyen a 88 000 muertes en los hospitales de Estados Unidos. El empeño por reducir los riesgos infecciosos es obstaculizado por el número creciente de pacientes inmunodeprimidos, bacterias resistentes a los antimicrobianos, superinfecciones micóticas y virales y los dispositivos y técnicas cruentas. Sin embargo, en la actualidad ya existen principios basados en evidencia para prevenir y regular estas infecciones (cuadro 116-1); según algunos cálculos, la aplicación constante de estos principios reducirá el riesgo de padecer infecciones intrahospitalarias más de 33%. En el presente capítulo se describen las infecciones intrahospitalarias y las infecciones transmitidas por ciertos instrumentos, así como la vigilancia básica, la prevención y las actividades de regulación y tratamiento que se han diseñado para enfrentar a estos problemas.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16505264]

Cuadro 116-1. Fuentes de información y supervisión para regular las infecciones

Organización	Función	Componentes principales	Sitio en la red
JCAHO	Regulación	Hospitales, instituciones que atienden a enfermos terminales, laboratorios	http://www.jcaho.org
CAP	Regulación	Laboratorios	http://www.cap.org
OSHA	Regulación	Empleados	http://www.osha.gov
CMS (antiguamente HCFA)	Regulación	Encargados de Medicare/Medicaid	http://www.cms.hhs.gov
CDC			
DHQP	Asesoramiento	Instituciones y personal sanitario	http://www.cdc.gov/ncidod/hip/default.htm
HICPAC	Asesoramiento	Instituciones y personal sanitario	http://www.cdc.gov/ncidod/hip/HICPAC/hicpac.htm

NIOSH	Asesoramiento	Empleados	http://www.cdc.gov/niosh/homepage.htm
AHRQ	Asesoramiento	Amplio (es decir, personal sanitario)	http://www.ahrq.gov
NQF	Asesoramiento	Amplio (es decir, personal sanitario)	http://www.qualityforum.org
IOM	Asesoramiento	Amplio (es decir, personal sanitario)	http://www.iom.edu
IDSA	Sociedad profesional	Infectólogos/investigadores especializados en enfermedades infecciosas	http://www.idsociety.org
SHEA	Sociedad profesional	Epidemiólogos de hospitales	http://www.shea-online.org
APIC	Sociedad profesional	Infectólogos	http://www.apic.org

Abreviaturas: JCAHO, Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations; CAP, College of American Pathologists; OSHA, Occupational Safety & Health Administration; CMS, Centers for Medicare & Medicaid Services; HCFA, Health Care Financing Administration; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; DHQP, Division of Healthcare Quality Promotion; HICPAC, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee; NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health; AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality; NQF, National Quality Forum; IOM, Institute of Medicine; IDSA, Infectious Diseases Society of America; SHEA, Society for Healthcare Epidemiology of America, Inc.; APIC, Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Organización y responsabilidades de los programas de control de la infección

Las normas de la Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations, de Estados Unidos exigen que todos los hospitales acreditados dispongan de un programa activo para la vigilancia, la prevención y el control de las infecciones nosocomiales; en general, la supervisión del programa corre a cargo de un comité multidisciplinario responsable del control de las infecciones. Son miembros activos del comité su presidente, preferiblemente un médico especialista en enfermedades infecciosas, y el personal dedicado al control de las infecciones, que suele tener una formación en tecnología médica o de enfermería y en epidemiología y salud pública. En los programas de especialización en enfermedades infecciosas se incluye formación de los médicos sobre el control de la infección y en epidemiología hospitalaria, que también puede adquirirse en los cursos dictados por sociedades profesionales, en especial por la Society for Healthcare Epidemiology of America.

Los reembolsos relacionados con el diagnóstico han hecho que los gerentes de los hospitales presten especial atención a la contención de los costes y a la rentabilidad de la lucha contra las infecciones. Los movimientos para la mejora de la calidad y la Joint Commission han reconducido la lucha contra las infecciones que, de una mera constatación escrita de políticas y procedimientos, se ha centrado en la mejora de los procesos reales y de los resultados finales. En muchos hospitales, los programas epidemiológicos han añadido un conjunto de responsabilidades farmacoepidemiológicas adicionales, así como el deterioro-afección de revisar el uso de los antimicrobianos y las actividades que amplifican la garantía de la calidad bajo el rubro "seguridad del paciente". Todos los programas responden en la actualidad a la creciente regulación gubernamental de los desechos nosocomiales y a las normas dictadas por la Occupational Safety & Health Administration para la protección de los trabajadores sanitarios frente a la exposición profesional a los patógenos transmitidos por la sangre y a la tuberculosis.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Vigilancia

Tradicionalmente, el personal responsable del control de la infección revisa las infecciones nosocomiales (definidas como las que no existían ni se encontraban en período de incubación en el momento del ingreso) de los pacientes ingresados. La vigilancia implica la revisión de los resultados del laboratorio de microbiología, una labor epidemiológica "de a pie" en las plantas de hospitalización, la aplicación de definiciones normalizadas de infección, el diálogo constante con el personal del hospital y el uso del sentido común. Algunos programas innovadores de control de la infección aprovechan el uso creciente de bases de datos en los servicios de farmacia, microbiología y otros del hospital para crear actividades de vigilancia dirigidas mediante algoritmos.

En gran parte de los hospitales se pretende vigilar toda infección que: 1) se asocie a una alta morbilidad, por ejemplo, las infecciones en las unidades de cuidados intensivos (*intensive care unit*, ICU) y la neumonía nosocomial, 2) sea costosa, por ejemplo, infecciones de la herida de la cirugía cardíaca, 3) resulta difícil de tratar, por ejemplo, infecciones por bacterias resistentes a los antibióticos, 4) provoque problemas epidémicos recidivantes, por ejemplo, la diarrea relacionada con *Clostridium difficile* y 5) sea potencialmente evitable, por ejemplo, las infecciones relacionadas con las vías vasculares. Las actividades de garantía de la calidad relativas al control de las infecciones facilitan la vigilancia del cumplimiento de las políticas de control de la infección por parte del personal (p. ej., vigilancia del seguimiento real de las recomendaciones sobre el lavado de las manos).

Los resultados de la vigilancia se expresan en porcentajes; por ejemplo, entre 5 y 10% de los pacientes sufren infecciones nosocomiales. Aunque es frecuente que los gerentes o los auditores de los hospitales soliciten estas estadísticas globales, tienen un escaso valor, salvo que especifiquen las regiones del cuerpo infectadas, la población de pacientes afectados y la exposición a los factores de riesgo. Los denominadores relevantes de las tasas de infección son el número de pacientes expuestos a un riesgo dado (p. ej., porcentaje de neumonías de los pacientes sometidos a ventilación mecánica) y el número de días de intervención (p. ej., porcentajes de neumonía por 1 000 pacientes-día con un respirador).

Es importante analizar la tendencia de los índices a lo largo del tiempo, y comparar estos índices con las normas regionales y nacionales. No obstante, incluso los índices comparativos generados por el National Infections Surveillance System [programa de los Centers for Disease Control and

Prevention (CDC)], que recopila datos de más de 350 hospitales que utilizan las definiciones estandarizadas de infecciones intrahospitalarias, no han sido comprobados en forma independiente y representan una muestra no aleatoria de hospitales. La amplia gama de factores de riesgo y la gravedad variable de las enfermedades subyacentes confunden fácilmente las comparaciones interhospitalarias, por lo que, a menos que se ajusten las tasas para estos factores, tales comparaciones pueden dar lugar a error. Por desgracia, los sistemas para efectuar estos ajustes son rudimentarios o no han sido bien validados.

El análisis continuo de las tasas de infección de un hospital concreto ayuda a comprobar si los esfuerzos destinados a controlarlas dan resultado y a establecer los aspectos en que deben centrarse las medidas de control y la instrucción. El conocimiento de las tasas de infección ayuda también en las conversaciones con la gerencia del hospital sobre las zonas que precisan recursos adicionales.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Base epidemiológica y medidas generales para la prevención y el control

Las infecciones nosocomiales siguen patrones epidemiológicos básicos que ayudan a organizar las medidas de prevención y control. Los patógenos nosocomiales tienen depósitos, se transmiten por vías previsibles y necesitan hospedadores susceptibles. Los depósitos y los focos se encuentran en elementos inanimados (p. ej., agua corriente contaminada con *Legionella*) y animados (p. ej., trabajadores sanitarios infectados o colonizados, pacientes, visitantes). La forma más frecuente de transmisión es bien la infección cruzada (p. ej., propagación indirecta de los patógenos de un paciente a otro a través de las manos mal lavadas del personal del hospital), o bien la autoinoculación (p. ej., aspiración de la flora bucofaríngea al pulmón a lo largo de una sonda endotraqueal). A veces, los patógenos (p. ej., los estreptococos del grupo A y muchos virus respiratorios) se propagan de manera indirecta de unas personas a otras a través de las gotitas infectivas liberadas con la tos o los estornudos. Mucho menos frecuente, aunque a menudo devastadora en términos de riesgo epidémico, es la verdadera propagación por el aire de núcleos de gotitas (como en la varicela nosocomial) o la propagación de un foco común mediante materiales contaminados (p. ej., yodóforos contaminados con *Pseudomonas*). Los factores que incrementan la predisposición de los hospedadores son los trastornos subyacentes y los muchos procedimientos e intervenciones médicas y quirúrgicas que soslayan o afectan las defensas normales del organismo.

Mediante su programa, el comité de control de infecciones del hospital debe establecer las medidas generales y específicas para controlar las infecciones así como revisar y recomendar los antisépticos y desinfectantes específicos para uso hospitalario. Dada la importancia de la infección cruzada, la medida preventiva que por sí sola es más importante en los hospitales es el lavado de las manos (cuadro 116-2). Entre las personas encargadas del servicio asistencial, el índice de observancia a la recomendación de lavarse las manos es muy reducido (<50%). Las razones citadas comprenden inconveniencia, apremio por el tiempo y lesiones cutáneas por el uso frecuente de jabón. La fricción con alcohol sin necesidad de enjabonar las manos es un método rápido y altamente eficaz que mejora la limpieza de las manos, ya que contiene emolientes y permite retener los aceites protectores naturales que se eliminan al enjuagar las manos varias veces. En la actualidad se recomienda frotarse las manos con alcohol antes de atender a cada paciente, con excepción de los casos en que las manos se encuentran muy sucias, en cuyo caso se deberán lavar con agua y jabón.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16476866]

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16476870]

Cuadro 116-2. Ejemplos de formas en que los médicos pueden contribuir al control de las infecciones

• Actuando como modelos para el resto del personal, prestando una atención cuidadosa a las recomendaciones sobre el lavado de las manos y a las precauciones de barrera durante los contactos con los pacientes y observando las precauciones de aislamiento establecidas.
• Corrigiendo correctamente a los cuidadores que no sigan las recomendaciones sobre el lavado de las manos o las precauciones de aislamiento.
• Aplicando los aparatos invasivos según las necesidades clínicas (y no según su comodidad).
• Retirando los aparatos invasivos con prontitud cuando dejan de ser clínicamente necesarios.
• Limitando la profilaxis antimicrobiana quirúrgica al período perioperatorio.
• Teniendo cuidado en la selección inicial de los antibióticos empíricos (evitando actitudes "contra todo").
• Limitando el espectro del tratamiento antibiótico una vez aislado el patógeno.
• Interrumpiendo el tratamiento antibiótico en el momento apropiado.
• Estando familiarizado con los patógenos transmitidos por vía sanguínea en el hospital y con los planes de control de la tuberculosis.
• Ordenando pronto las precauciones de aislamiento adecuadas en los pacientes infectados.
• Durante las visitas a los pacientes, alertando al personal de enfermería acerca de los fallos de asepsia (p. ej., apósitos sucios en contacto con catéteres intravasculares) y sobre las situaciones que favorecen la infección (p. ej., posturas de los pacientes que facilitan la aspiración).
• Notificando al personal de control de infecciones los posibles problemas de control de la infección (p. ej., infecciones de heridas quirúrgicas que se manifiestan una vez dado de alta el paciente).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical | Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Infecciones nosocomiales y relacionadas con dispositivos

El hecho de que de 25 a 50% de las infecciones nosocomiales se deban al efecto combinado de la propia flora del paciente y de los instrumentos cruentos subraya la importancia de mejorar el uso y el diseño de estos aparatos. Los programas de instrucción intensiva se vinculan con una reducción, por lo menos transitoria, de las tasas de infección mediante la mejora de la asepsia de la manipulación y la retirada lo más precoz posible de los dispositivos cruentos, pero a menudo resulta difícil mantener estos logros. Es importante señalar que el número reducido de personal entrenado pone en peligro la atención segura y eficaz de los pacientes y se ha vinculado con un mayor índice de infección y muerte entre los pacientes.

Infecciones urinarias

Las infecciones urinarias (*urinary tract infections*, UTI) causan hasta 40 a 45% de las infecciones intrahospitalarias; hasta 3% de los pacientes con bacteriuria desarrolla bacteriemia. Si bien las infecciones urinarias contribuyen sólo de 10 a 15% a prolongar la estancia hospitalaria e incrementar los costes, estas infecciones constituyen depósitos importantes y fuentes de diseminación de bacterias resistentes a los antimicrobianos en los hospitales. Prácticamente todas las infecciones urinarias intrahospitalarias aparecen después de una instrumentación o de la inserción de una sonda vesical, procedimientos que diariamente generan un riesgo de 3 a 10% de infección. Por lo general, las infecciones urinarias son producidas por microorganismos patógenos que ascienden hasta el espacio periuretral desde el perineo o el aparato digestivo (que constituye la patogenia más frecuente en la mujer) o a través de la contaminación intraluminal de las sondas vesicales, casi siempre por una infección cruzada proveniente de las personas que atienden al enfermo e irrigan las sondas o vacían las bolsas. Otras veces los microorganismos patógenos provienen de equipo urológico que no se ha desinfectado en forma adecuada y rara vez proceden de material contaminado (p. ej., cloruro acuoso de benzalconio diluido, que es un desinfectante poco eficaz).

Las medidas más importantes para prevenir las infecciones urinarias intrahospitalarias son: 1) introducir una sonda sólo cuando es absolutamente necesario y no por conveniencia de la persona que atiende al paciente, 2) utilizar una técnica aséptica para introducir las sondas y para realizar las instrumentaciones de las vías urinarias, 3) manipular y abrir los sistemas de drenaje con la menor frecuencia posible y 4) extraer las sondas a la mayor brevedad posible. Cada hospital debe diseñar

los criterios correspondientes para vigilar estas cuatro medidas.

Una medida que ayuda a evitar las fugas en el sistema es sellar la unión entre la sonda y el tubo de drenaje. También se pueden utilizar antimicrobianos tópicos en el meato urinario, desinfectantes para la bolsa de drenaje y sondas antiinfecciosas. En un metaanálisis y otros estudios más recientes se ha encontrado que las sondas revestidas de una aleación de plata reducen la frecuencia de bacteriuria, por lo menos durante el sondeo de corto plazo. Sin embargo, puesto que los resultados de los estudios son contradictorios, ninguna de estas tres últimas medidas se considera de uso habitual.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16418411]

Los antimicrobianos administrados por otros fines reducen el riesgo de infecciones urinarias durante los primeros cuatro días de instalada la sonda, después de lo cual surgen bacterias o levaduras resistentes como microorganismos patógenos. De igual forma, la descontaminación selectiva del intestino reduce el peligro. De nuevo, sin embargo, ninguna de estas medidas es de uso habitual.

La irrigación de las sondas, con o sin antimicrobianos, en realidad aumenta en ocasiones el riesgo de infección. En el varón sin obstrucción vesical algunas veces es más aceptable una sonda de preservativo que la sonda a permanencia, pero el riesgo de infecciones con ambas variedades es similar a menos que la conservación de la sonda de preservativo sea muy riguroso. Todavía no se define la participación de las sondas suprapúbicas para prevenir estas infecciones.

El tratamiento de las infecciones urinarias depende de los resultados de los urocultivos cuantitativos (véase cap. 269); los microorganismos patógenos más frecuentes son *Escherichia coli,* bacilos intranosocomiales gramnegativos, enterococos y *Candida*. En el tratamiento de las infecciones intrahospitalarias aplica un conjunto de medidas específicas. En primer lugar, en los pacientes con una sonda vesical a permanencia prolongada, en particular en las instituciones donde se atiende a los pacientes terminales, la "flora de la sonda" (que son los microorganismos que habitan en la biocapa o en incrustaciones dentro de la luz de la sonda) difiere de los microorganismos patógenos reales de las vías urinarias. Por tanto, ante la sospecha de una infección en un paciente con una sonda prolongada (en particular mujeres) es útil sustituir la sonda vesical y obtener una muestra de orina fresca. En segundo lugar, al igual que en todas las infecciones intrahospitalarias, en el momento de emprender el tratamiento con base en un cultivo positivo, es útil repetir el cultivo para verificar la persistencia de la infección. En tercer lugar, la frecuencia con que ocurren infecciones urinarias permite suponer erróneamente que este sitio aislado constituye el origen de la infección en el paciente hospitalizado con fiebre. Por tanto, en el tratamiento de las infecciones urinarias intrahospitalarias es importante valorar los síntomas del paciente, principalmente en las infecciones del polo superior (es decir, dolor en el flanco en el paciente consciente) y buscar signos de sedimento urinario anormal. Puesto que las infecciones urinarias intrahospitalarias suelen ocurrir en pacientes con sondas o sometidos a una instrumentación reciente, los síntomas urinarios bajos (p. ej., disuria) no siempre son confiables. En cuarto lugar, la obtención de *Staphylococcus aureus* en el urocultivo es en ocasiones una diseminación hematógena que indica la presencia de una infección

sistémica oculta. Por último, aunque *Candida* en la actualidad constituye el microorganismo patógeno más común en las infecciones urinarias intrahospitalarias del paciente internado en la unidad de cuidados intensivos, no se sabe si la candidiuria en ausencia de invasión del polo superior, obstrucción, neutropenia o inmunodepresión requiere tratamiento.

Neumonía

La neumonía causa entre 15 y 20% de las infecciones nosocomiales, pero ha originado 24% de los días extra de hospitalización y 39% de los costes adicionales, es decir, seis días y 6 000 dólares (basado en dólares de 1992) por episodio. Casi todos los casos de neumonía intrahospitalaria bacteriana son causados por aspiración de flora bucofaríngea endógena o intrahospitalaria (en ocasiones gástrica). Las neumonías intrahospitalarias originan más muertes que las infecciones en cualquier otro sitio del organismo. Sin embargo, la mortalidad atribuida a la neumonía producida por el uso de un respirador (que constituye la neumonía intrahospitalaria más común y fatal) se encuentra en el intervalo de 6 a 14%; esta cifra indica que el riesgo de morir por una neumonía intrahospitalaria depende en gran parte de otros factores, como otras enfermedades concomitantes, el tratamiento incorrecto con antimicrobianos y la presencia de microorganismos específicos (en especial *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter*). Con frecuencia la vigilancia y el diagnóstico preciso de neumonía resultan problemáticos en los hospitales puesto que muchos pacientes, en particular los internados en la unidad de cuidados intensivos, tienen radiografías de tórax anormales, fiebre y leucocitosis que se pueden atribuir a causas múltiples. → ***Las neumonías virales, que son en particular importantes en el paciente pediátrico y con inmunosupresión, se describen en la sección de virología y en el capítulo 239.***

Algunos de los factores de riesgo para padecer neumonía intrahospitalaria, en especial neumonía ligada al uso de un respirador, comprenden a los eventos que aumentan el riesgo de colonización por microorganismos patógenos potenciales (p. ej., uso previo de antimicrobianos, circuitos o equipo contaminado del respirador o reducción de la acidez gástrica); los que aumentan la posibilidad de aspiración del contenido bucofaríngeo en la parte inferior del aparato respiratorio (p. ej., intubación, nivel de conciencia reducido o presencia de una sonda nasogástrica); y aquéllos que reducen los mecanismos de defensa del hospedador en el pulmón y permiten el crecimiento excesivo de microorganismos patógenos aspirados (p. ej., neumopatía obstructiva crónica, senectud o cirugía en la parte superior del abdomen).

La finalidad de las medidas destinadas a reducir la frecuencia de la neumonía es reducir los factores de riesgo en la atención general de los pacientes (p. ej., reducir al mínimo la posición supina que facilita la aspiración) y mantener una asepsia rigurosa del equipo utilizado con el respirador (es decir, desinfectar o esterilizar todos los componentes que se utilizan también en este caso como nebulizadores, sustituir los circuitos de tubos a intervalos de más de 48 h, en lugar de hacerlo con mayor frecuencia, para reducir el número de fugas en el sistema y enseñar la técnica aséptica para la succión). En un gran estudio multicéntrico, el uso de sucralfato, que sirve como profilaxis de las

úlceras por estrés sin alterar el pH gástrico, no redujo el riesgo de neumonía ligada al uso de un respirador, no obstante su ventaja teórica de un menor riesgo de colonización gástrica con bacilos gramnegativos. Los beneficios de la descontaminación selectiva de la bucofaringe y el intestino con antimicrobianos no absorbibles y/o un esquema corto de antimicrobianos sistémicos después de la intubación han sido controversiales. Una de las medidas preventivas lógicas es que se debe investigar un poco más es el uso de cánulas endotraqueales con un canal para el drenaje subglótico de secreciones y el uso de un respirador mecánico incruento siempre que sea posible. Se debe señalar que incluso las acciones que reducen la neumonía ligada al uso de un respirador no suelen reducir la mortalidad global de la unidad de cuidados intensivos; este hecho indica que esta infección constituye un indicador en los pacientes con un riesgo alto de mortalidad.

En el capítulo 239 se describen los microorganismos patógenos más comunes de la neumonía intrahospitalaria y las acciones terapéuticas. Sin embargo, vale la pena subrayar algunas consideraciones sobre el diagnóstico y el tratamiento. Los criterios clínicos para el diagnóstico (p. ej., fiebre, leucocitosis, secreciones purulentas, infiltrados radiográficos nuevos o cambiantes, cambios en la demanda de oxígeno o la programación del respirador) son altamente sensibles pero muy poco específicos. Estos criterios tienen mayor utilidad para seleccionar a los pacientes que deberán someterse a un procedimiento broncoscópico o no broncoscópico a través del cual se obtiene una muestra de la parte inferior del aparato respiratorio protegida de la contaminación de la parte superior; el cultivo cuantitativo de este tipo de muestra tiene una sensibilidad diagnóstica cercana a 80%. La neumonía intrahospitalaria precoz, que se manifiesta durante los primeros cuatro días de hospitalización, suele ser producida por microorganismos patógenos extranosocomiales como *Streptococcus pneumoniae* y especies de *Haemophilus.* Las neumonías tardías suelen ser causadas por *S. aureus, P. aeruginosa,* especies de *Enterobacter, Klebsiella pneumoniae* o *Acinetobacter*, microorganismos que están causando cada vez más preocupación en las unidades de cuidados intensivos. Cuando se utilizan técnicas cruentas para diagnosticar una neumonía ligada al uso de un respirador, la proporción de muestras con bacilos gramnegativos disminuye de 50 a 70 a 35 a 45%. La infección polimicrobiana existe hasta en 20 a 40% de los casos. Todavía no se define la función de las bacterias anaerobias en la neumonía ligada al respirador. Tampoco se ha estudiado en forma concluyente la duración apropiada del tratamiento de la neumonía intrahospitalaria, aunque por lo general se dice que es de 10 a 21 días. Por último, en el paciente febril (en particular en aquél con una cánula endotraqueal o sonda nasogástrica), es importante buscar otros orígenes más ocultos de la infección del aparato respiratorio, en particular sinusitis bacteriana y otitis media.

Actualización--> La *American Thoracic Society y la Infectious Diseases Society of America* han publicado conjuntamente nuevas directrices para el tratamiento de la neumonía nosocomial (véase Lecturas adicionales). **<--Actualización**

Infecciones de las heridas quirúrgicas

Las infecciones de las heridas corresponden a 20 a 30% de las infecciones intrahospitalarias, pero contribuyen a 57% de los días adicionales de hospitalización y a 42% de los costes adicionales. Es

difícil evaluar la frecuencia de las infecciones de las heridas puesto que el período de incubación promedio de las infecciones de las heridas es de cinco a siete días, que es más prolongado que la mayor parte de las estancias posoperatorias y puesto que muchas cirugías en la actualidad se realizan en forma ambulatoria. Estas infecciones casi siempre son causadas por flora endógena o flora cutánea y de las mucosas adquiridas dentro de los hospitales y en ocasiones por diseminación aérea de escamas de piel de los miembros del equipo quirúrgico. En los quirófanos es raro que se produzca diseminación aérea verdadera de la infección a través de gotas a menos que exista un "diseminador" (p. ej., estreptococo del grupo A o estafilococo) en el personal. En general, los riesgos más comunes para que se produzca una infección posoperatoria de la herida son deficiencias en la técnica del cirujano, las enfermedades de fondo que padece el paciente (p. ej., diabetes mellitus, obesidad) y la programación deficiente de la profilaxis con antimicrobianos. Otros factores de riesgo son la presencia de drenes, la estancia hospitalaria preoperatoria prolongada, el hecho de rasurar el sitio quirúrgico el día antes de la operación, la cirugía prolongada y la presencia de una infección a distancia (p. ej., una infección urinaria no tratada).

En vista de la bibliografía tan abundante sobre los factores de riesgo para las infecciones en el sitio donde se realizan las cirugías y a la morbilidad y los costes reconocidos de estas infecciones se han valorado varias acciones. Las principales medidas de control son el uso de profilaxis con antimicrobianos al iniciar cualquier técnica de alto riesgo (véase el cap. 118), la atención que se presta a la técnica quirúrgica y la asepsia dentro del quirófano (p. ej., no rasurar el sitio operatorio hasta el momento de la cirugía y evitar los drenes abiertos o profilácticos) y el tratamiento preoperatorio de las infecciones activas. El índice de infección se ha reducido notificando los resultados de la vigilancia al cirujano. Las medidas que mejoran la resistencia del paciente a la infección son raras; por tanto, las reducciones en los índices de las infecciones posoperatorias de las heridas gracias al uso de oxígeno suplementario, la conservación de la normotermia o un mejor control de la glucemia durante el período perioperatorio en los estudios más recientes son muy excitantes. La revisión cada vez más extensa de los índices de infección a través de agencias reguladoras y otros subraya la importancia de clasificar los índices según los factores de riesgo del paciente y desarrollar sistemas relevantes para realizar comparaciones entre los hospitales y para vigilar la herida después de la baja hospitalaria (cuando se manifiesta más de 50% de las infecciones). La epidemia del virus de las vacas locas, circunscrita al Reino Unido, y varios casos de una variedad de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en seres humanos (cap. 362) producidos por priones resistentes a la desinfección han originado un conjunto de recomendaciones nuevas para descontaminar los instrumentos quirúrgicos, en particular los utilizados en las cirugías del sistema nervioso central o en pacientes con alguna enfermedad demencial de causa desconocida.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16249417]

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16249425]

El proceso para diagnosticar y tratar las infecciones de las heridas comienza evaluando en forma detallada el sitio quirúrgico en el paciente febril posoperado. Los datos clínicos varían desde una

celulitis evidente o un absceso hasta detalles sutiles como un "chasquido" esternal después de una cirugía de corazón abierto. Para el diagnóstico de una infección más profunda o un absceso subfrénico es necesario tener un alto índice de sospecha y utilizar una tomografía computadorizada o resonancia magnética. Algunas veces el diagnóstico de una infección de una prótesis, como un implante ortopédico, es sumamente difícil y obliga a utilizar alguna técnica radiográfica intervencionista para obtener una muestra periprotésica para cultivo. Los microorganismos patógenos más comunes en las infecciones posoperatorias de las heridas son *S. aureus*, estafilococo coagulasa negativo o bacterias enterales y anaeróbicas. En las infecciones posoperatorias de avance rápido, que se manifiestan en las primeras 24 a 48 h después de una cirugía, es importante sospechar estreptococo del grupo A o infección por *Clostridium* (caps. 121 y 126). El tratamiento de las infecciones posoperatorias de las heridas comprende el drenaje o la escisión quirúrgica del material infectado o necrótico y la administración de antimicrobianos que abaten a los microorganismos patógenos más probables o confirmados por medio de laboratorio.

Infecciones por la inserción de un catéter intravascular

Los catéteres y aparatos intravasculares constituyen una causa común de infección local, originando hasta 50% de las bacteriemias intrahospitalarias; los catéteres venosos centrales corresponden a 80 a 90% de estas infecciones. Los cálculos nacionales indican que en Estados Unidos se producen hasta 250 000 infecciones hematógenas por el uso de un catéter venoso central, con una mortalidad atribuible de 12 a 25% y un coste calculado de 25 000 dólares por episodio; entre 33 y 50% de estos episodios ocurre en la unidad de cuidados intensivos. En la actualidad, y gracias a que cada vez se atiende mejor a los pacientes graves en la comunidad, las infecciones hematógenas vinculadas con un catéter vascular en el paciente ambulatorio han recibido mucha más atención. En un estudio reciente de pacientes con bacteriemia en tres hospitales se encontró que el número de pacientes tratados por bacteriemia ligada a un instrumento adquirida dentro de un hospital o en la comunidad (es decir, en casa o a través de una terapéutica intravascular de una clínica) era similar. Este dato subraya la necesidad de ampliar las actividades de vigilancia.

Las infecciones hematógenas ligadas al uso de un catéter derivan en gran parte de la microflora cutánea del sitio de inserción, donde los microorganismos emigran por vía intraluminal hasta la punta del catéter, casi siempre durante la primera semana después de su inserción. Además, la contaminación de los casquillos de los catéteres vasculares centrales puede originar una infección intraluminal durante un período más prolongado, en particular cuando se trata de un catéter implantado o con fijación del manguito. La causa más frecuente de infección hematógena epidémica por un instrumento es la contaminación intrínseca de la solución, aunque es rara; la contaminación extrínseca puede originar hasta 50% de las bacteriemias endémicas ligadas a una solución arterial utilizada para vigilancia hemodinámica. Los microorganismos patógenos más comunes en las bacteriemias ligadas a un instrumento vascular son estafilococo coagulasa negativo, *S. aureus* (hasta 50% de los aislados es potencialmente resistente a la meticilina), enterococo, bacilos intranosocomiales gramnegativos y *Candida*.

Probablemente las infecciones causadas por un catéter vascular y por instrumentos vasculares de vigilancia constituyen la infección intrahospitalaria que mejor se puede prevenir. Algunas medidas de control comprenden la instrumentación de programas educativos con componentes didácticos e interactivos para personas que introducen y dan mantenimiento a los catéteres, el uso de ciertas precauciones para conservar una barrera estéril (p. ej., uso de ropa, guantes, cubrebocas y campos grandes) al introducir el catéter, uso de clorhexidina para realizar la asepsia de la piel antes de insertar el catéter o cerciorarse de extraer los "catéteres laxos". El hospital debe vigilar de manera periódica la observancia de estas medidas. Otra medida razonable de control en los adultos en quienes se espera que el catéter permanecerá en su sitio durante más de cinco días es el uso de un catéter venoso central impregnado con algún antimicrobiano o antiséptico si, después de implementar las medidas antes citadas, la frecuencia de infección hematógena por el catéter permanece por arriba de las metas fijadas por cada institución con base en los índices nacionales y ciertos factores locales. Otras medidas para controlar las infecciones ligadas al acceso vascular son evitar la región femoral para introducir un catéter por el riesgo tan alto de infección (probablemente por la densidad de la flora cutánea); cambiar un catéter periférico a otro sitio a intervalos específicos (p. ej., cada 72 a 96 h), lo que se facilita utilizando un equipo de terapéutica intravenosa; y aplicando transductores desechables para vigilar la presión y una técnica aséptica para introducir los transductores u otros instrumentos vasculares. Además se debe utilizar el material semitransparente moderno (que facilita el baño del paciente y la inspección del sitio y al mismo tiempo lo protege de las secreciones). Algunos de los temas que aún no se resuelven son la frecuencia ideal para rotar el sitio del catéter vascular central (dado que los cambios del catéter con ayuda de un alambre guía en el mismo sitio no reducen el riesgo de infección); la función de la pomada de mupirocina, que es un antibiótico tópico con actividad antiestafilocócica excelente, en el sitio; los grados relativos de riesgo impuestos por los catéteres centrales introducidos desde la periferia (catéteres PICC [*peripherally inserted central catheters*]); y el riesgo-beneficio del uso profiláctico de heparina para evitar la formación de trombos en el catéter, que pueden aumentar el riesgo de infección.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16230723]

La infección del instrumento vascular se sospecha por el aspecto del sitio donde se introdujo el catéter o por la presencia de fiebre o bacteriemia sin más orígenes en pacientes con un catéter vascular. Se confirma obteniendo la misma especie de microorganismo del hemocultivo (de preferencia dos cultivos extraídos de venas periféricas a través de venopunciones separadas) y de los cultivos semicuantitativos o cuantitativos de la punta del catéter vascular. Otras medidas de diagnóstico menos comunes son el tiempo diferencial hasta que se vuelve positivo (>2 h) para la sangre extraída a través del instrumento vascular comparándola con otra muestra de una vena periférica o diferencias en los cultivos cuantitativos (un aumento de cinco a 10 veces mayor) para las muestras de sangre extraídas simultáneamente de una vena periférica y del catéter vascular central. Cuando existe la posibilidad de sepsis (es decir, por fiebre o choque repentino con relación

cronológica al tratamiento vascular) se debe tomar una muestra de la solución o del producto hematológico para someterse a cultivo.

El tratamiento de este tipo de infecciones se dirige hacia el microorganismo patógeno que se obtiene de la sangre o el sitio infectado. Algunas consideraciones importantes en el tratamiento son la necesidad de una ecocardiografía (para evaluar la presencia de endocarditis bacteriana), la duración del tratamiento y la necesidad de extraer un catéter potencialmente infectado. En una publicación, casi 25% de los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* ligada a un catéter intravascular estudiados por medio de ecografía transesofágica mostraba datos de endocarditis; esto significa que esta prueba es de utilidad para definir la duración ideal del tratamiento. De hecho, se han publicado principios detallados sobre el tratamiento de las infecciones ligadas a un catéter intravascular y en la mayor parte de los casos de bacteriemia o fungemia en presencia de un catéter venoso central sin túneles se recomienda extraer el catéter. Algunos médicos, al intentar salvar un catéter potencialmente infectado, utilizan la técnica del "candado con antibióticos" (administración de una solución concentrada de antibióticos en la luz del catéter) además de antimicrobianos por vía sistémica. En un estudio realizado en catéteres de hemodiálisis, sólo 33% de los intentos por salvarlo tuvieron éxito, aunque el hecho de retrasar su extracción no aumentó el riesgo de complicaciones. Siempre que sea posible, el catéter vascular central potencialmente infectado se debe cambiar sobre un alambre guía. Si el cultivo de la punta del catéter extraído es positivo, el catéter nuevo se instalará en otro sitio; si el cultivo de la punta es negativo, el catéter nuevo se puede introducir en el sitio original. Para los pacientes con infección circunscrita al sitio del catéter casi siempre es posible administrar tratamiento sin necesidad de extraer el catéter. En los pacientes con tromboflebitis venosa supurativa es necesario extirpar la vena afectada. Los autores de los principios aconsejan que la decisión de extraer un catéter con túneles o un instrumento implantado que se sospecha que constituye el origen de la bacteriemia o fungemia debe basarse en la gravedad de la enfermedad del paciente, la evidencia de que el aparato se encuentra infectado, una evaluación de los microorganismos específicos y la presencia de complicaciones locales o sistémicas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Técnicas de aislamiento

Las normas escritas para el aislamiento de los pacientes infectados son un componente habitual de los programas de control de la infección. En 1996, los CDC revisaron sus normas de aislamiento con el fin de simplificarlas, reconocer la importancia de todos los líquidos orgánicos, secreciones y excreciones en la transmisión de los patógenos nosocomiales y orientar las precauciones hacia las vías principales de transmisión de las infecciones.

Las normas revisadas constan de dos niveles de precauciones. Las *precauciones habituales* cubren la asistencia de todos los pacientes ingresados en los hospitales y con ellas se pretende reducir el riesgo de transmisión de microorganismos desde focos de infección tanto conocidos como no conocidos. Estas precauciones consisten en el uso de guantes y el lavado de las manos para posibles contactos con 1) sangre, 2) con todos los demás líquidos orgánicos y secreciones y excreciones con independencia de que contengan o no sangre visible, 3) con la piel no intacta y 4) con las mucosas. Según los riesgos de exposición, las precauciones habituales abarcan también el uso de mascarilla, protección ocular y bata.

En el segundo nivel se encuentran las precauciones para la asistencia a los pacientes con sospecha o diagnóstico de colonización o infección por patógenos transmisibles. Estas normas basadas en la transmisión agrupan la categoría anterior y las normas de aislamiento específicas de enfermedades en tres grupos de precauciones basadas en las vías de transmisión probables: *precauciones frente a la transmisión aérea, precauciones frente a las gotitas* y *precauciones frente a los contactos.* Estos grupos de precauciones pueden combinarse para prevenir las enfermedades que se transmiten por más de una vía (p. ej., la varicela). Las normas revisadas incluyen los síndromes clínicos potencialmente contagiosos, como la diarrea aguda.

Como algunos patógenos prevalentes y resistentes a los antibióticos, en especial los enterococos resistentes a la vancomicina (*vancomycin-resistant enterococci*, VRE), pueden encontrarse en la piel intacta de pacientes hospitalizados, algunos expertos recomiendan utilizar guantes para todos los contactos con pacientes con enfermedades agudas y para los que estén ingresados en unidades de alto riesgo como las ICU. Diversos estudios recientes demuestran que el hecho de llevar guantes no evita la necesidad de lavarse las manos, ya que éstas se contaminan a veces al ponerse o quitarse los guantes. Algunos estudios indican que, en comparación con la asistencia habitual a los pacientes (es decir, sin usar barrera alguna), el uso de batas y guantes y la higiene de manos reducen el

riesgo de infección nosocomial; sin embargo, una valoración más reciente señalaba que el uso de batas por el personal no aporta beneficio adicional alguno al ya conseguido con el lavado de las manos y el uso de guantes. No obstante, la exigencia de mayores niveles de precaución podría mejorar en un 30% el cumplimiento de las recomendaciones de aislamiento por parte de los trabajadores sanitarios.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Epidemias y problemas nuevos

Los microorganismos nuevos y los que causan epidemias siempre constituyen una novedad, pero quizá corresponden a menos de 5% de las infecciones intrahospitalarias. En vista de la preocupación por los microorganismos nuevos las autoridades obligan a que los hospitales desarrollen planes de contingencia y respuesta. La investigación y el control de las epidemias en los hospitales exigen que el personal dedicado al control de las infecciones desarrolle una definición del caso, confirme que realmente existe un brote (ya que muchas epidemias aparentes son, en realidad, seudobrotes originados por artificios de vigilancia o del laboratorio), revise las prácticas de asepsia y de uso de los desinfectantes, determine la magnitud del brote, lleve a cabo una investigación epidemiológica para identificar las formas de transmisión, trabaje en estrecha relación con el personal de microbiología para cultivar las fuentes más comunes o los portadores existentes entre el personal en los casos apropiados y tipificar desde el punto de vista epidemiológico los cultivos importantes y extreme la vigilancia para valorar los efectos de las medidas de control. En general, estas medidas consisten en un refuerzo inicial de las prácticas de asepsia habituales durante una búsqueda de problemas de cumplimiento que puedan haber facilitado el brote, la garantía de que los casos se aíslan de forma adecuada (y la instauración de aislamiento y cuidado de una cohorte en caso necesario) y la puesta en práctica de otros testigos, dependiendo de los resultados de la investigación. A continuación se exponen algunos ejemplos de posibles problemas epidémicos.

Varicela

Cuando los trabajadores sanitarios resultan expuestos a la varicela en la comunidad o a través de los pacientes con infecciones al principio no diagnosticadas, o cuando este personal ocupó su puesto de trabajo en las 24 h previas a la aparición de la varicela, los responsables del control de las infecciones inician una investigación de la exposición a la varicela y establecen un plan de control. Se recogen los nombres de los trabajadores y pacientes expuestos, se revisan sus historias clínicas y (en caso necesario) se hacen pruebas serológicas para valorar la inmunidad, se notifica la situación a los médicos de los pacientes susceptibles expuestos, se considera la conveniencia de la administración de profilaxis posexposición con inmunoglobulina varicela-zoster (*varicella-zoster immune globulin*, VZIG) a los contactos inmunodeprimidos o a las mujeres gestantes (Cuadro 164-1), se considera el uso prioritario de aciclovir como estrategia alternativa para algunas personas susceptibles y se da de baja al personal expuesto susceptible durante el período de riesgo para la

enfermedad (ocho a 21 días o 28 días, si se ha administrado VZIG). La aplicación sistemática de vacunas contra varicela en los niños y empleados con predisposición reduce en grado considerable el riesgo y la frecuencia del contacto.

Tuberculosis

El resurgimiento de la tuberculosis pulmonar en Estados Unidos a partir de 1987 y un conjunto de brotes nosocomiales de infección por cepas resistentes a varios fármacos, ante todo de enfermos de SIDA y de sus cuidadores, obligaron a volver a considerar el control de esta enfermedad. Las medidas de control más importantes son el diagnóstico, aislamiento y tratamiento precoces de los casos, la identificación de las presentaciones atípicas (p. ej., infiltrados en los lóbulos inferiores sin cavitación), el uso de habitaciones privadas de aislamiento, con ventilación completa del aire y presión negativa con ventanas cerradas y seis a 12 o más cambios de aire por hora, el uso de máscaras faciales (aprobadas por el National Institute for Occupational Safety and Health) por los cuidadores que entren en las habitaciones de aislamiento, el posible uso de filtros para partículas de aire de alta eficacia y de luz ultravioleta para desinfectar el aire cuando no se disponga de otros testigos o éstos no sean fiables y el seguimiento mediante pruebas cutáneas del personal susceptible expuesto a los pacientes infecciosos antes del aislamiento de éstos.

Estreptococos del grupo A

Debe considerarse la posibilidad de un brote por estreptococos del grupo A incluso ante un solo caso nosocomial. La mayor parte de los brotes afecta a las heridas quirúrgicas y se debe a la presencia de un portador asintomático en el quirófano. El hecho de que el foco del portador sea extrafaríngeo, por ejemplo, rectal o vaginal, puede confundir la investigación. Los trabajadores sanitarios cuyo estado de portador se relacione con la transmisión nosocomial de los estreptococos del grupo A deben ser separados de la asistencia a los pacientes y no volver a ella hasta que se haya erradicado el foco mediante el tratamiento antimicrobiano apropiado.

Aspergillus

Las esporas de *Aspergillus* se encuentran en el ambiente, ante todo en las superficies con polvo. Estas esporas pasan al aire cuando se quitan los falsos techos para acceder a las tuberías o a los tendidos eléctricos o cuando se actúa en zonas polvorientas durante la renovación del hospital. Su inhalación por pacientes inmunodeprimidos (ante todo neutropénicos) conlleva el riesgo de infección pulmonar o sinusal y también de una aspergilosis diseminada. La vigilancia sistemática de los pacientes neutropénicos en relación con las infecciones por hongos filamentosos, como *Aspergillus* y *Fusarium*, ayuda a los hospitales a establecer si tienen riesgos ambientales indebidamente grandes. Los hospitales deben inspeccionar y limpiar de manera sistemática el equipo de manejo de aire, revisar todas las reformas previstas en el hospital e instalar las barreras adecuadas; hay que apartar a los pacientes inmunodeprimidos de las zonas de reforma y considerar la conveniencia de usar filtros de alta eficacia para partículas de aire en las habitaciones ocupadas por pacientes inmunodeprimidos.

Legionella

Los casos esporádicos y epidémicos de neumonía nosocomial por *Legionella* se deben, en la mayor parte de los casos, a la contaminación del agua potable y afectan ante todo a pacientes inmunodeprimidos, en particular a los tratados con glucocorticoides. El riesgo varía mucho de unas zonas geográficas a otras, dependiendo de la magnitud de la contaminación del agua caliente del hospital, de la presencia o ausencia de poblaciones de pacientes de alto riesgo y de las prácticas concretas de cada hospital (p. ej., uso deficiente de agua no estéril para el equipo de tratamiento respiratorio). Debe establecerse una vigilancia analítica de la *Legionella* nosocomial y es probable que deba pensarse en el diagnóstico de legionelosis con mayor frecuencia de lo que realmente se hace. Si se detectan casos, deberán efectuarse cultivos de muestras ambientales (p. ej., agua corriente). Si el resultado es positivo y si la tipificación de los microorganismos aislados en muestras clínicas y ambientales es coherente, se tomarán las correspondientes medidas para su erradicación (cap. 132). Otra posibilidad consiste en cultivar periódicamente muestras de agua corriente procedentes de las habitaciones de los pacientes de alto riesgo. Ante el dato de *Legionella*, debe hacerse un esfuerzo concertado para cultivar muestras de todos los pacientes con neumonía nosocomial por el microorganismo.

Bacterias resistentes a los antibióticos

Los brotes de resistencia a los antibióticos dependen de cualquiera de los siguientes acontecimientos: selección darwiniana de mutaciones cromosómicas de las bacterias, propagación de resistencia transmitida por plásmidos o por transposones entre las especies bacterianas y (re) ingreso en el hospital de pacientes con infecciones crónicas por bacterias resistentes. Tras la introducción de las cepas resistentes, su diseminación se produce por infección cruzada desde las manos no lavadas de los cuidadores o, a veces, a través de portadores o contaminación del ambiente. El control del brote (cuadro 116-3) depende de una estrecha vigilancia analítica con detección precoz del problema, del refuerzo de la asepsia sistemática (p. ej., la higiene de manos), de la puesta en funcionamiento de las precauciones de barrera para todos los pacientes colonizados o infectados, del uso de cultivos de vigilancia de los pacientes para valorar de manera más completa la magnitud de la colonización y el inicio en el momento apropiado de una investigación epidemiológica cuando crezca el número de casos. El personal colonizado que interviene en la transmisión nosocomial y los pacientes que suponen una amenaza pueden ser descontaminados; por ejemplo, la colonización por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina puede controlarse con antibióticos orales, entre ellos trimetoprim-sulfametoxazol y rifampicina, y con agentes tópicos, como el hexaclorofeno o la clorhexidina y mupirocina. En algunas ICU se ha recurrido con éxito a la descontaminación selectiva como medida de control de urgencia temporal en los brotes de infecciones por bacilos gramnegativos.

Cuadro 116-3. Regulación de la resistencia a los antimicrobianos: medidas a considerar

▪ Vigilar la presencia de resistencia a los antimicrobianos.
▪ Realizar tipificación molecular (es decir, electroforesis pulsada en campo de gel) cuando aumenta la frecuencia.
▪ Para la expansión clonal (es decir, brotes de una sola cepa): subrayar la higiene de las manos (frotarlas con alcohol y usar guantes); vigilar la observancia y proporcionar retroalimentación.
▪ Para la expansión policlonal (es decir, brotes de varias cepas): subrayar la prudencia al utilizar antimicrobianos (considerar la rotación de antimicrobianos en la unidad de cuidados intensivos); vigilar la observancia y proporcionar retroalimentación.
▪ En casos de problemas continuos: tomar muestras del paciente y las soluciones o proporcionar grupos de enfermería para los pacientes colonizados/infectados.
▪ Regular las infecciones ligadas a diferentes instrumentos.
▪ Enumerar de manera proactiva el soporte administrativo.

Fuente: Adaptado de: RA Weinstein, *Emerg Infect Dis* 7:188, 2001.

Un problema actual de resistencia bacteriana en los hospitales es la aparición de VRE. En un principio fue un problema de las ICU, pero en la actualidad se ha propagado a las salas generales de muchos hospitales. Los VRE son en particular problemáticos, dado el importante efecto "iceberg" existente (es decir, el hecho de que, por cada individuo con infección clínica existen otros muchos pacientes colonizados), la ocurrencia de colonizaciones tanto gastrointestinales como cutáneas (reflejo de la contaminación fecal de la piel de los pacientes graves hospitalizados) y la tendencia del microorganismo a contaminar el ambiente del enfermo, lo que puede potenciar el riesgo de infecciones cruzadas. El control de los VRE requiere una atención estricta al lavado de las manos por el personal, el uso concertado de precauciones de barrera o el establecimiento de cohortes de pacientes con colonización o infección conocidas y la insistencia en una limpieza completa de las habitaciones de dichos pacientes.

La propagación de la resistencia de *S. aureus* a la vancomicina es un problema importante. Se han descrito infecciones clínicas de algunos pacientes por cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina a causa de plásmidos derivados de VRE que son también menos sensibles a la vancomicina, debido a tratamientos prolongados o repetidos con dicho antibiótico, a colonización por VRE, o ambas cosas. La detección de estas cepas requiere una mayor actividad analítica y su identificación debe poner en marcha una enérgica investigación epidemiológica, así como enérgicas medidas de control de la infección.

Dado que muchos de estos problemas de resistencia se deben al uso excesivo de antibióticos de amplio espectro, hay que considerar que las políticas de control de los antibióticos son una pieza clave de los esfuerzos dirigidos a controlar las resistencias. Aunque no se ha demostrado en estudios prospectivos y controlados la eficacia de las medidas de control de los antibióticos en

cuanto a la reducción de las tasas de resistencia antimicrobiana, parece oportuno limitar el uso de determinados agentes a indicaciones estrictamente definidas o, posiblemente, rotar el uso de las clases de antibióticos para limitar una presión selectiva sobre la flora nosocomial.

Terrorismo biológico

El ataque terrorista del World Trade Center en la ciudad de Nueva York; los demás eventos acontecidos el 11 de septiembre de 2001; y el envío por correo de esporas de carbunco en Estados Unidos han convertido al terrorismo biológico en una fuente importante de preocupación para los programas de control de infecciones en los hospitales. Los factores básicos para que un hospital se encuentre preparado (cuadro 116-4) son educación, comunicación interna y externa y evaluación del riesgo. De los elementos de terrorismo biológico de la categoría A (cap. 205), la viruela es uno de los más preocupantes para la inteligencia estadounidense. Por tanto, en diciembre del 2002 el Presidente de Estados Unidos recomendó vacunar contra la viruela a un grupo de personal militar y hospitalario; los CDC tienen información actualizada sobre una gran variedad de asuntos ligados a las vacunas y otros temas de terrorismo biológico (véase http://www.bt.cdc.gov).

Cuadro 116-4. Características de los hospitales preparados ante el terrorismo biológico

Servicio de urgencias: educar al personal sobre el diagnóstico de terrorismo biológico, la definición de casos y las precauciones apropiadas de aislamiento con base en los síndromes.
Laboratorio: identificar los protocolos y procedimientos de seguridad en el laboratorio ante elementos de terrorismo biológico.
Farmacia: diseñar planes para almacenar, designar y trasladar medicamentos y vacunas.
Enfermería: evaluar la capacidad desde el punto de vista del número de camas y de aislamiento; ayudar a diseñar planes de contingencia para obtener más camas dando de alta a ciertos pacientes y difiriendo otros ingresos.
Policía hospitalaria: planear las responsabilidades como primera persona que acude al sitio y evaluar el riesgo.
Correo: planear la evaluación del riesgo y la necesidad de utilizar equipo protector conforme sea necesario.
Edificios e ingeniería: evaluar los sistemas de manejo aéreo y asegurar la familiaridad con los testigos; educar al personal sobre la descontaminación ambiental.
Áreas de pacientes ambulatorios: diseñar planes para la evaluación y estadificación de los familiares y la comunidad con el fin de proporcionarles medicamentos profilácticos y/o vacunas.
Salud pública: evaluar los recursos de salud pública y abrir líneas de comunicación, educación y vigilancia.
La comunidad: planear para que los médicos infectólogos funcionen como enlace/facilitadores del servicio de urgencias, los laboratorios y la comunidad.
Administración: evaluar los recursos como suministros médicos, transporte, capacidad, agua potable, instalaciones higiénicas, respaldo de los proveedores, respaldo en cuanto al número de camas, etc. Vigilar el desarrollo de un sistema de comando ante ciertos incidentes.

"Oficial guardián": instituir este puesto para ayudar a vigilar al personal y mantenerlos funcionando.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aspectos relacionados con la salud laboral

El servicio de salud laboral es un componente esencial de los esfuerzos encaminados a controlar las infecciones. Los nuevos trabajadores deben ser estudiados por el servicio, donde se les hará una historia de sus enfermedades contagiosas, se buscarán pruebas de inmunidad frente a distintas enfermedades como la hepatitis B, la varicela, el sarampión y la rubeola, se administrarán, en caso necesario, vacunaciones frente a la hepatitis B, el sarampión, la rubeola o la varicela y se recordará la necesidad de la vacunación anual frente a la influenza. También pueden hacerse pruebas cutáneas basales y "de refuerzo" con el derivado proteínico purificado de tuberculina y puede iniciarse la instrucción del personal sobre su responsabilidad en el control de la infección. Los estudios de los trabajadores se codificarán para cumplir los requisitos de acreditación y de los microorganismos reguladores.

El servicio sanitario para empleados debe tener protocolos para saber qué hacer ante las personas que se han expuesto a alguna enfermedad contagiosa, como los que tienen contacto con la sangre de un paciente con VIH o virus de hepatitis B o C. Por ejemplo, después de la exposición a VIH se recomienda administrar profilaxis con una combinación de dos o tres antirretrovíricos; se puede obtener información gratuita a través de la CDC PEPLine (1-888-VIH-4911). También son necesarios protocolos para aplicar a los trabajadores que sufran enfermedades contagiosas habituales como la varicela, las producidas por estreptococos del grupo A, infecciones respiratorias o diarrea infecciosa, así como para otras menos frecuentes, pero que constituyan problemas de salud pública muy notorios como la hepatitis crónica por los virus B o C o la infección por el VIH, para las que los CDC y la Society for Healthcare Epidemiology of America han publicado normas de control de la exposición.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Actualización--> American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 171:388, 2005 (http://www.thoracic.org/adobe/statements/guide1-29.pdf) <--Actualización

Centers for Disease Control and Prevention: Environmental infection control guidelines. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. MMWR 2003 (in press)

Centers for Disease Control and Prevention: Guideline for hand hygiene in health-care settings: Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. MMWR 51(RR-16):1, 2002

Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: Recommendations of CDC, the Infectious Diseases Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. MMWR 49(RR-10):1, 2000

Hubmayr RD: Statement of the 4th International Consensus Conference in Critical Care on ICU-Acquired Pneumonia. Intensive Care Med 28:1521, 2002 [PMID: 12583368]

Maki DG, Weinstein RA: Nosocomial infection in the intensive care unit, in *Critical Care Medicine—Principles of Diagnosis and Management in the Adult*, 2d ed, JE Parillo, RP Dellinger (eds). Saunders, Philadelphia, 2001, pp 981–1046

Mermel LA et al: Guidelines for the management of intravascular catheter–related infections. Clin Infect Dis 32:1249, 2001 [PMID: 11303260]

O'Grady NP et al: Guidelines for the prevention of intravascular catheter–related infections. Clin Infect Dis 35:1281, 2002

Schwartz DS, Weinstein RA: Fever in hospitalized patients, in *Clinical Infectious Diseases: A Practical Approach*, R Root et al (eds). Oxford, New York, 1999, pp 449–458

Shojania KG et al (eds): *Making Health Care Safer: A Critical Analysis of Patient Safety Practices*. AHRQ Publication No. 01-E058. Rockville, MD, Agency for Healthcare Research and Quality, 2001

Weinstein RA, Bonten M (eds): *Infection Control in the ICU Environment*. Boston, Kluwer, 2002

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Infecciones en los receptores de trasplantes: introducción

El estudio de las infecciones en los receptores de trasplantes implica la valoración tanto del donante como del receptor del órgano trasplantado. Las infecciones consecutivas a un trasplante se complican debido a los fármacos necesarios para aumentar las probabilidades de supervivencia del órgano trasplantado pero que, al mismo tiempo, pueden producir una inmunodepresión en el hospedador. Así, lo que podría haber sido una infección latente o asintomática en un donante inmunocompetente o en un receptor antes de recibir el trasplante, se convierte en un problema potencialmente fatal cuando el segundo entra en inmunodepresión.

Se ha descrito la transmisión de diversos microorganismos con los órganos trasplantados (cuadro 117-1). Una atención cuidadosa a la esterilidad del medio utilizado para tratar el órgano, junto con un estudio microbiológico meticuloso, reducen las tasas de transmisión de las bacterias que pueden existir o crecer en el medio de cultivo del órgano. Se calcula que entre 2 y más de 20% de los riñones donantes están contaminados por bacterias, en la mayor parte de los casos por microorganismos que colonizan la piel o que crecen en el medio de cultivo de tejido utilizado para bañar el riñón donante a la espera del trasplante. La tasa registrada de contaminación de los trasplantes de médula ósea alcanza incluso 17%, aunque lo habitual es que se sitúe en torno a 1%. El uso de columnas de enriquecimiento y los procedimientos para eliminar anticuerpos monoclonales aumentan la incidencia de la contaminación. Hasta 2% de las médulas crioconservadas y de las células precursoras de sangre periférica trasfundidas como parte del tratamiento del cáncer se encuentran contaminadas. En una serie de pacientes que recibió productos contaminados, 14% presentaron fiebre o bacteriemia, pero ninguno de ellos murió. Los resultados de los cultivos llevados a cabo en el momento de la crioconservación y en la posterior descongelación ayudaron a elegir el tratamiento que se administró a los receptores.

Cuadro 117-1. Microorganismos transmitidos por trasplantes de órganos y sitios de reactivación[a]

	Sangre	Pulmones	Corazón	Cerebro	Hígado	Piel
Virus						
Citomegalovirus[b]	+	+	+/–	+	+	+
Virus de Epstein-Barr[c]	+	+	+	+	+	+
Virus del herpes simple		+			+	+
Virus del herpes simple humano tipo 6	+	+		+		+
Virus del herpes simple humano tipo 8[b]	+	+/–			+/–	+
Virus de hepatitis B y C					+	
Encefalopatía espongiforme bovina (prión)[d]				+		
Virus de la rabia[e]				+		
Virus del Nilo Occidental				+		
Hongos						
Candida albicans	+	+			+	+
Histoplasma capsulatum	+	+			+	
Cryptococcus neoformans	+	+		+		+
Parásitos						
Toxoplasma gondii[f]		+	+	+		
Strongyloides stercoralis[g,h]		+				
Trypanosoma cruzi[h]			+			
Plasmodium falciparum[h]	+					

[a] +, bien documentado; ±, probable.

[b] El órgano trasplantado tiende a manifestar reactivación de citomegalovirus. Lo mismo puede decirse del herpesvirus humano tipo 8 (herpesvirus del sarcoma de Kaposi).

[c] La reactivación del virus de Epstein-Barr casi siempre se manifiesta en forma de proliferación extranodal de células B transformadas que ocurre como enfermedad difusa o como una tumoración en un solo órgano.

[d] La encefalopatía espongiforme de bovino, causada por un prión, se puede transmitir con los órganos.

[e] Se ha transmitido rabia a través de trasplantes de córnea.

[f] *T. gondii* casi siempre se ubica en el cerebro. En los receptores de médula ósea también puede haber neumonitis aguda. Los receptores de corazón desarrollan trastornos del aloinjerto.

[g] En la enfermedad pulmonar (casi siempre neumonía bacteriana por gramnegativos) puede haber "hiperinfección" por *Strongyloides*.

[h] A pesar de que se ha descrito la transmisión con los órganos, ésta es rara.

En muchos centros de trasplantes, la transmisión de las infecciones del donante que pueden permanecer latentes o clínicamente inactivas impulsó el desarrollo de protocolos específicos para la detección sistemática de éstas. Además de solicitar estudios serológicos centrados en virus como los del grupo herpes (virus del herpes simple [*herpes simplex virus*, HSV] 1, HSV-2), virus de la varicela-zoster (*varicella-zoster virus*, VZV), citomegalovirus (CMV), herpesvirus humano (*human herpesvirus*, HHV) tipo 6, virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV), HHV-8, virus de las hepatitis B y C, VIH y virus linfotrópico de linfocitos T del ser humano (*human T-cell lymphotropic virus*, HTLV) tipo I y en parásitos como *Toxoplasma gondii*, los médicos responsables de los órganos donantes deben considerar el estudio de parásitos en las heces y de pruebas cutáneas para *Mycobacterium tuberculosis*. Es indispensable investigar los hábitos nutricionales del paciente (p. ej., el consumo de carne cruda o pescado o de productos lácteos no pasterurizados), sus ocupaciones o preferencias (p. ej., jardinería o espeleología) y sus viajes (p. ej., que haya viajado a regiones expuestos a hongos endémicos). Se supone que el receptor también habrá sido evaluado de la misma forma. En el presente capítulo se toman en consideración los aspectos de la infección que son únicos en diversos contextos de trasplantes.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Infecciones de los receptores de trasplantes de médula ósea y de células precursoras hematopoyéticas

El trasplante de médula ósea o de células precursoras hematopoyéticas, tanto en pacientes con inmunodeficiencia como con cáncer, produce un estado transitorio de incompetencia inmunitaria completa. Inmediatamente después del trasplante, faltan por completo tanto las células fagocitarias como las inmunitarias (células T y B), por lo que el hospedador es extremadamente sensible a las infecciones. La reconstrucción que sigue al trasplante se ha comparado a la maduración del sistema inmunitario del recién nacido. Sin embargo, esta analogía no permite pronosticar por completo las infecciones que sufrirán los receptores de trasplantes de médula ósea (*bone marrow transplant*, BMT) o de células precursoras hematopoyéticas (*hematopoietic stem cell transplant*, HSCT), ya que la médula ósea nueva debe madurar en un hospedador que ya ha sufrido varias infecciones latentes. Sin embargo, surgen infecciones en un marco de tiempo predecible después del trasplante (cuadro 117-2).

Cuadro 117-2. Infecciones después del trasplante de médula ósea

	Período transcurrido después del trasplante		
Sitio de la infección	**Temprano (menos de un mes)**	**Intermedio (uno a cuatro meses)**	**Tardío (más de seis meses)**
Diseminada	Bacterias (aerobios gramnegativos, grampositivos)	Bacterias (*Nocardia*, causas de actinomicosis)	Bacterias encapsuladas (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis*)
		Hongos (*Candida, Aspergillus*)	
Piel y mucosas	Virus del herpes simple	Herpesvirus humano tipo 6	Virus de varicela-zoster
Pulmones	Virus del herpes simple	Virus (citomegalovirus, herpesvirus humano tipo 6)	
		Parásitos (*Toxoplasma gondii*)	
		Hongos (*Pneumocystis*)	
Riñones			Virus (BK)
Cerebro			Parásitos (*T. gondii*)
			Virus (JC)

Infecciones bacterianas

En el primer mes a partir del trasplante de médula ósea o de células precursoras hematopoyéticas, las complicaciones infecciosas son las mismas que sufren los pacientes granulocitopénicos tratados con quimioterapia por una leucemia aguda (cap. 72). Como en estos enfermos la neutropenia suele durar de una a cuatro semanas, en muchos centros se administran antibióticos profilácticos desde el momento en que se inicia la quimioterapia. La levofloxacina reduce la frecuencia de bacteriemia gramnegativa en estos pacientes. Durante los primeros días después de un trasplante de médula ósea es frecuente observar infecciones bacterianas. Los microorganismos causales son básicamente bacterias aerobias del intestino (*Escherichia coli, Klebsiella, Pseudomonas*) y bacterias encontradas en la piel o en los catéteres intravenosos (*Staphylococcus aureus,* estafilococo coagulasa negativos). Después de los primeros días de neutropenia predominan las infecciones por bacterias filamentosas (*Nocardia* y los microorganismos que causan actinomicosis). Durante el período tardío después de un trasplante (más de seis meses después de la reconstitución de médula ósea) con frecuencia aparecen episodios de bacteriemia por microorganismos encapsulados.

Infecciones micóticas

Después de la primera semana del trasplante, las infecciones micóticas son cada vez más frecuentes. Al igual que en la mayoría de los pacientes con granulocitopenia, en este caso predominan las infecciones por *Candida*. Con el uso gradual de fluconazol en forma profiláctica ha aumentado la frecuencia de infecciones por hongos resistentes como *Candida glabrata* y *Aspergillus*. En los pacientes con enfermedad de injerto contra hospedador (*graft-versus-host disease*, GVHD) que necesitan un tratamiento prolongado o indefinido a base de glucocorticoides y otros inmunosupresores [p. ej., ciclosporina, tracolimus, micofenolato de mofetilo, rapamicina, alemtuzumab (anticuerpo antilinfocito y antitimocítico)], el riesgo de padecer una infección micótica es mayor (casi siempre por *Candida* o *Aspergillus*) incluso después de que el injerto "prende" y se resuelve la neutropenia. En estos pacientes también existe riesgo de que se reactiven las infecciones micóticas (histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis) en las regiones donde habitan los hongos endémicos o cuando participan en alguna actividad como espeleología o jardinería.

Parasitosis

En vista del riesgo tan alto y prolongado de padecer neumonía por *Pneumocystis* (en particular entre los pacientes que reciben tratamiento por algún cáncer hematológico), la mayoría de estos enfermos debe recibir profilaxis de mantenimiento con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), empezando un mes después de que "prende" el injerto y prolongarlo por lo menos duarante un año. Este tipo de profilaxis también protege a los pacientes seropositivos para *T. gondii*, que puede causar neumonía y lesiones del sistema nervioso central (SNC). Una de las ventajas de administrar diariamente TMP-SMX durante un año después del trasplante es la protección que le confiere contra *Listeria monocytogenes* y la infección por *Nocardia*, así como infecciones tardías por *Streptococcus*

pneumoniae y *Haemophilus influenzae,* que son consecuencia de la incapacidad de la médula ósea inmadura para responder a los polisacáridos antigénicos.

Infecciones víricas

Los receptores de BMT/HSCT son vulnerables a las infecciones causadas por distintos tipos de virus, incluidos los síndromes de reactivación secundarias a la mayor parte de los HHV (cuadro 117-3) y las infecciones producidas por los virus que circulan en la comunidad.

Cuadro 117-3. Síndromes por virus del grupo herpes en receptores de trasplantes

Virus	Reactivación de la infección
Virus del herpes simple tipo 1	Lesiones bucales, algunas veces conlleva neumonía, descrito únicamente en receptores de trasplantes de médula ósea
	Hepatitis
Virus del herpes simple tipo 2	Lesiones anogenitales pronunciadas o persistentes
	Hepatitis
Virus de varicela-zoster	Zoster (potencialmente diseminado)
Citomegalovirus	Conlleva rechazo del injerto, fiebre, fracaso de la médula ósea, neumonitis, trastornos digestivos, otros
Virus de Epstein-Barr	Enfermedad linfoproliferativa de células B
	Leucoplaquia vellosa bucal (rara)
Herpesvirus humano tipo 6	Fiebre, eritema,[a] neumonitis, supresión de la médula ósea, encefalitis (manifestaciones controversiales)
Herpesvirus humano tipo 7	Indefinido
	Sarcoma de Kaposi
	Linfoma con derrame primario (raro)
Herpesvirus humano tipo 8 y herpesvirus relacionado con sarcoma de Kaposi	Enfermedad multicéntrica de Castleman (raro)

[a] Se puede observar un eritema con las infecciones primarias, pero es difícil de distinguir de otros eritemas que aparecen en estos pacientes.

Nota: BMT, trasplante de médula ósea.

Virus del herpes simple

En las dos primeras semanas siguientes al trasplante, la mayoría de los pacientes seropositivos para el HSV-1 eliminan el virus en la bucofaringe. La probabilidad de aislar el virus disminuye con el tiempo. Se ha demostrado que la administración profiláctica de aciclovir (o valaciclovir) a los receptores de BMT/HSCT reduce la mucositis y evita la neumonía por HSV (un cuadro raro, descrito

casi exclusivamente en receptores de BMT). La profilaxis con aciclovir puede evitar tanto la esofagitis (generalmente debida al HSV-1) como la enfermedad anogenital (a menudo causada por el HSV-2). → ***Para una exposición más detallada, véase el capítulo 163.***

Virus de la varicela-zoster

La reactivación del herpes zoster puede producirse durante el primer mes, pero lo más frecuente es que lo haga varios meses después del trasplante. Las tasas de reactivación son de aproximadamente 40% en los receptores de trasplantes alogénicos y del 25% en los trasplantes autógenos. Un paciente inmunodeprimido puede sufrir la propagación de un zoster circunscrito. Por fortuna, la enfermedad diseminada se controla casi siempre con aciclovir en dosis altas. Debido a la gran incidencia de diseminación del herpes zoster en los pacientes con lesiones cutáneas, en algunos centros se administra aciclovir con fines profilácticos para prevenir la enfermedad grave. Parece que, en dosis bajas (400 mg por vía oral tres veces al día), previene eficazmente la reactivación del VZV. Sin embargo, el aciclovir también inhibe el desarrollo de la inmunidad específica frente a este virus, por lo que su administración durante sólo seis meses después del trasplante no evita el desarrollo de la infección cuando se interrumpe el tratamiento. Algunos datos apoyan la eficacia de la administración de aciclovir en dosis bajas durante un año completo tras el trasplante, con lo que pueden eliminarse la mayor parte de los casos de zoster postrasplante. → ***Para una exposición más detallada, véase el capítulo 164.***

Citomegalovirus

La infección causada por CMV (neumonía intersticial, supresión de la médula ósea o fracaso del injerto) casi siempre comienza entre 30 y 90 días después del trasplante, cuando la cuenta de granulocitos es suficiente pero todavía no ocurre la reconstitución inmunitaria. Esta infección por CMV es rara antes de 14 días después del trasplante y en ocasiones se manifiesta hasta cuatro meses después de la operación. Es un problema preocupante durante el segundo mes después del trasplante, en particular en los receptores alogénicos BMT/HSCT. Cuando se eliminan las células T de la médula del donador (para prevenir enfermedad de injerto contra hospedador o eliminar la posibilidad de un tumor de células T), esta enfermedad puede manifestarse antes. El uso de un anticuerpo □CD52 (alemtuzumab) para prevenir la enfermedad de injerto contra hospedador en el trasplante sin mieloablación aumenta la frecuencia de infección por CMV. Algunos pacientes que reciben ganciclovir (para profilaxis, tratamiento preventivo o curativo; véase más adelante en el presente capítulo) desarrollan infección por CMV incluso después de cuatro meses después del trasplante; al parecer el tratamiento retrasa la respuesta inmunitaria normal a la infección por CMV. Si bien esta infección algunas veces se manifiesta por fiebre aislada, granulocitopenia o trastornos digestivos, la causa principal de muerte en estos pacientes es la neumonía.

Si se utiliza de forma sistemática sangre negativa para el CMV o hemoderivados filtrados, sólo habrá riesgo de infección primaria por este virus en los trasplantes alogénicos en los que el donante sea seropositivo para el CMV y el receptor sea seronegativo. La reactivación de la infección o la

sobreinfección por otra cepa procedente del donante también es frecuente en los receptores positivos para el CMV y la mayoría de los pacientes seropositivos receptores de trasplantes de médula ósea eliminan CMV, con o sin manifestaciones clínicas. La enfermedad grave es mucho más frecuente en los receptores alogénicos y suele asociarse a GVHD. Además de la neumonía y de la supresión de la médula ósea (con menos frecuencia, también fracasa el injerto), las manifestaciones de la enfermedad por el CMV en los receptores de BMT/HSCT consisten en fiebre con o sin artralgias, mialgias y esofagitis. Las ulceraciones afectan al aparato digestivo, tanto en sus porciones altas como bajas, y la diarrea causada por la GVHD puede ser difícil distinguir de la secundaria a la infección por el CMV. El descubrimiento del virus en el hígado de un paciente con GVHD no significa necesariamente que el CMV sea el responsable de las alteraciones de las enzimas hepáticas.

El tratamiento de la enfermedad por CMV en los receptores de BMT/HSCT abarca medidas dirigidas a la profilaxis, la supresión, el tratamiento previo o el tratamiento curativo. La profilaxis reduce la incidencia de la enfermedad a costa de tratar a muchos pacientes que, de otra forma, no necesitarían tratamiento. Debido a la gran mortalidad de la neumonía por CMV en estos pacientes y a la dificultad de diagnosticar precozmente la enfermedad, en algunos centros se utiliza la profilaxis con ganciclovir por vía intravenosa (u oral), habiéndose demostrado que con ello se logra abortar la infección por CMV durante el período de máxima vulnerabilidad (desde el momento en que prende el injerto al día 120 a partir del trasplante). El problema principal de la administración de este fármaco son sus efectos adversos, entre los que destaca una supresión de la médula ósea proporcional a las dosis (trombocitopenia, leucopenia, anemia y pancitopenia). Como la frecuencia de la neumonía por CMV es menor en los receptores de BMT autógenos (2 a 7%) que en los alogénicos (10 a 40%), no debe hacerse una profilaxis sistemática en los primeros hasta no disponer de un antivírico menos tóxico.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16365468]

Igual que la profilaxis, el tratamiento supresor, dirigido a los pacientes en los que la reacción en cadena de la polimerasa para el CMV o el cultivo del virus en la orina hayan sido positivos, supone un tratamiento innecesario de muchos pacientes (basado en una prueba analítica cuyo valor predictivo de la enfermedad no es muy alto) con fármacos que tienen efectos adversos. En la actualidad, y debido a la neutropenia que produce el ganciclovir en los receptores de BMT/HSCT, la mayor parte de los centros se adelantan a los acontecimientos y tratan a los pacientes en quienes detectan el antígeno o el DNA del CMV en la sangre. La eficacia de esta estrategia es casi igual a la de la profilaxis o la supresión, pero su toxicidad es inferior. Los análisis cuantitativos de la carga viral, que no dependen de los leucocitos polimorfonucleares circulantes, han venido a sustituir a los estudios basados en antígenos y son los que se utilizan en la mayor parte de las instituciones. Un resultado positivo (o elevación de la titulación) obliga a administrar tratamiento preventivo.

El tratamiento de la neumonía por CMV en los receptores de BMT/HSCT requiere la administración tanto de inmunoglobulina intravenosa (*intravenous immune globulin*, IVIG) como de ganciclovir. En

los pacientes que no toleran este fármaco, una alternativa útil es el foscarnet, aunque puede producir nefrotoxicosis y desequilibrios electrolíticos. La transfusión de células T específicas para el CMV procedentes del donante reduce la viremia en una pequeña proporción de pacientes, y de ello se deduce que, en el futuro, la inmunoterapia podría desempeñar un papel activo en el tratamiento de esta enfermedad. → ***Para una exposición más detallada, véase el capítulo 166.***

Herpesvirus humano 6 y 7

El HHV-6, que constituye la causa de la roseola en el niño, es un herpesvirus universal que se reactiva (según el hemocultivo del virus) en alrededor de 50% de los receptores de trasplantes entre dos y cuatro semanas después de la operación. En algunos casos, parece que la reactivación del HHV-6 se vincula con neutropenia y, lo mismo que sucede con el CMV, el virus puede encontrarse en las células de la médula ósea. Es posible que la reactivación del HHV-6 sea la responsable de algunos de los episodios de neutropenia observados tras un BMT. Aunque en las encefalitis postrasplante se ha encontrado el HHV-6 en el líquido cefalorraquídeo (LCR), su causalidad en este cuadro no está definitivamente establecida. A veces, se detecta DNA del virus en las muestras de pulmón tras el trasplante, pero su intervención en la neumonitis no está clara. Aunque se ha demostrado que el HHV-6 es sensible *in vitro* al foscarnet (y en algunos casos al ganciclovir), no se conoce bien la eficacia del tratamiento antivírico. Poco se sabe acerca de otro virus similar, el HHV-7, y acerca de su papel en las infecciones postrasplante. → ***Para una exposición más detallada, véase el capítulo 166.***

Virus de Epstein-Barr

La infección primaria por el EBV puede ser mortal en los receptores de trasplantes y su reactivación puede originar una enfermedad linfoproliferativa (*lymphoproliferative disease*, LPD) de células B que también puede ser mortal en los pacientes que reciben fármacos inmunodepresores. La localización del EBV en las células B provoca varios fenómenos interesantes en los receptores de BMT/HSCT. La ablación medular inducida como parte del procedimiento del trasplante puede eliminar el EBV latente en el hospedador. A continuación, la infección puede adquirirse de nuevo inmediatamente después del trasplante a través de las células B infectadas del donante. En casos raros, el trasplante procedente de un donante seronegativo se traduce en la curación. De esta forma, el receptor quedará en situación de riesgo para una segunda infección primaria.

En las células B del receptor puede desarrollarse una LPD vinculada al EBV (si es que alguna de ellas sobrevive a la ablación medular), pero lo más probable es que la enfermedad se deba al crecimiento de las células donantes infectadas. Tanto la replicación típica como la latente de EBV son más probables durante la inmunosupresión (es decir, se vinculan con la GVHD y al uso de anticuerpos frente a las células T). Aunque con menos frecuencia, en los trasplantes autógenos también puede producirse reactivación cuando el receptor presenta ablación de las células T (p. ej., pacientes que reciben anticuerpos contra linfocitos T para el tratamiento de un linfoma de células T con insuficiencia medular). La LPD-EBV, que suele manifestarse uno a tres meses después de

prendido el injerto, puede producir fiebre alta y adenopatías cervicales, es decir, síntomas similares a los de la mononucleosis infecciosa, aunque lo más frecuente es que se manifieste como una enfermedad extraganglionar. La incidencia de 0.6% en los receptores de BMT/HSCT alogénicos contrasta con las cifras cercanas a 5% en los receptores de trasplantes renales y de hasta 20% en los trasplantes cardíacos. En todos los casos, es más probable que la LPD-EBV ocurra tras una inmunosupresión prolongada (ante todo cuando ésta se logra con anticuerpos anti-células T y ciclosporina u otros agentes supresores de linfocitos T).

Se han utilizado células T específicas para EBV generadas del donador en forma experimental para prevenir y tratar el EBV-LPD en el receptor alogénico. La administración de un anticuerpo monoclonal contra CD20 (rituximab) para el tratamiento de los linfomas de células B que expresan esta proteína de superficie ha tenido respuestas dramáticas y en la actualidad constituye la primera línea de tratamiento para el EBV-LPD, aunque este tratamiento conlleva supresión prolongada de las respuestas de anticuerpos nuevos. La función de los antivíricos es incierta puesto que no se ha demostrado que alguna de estas sustancias posea actividad contra la infección latente por EBV. Se ha postulado que el ganciclovir tiene actividad por su potencial para inhibir la proliferación de las células B, pero esta actividad conlleva toxicidad. La zidovudina en dosis altas es bastante promisoria para el tratamiento de los linfomas del sistema nervioso central positivo para EBV, que constituyen otra complicación causada por EBV en los receptores de trasplantes. De igual forma, tanto el interferón alfa como el ácido retinoico se han utilizado en el tratamiento del EBV-LPD, puesto que posee IVIg, pero no existen estudios grandes evaluando la eficacia de estos fármacos. Como último recurso se han utilizado algunos esquemas de quimioterapia, aunque tanto la tolerancia del paciente como los resultados a largo plazo han sido desalentadores. → ***Para mayores detalles véase el capítulo 165.***

Herpesvirus humano 8

El herpesvirus gamma HHV-8 relacionado con el EBV, con vínculo causal demostrado con el sarcoma de Kaposi, con el linfoma primario de los derrames y, a veces, con la enfermedad de Castleman multisistémica, ha producido algunas infecciones raras en los receptores de BMT/HSCT. Las razones pueden ser una seroprevalencia relativamente baja en la población y la duración limitada de la supresión profunda de las células T tras este tipo de trasplantes. → ***Para una exposición más detallada, véase el capítulo 166.***

Otros virus (no herpes)

El diagnóstico de neumonía en los receptores de trasplantes de médula ósea y de células germinativas hematopoyéticas tiene un conjunto de problemas especiales. Puesto que estos pacientes se han sometido a varias quimioterapias y en ocasiones a radioterapia, su diagnóstico diferencial debe incluir (además de neumonía bacteriana) neumonitis por CMV, neumonía por otra causa viral o micótica, neumonía parasitaria, hemorragia alveolar difusa y neumonitis química o por radiaciones. En vista de que también otras enfermedades y virus como el virus sincitial respiratorio

(*respiratory syncytial virus*, RSV), el virus de parainfluenza (tipos 1, 2 y 3), los virus de influenza A y B y los adenovirus también originan neumonía en estas circunstancias, es importante diagnosticar en forma específica CMV (véase antes en el presente capítulo). En los países occidentales *M. tuberculosis* constituye una causa rara de neumonía en los receptores de un trasplante de médula ósea y de células germinativas hematopoyéticas (<0.1 a 0.2%) pero es frecuente en Hong Kong (5.5%) y en los países donde la frecuencia de tuberculosis es alta. Al estudiar las infecciones que surgen después de un trasplante evidentemente es importante examinar las exposiciones que haya tenido el receptor.

Tanto el virus sincitial respiratorio como el virus de parainfluenza, especialmente el tipo 3, pueden originar una neumonía muy grave o incluso mortal en los receptores de un trasplante de médula ósea. De hecho, estas infecciones algunas veces constituyen una epidemia intrahospitalaria desastrosa. Se ha publicado que el tratamiento con ribavirina en aerosol así como la inmunoglobulina contra virus sincitial respiratorio o el anticuerpo monoclonal contra este virus (palivizumab) reducen la gravedad de la infección, pero no existen estudios grandes comprobando su eficacia. Los receptores de trasplantes de médula ósea también padecen influenza, que por lo general constituye un espejo de la infección en la comunidad. Existen varios medicamentos como tratamiento de la influenza (amantadina/rimantadina, ¿ribavirina?) pero sus efectos son limitados, principalmente en cuanto a reducir los síntomas y a acortar la duración de la infección. Los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir) son activos contra el virus de influenza A y B y constituyen una opción terapéutica razonable. Por otro lado, en los receptores de un trasplante de médula ósea algunas veces se aíslan adenovirus con una frecuencia que varía de 5 a 18%. Si bien se han publicado algunos casos de cistitis hemorrágica, neumonía e infección diseminada mortal, la infección por adenovirus que (al igual que la infección por CMV) aparece por lo general durante el primer o segundo mes después del trasplante, suele ser asintomática. Se ha comprobado que el cidofovir resulta eficaz en modelos de animales y algunos casos publicados. También puede haber infección por parvovirus B19 (que se manifiesta en forma de anemia y en ocasiones como pancitopenia) y enterovirus (a veces mortal). El tratamiento de la infección con parvovirus se realiza a base de IVIg (cap. 168). Hoy en día se está estudiando el pleconarilo, sustancia que se une a la cápside, para la infección enterovírica. Los rotavirus constituyen una causa común de gastroenteritis en los receptores de un trasplante de médula ósea y de células germinativas hematopoyéticas. En la orina de los pacientes muy inmunodeprimidos se obtiene una titulación alta de poliomavirus BK. Algunas veces la viruria BK conlleva cistitis hemorrágica. La leucoencefalopatía multifocal progresiva causada por virus JC es rara entre los receptores de un trasplante de médula ósea y de células germinativas hematopoyéticas comparado con lo que sucede en los pacientes con deterioro de la función de las células T por infección por VIH. No existe tratamiento conocido para esta enfermedad. El virus del Nilo Occidental, cuando es transmitido por mosquitos o por una transfusión sanguínea, puede causar encefalitis y la muerte después de un trasplante de médula ósea.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Infecciones en receptores de trasplantes de vísceras sólidas

El uso de antibióticos más eficaces ha logrado reducir la morbilidad y la mortalidad de los receptores de trasplantes de vísceras sólidas. Los microorganismos que producen las infecciones de estos pacientes difieren de los que infectan a los receptores de BMT/HSCT, porque los primeros no pasan por un período de neutropenia. Sin embargo, como el trasplante implica una intervención quirúrgica, estos enfermos pueden contraer infecciones de las anastomosis y de las heridas. En comparación con los receptores de BMT/HSCT, los que reciben órganos sólidos permanecen inmunodeprimidos durante más tiempo (a menudo de manera permanente), lo que los predispone a los mismos patógenos que los pacientes con alteraciones crónicas de la inmunidad celular (cap. 72, en especial cuadro 72-1).

Durante el período precoz (menos de un mes a partir del trasplante), las infecciones se deben, en la mayor parte de los casos, a bacterias extracelulares (estafilococos, estreptococos, *Escherichia coli*, otros microorganismos gramnegativos), que suelen localizarse en las heridas y anastomosis. El espectro de las infecciones depende en gran parte del tipo de trasplante.

En las semanas siguientes a la intervención se hacen evidentes las consecuencias de la administración de fármacos que anulan la inmunidad celular y de la adquisición o de la reactivación (a partir del órgano trasplantado) de virus y parásitos. La infección por CMV suele plantear problemas durante los primeros seis meses a partir del trasplante y puede manifestarse como una enfermedad general grave o como una infección del órgano trasplantado. La reactivación del HHV-6 (valorada mediante su cultivo en sangre) tiene lugar en las dos a cuatro primeras semanas después del trasplante y puede acompañarse de fiebre y granulocitopenia. Los resultados indican que HHV-6 y HHV-7 pueden exacerbar la infección por CMV. El CMV no sólo se vincula con inmunosupresión generalizada, sino también a los síndromes específicos de órganos relacionados con el rechazo, como glomerulonefritis en receptores de trasplantes renales, bronquiolitis obliterante en receptores de trasplante de pulmón, vasculopatía en receptores de trasplantes cardíacos y síndrome de desaparición de conductos biliares en receptores de trasplantes hepáticos. Existe una compleja interrelación, bien conocida, entre el aumento de la replicación del CMV y la mayor frecuencia de rechazo de los injertos: una mayor inmunosupresión conlleva una mayor replicación del CMV, vinculada a rechazo. Ello explica que se haya prestado una considerable atención al diagnóstico, tratamiento y profilaxis de las infecciones por CMV en los receptores de trasplantes de vísceras sólidas. Existen publicaciones sobre la transmisión temprana de virus del Nilo Occidental a los

receptores de trasplantes de donador.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 15964447]

Transcurridos más de seis meses después del trasplante, las infecciones características de los pacientes con defectos de la inmunidad celular (p. ej., por *Listeria, Nocardia*, diversos hongos y otros patógenos intracelulares) pueden convertirse en un problema. La erradicación de estas infecciones tardías no será posible hasta que no se logre una tolerancia específica al órgano trasplantado sin necesidad de administrar fármacos que producen inmunodepresión generalizada. Entretanto, la vigilancia, la profilaxis y el tratamiento previo (cuando esté indicado) y un diagnóstico y tratamiento rápidos de las infecciones pueden salvar la vida a estos pacientes que, a diferencia de los receptores de BMT, permanecen inmunodeprimidos.

Los receptores de vísceras sólidas son sensibles a la LPD-EBV desde tan sólo el segundo mes del trasplante hasta pasados muchos años de éste. La prevalencia de esta complicación aumenta con el uso prolongado de los potentes fármacos supresores de las células T. En algunos casos, el cuadro puede combatirse disminuyendo el grado de inmunodepresión. Entre los receptores de órganos, el tratamiento más intensivo con fármacos inmunodepresores se administra a los que reciben injertos de corazón y pulmón, por lo que también son los que tienen mayores probabilidades de padecer una LPD-EBV, ante todo pulmonar. Aunque la enfermedad suele originarse en las células B del receptor, se han descrito varios casos originados en las del donante. Existe una tendencia notable al desarrollo de LPD-EBV en el órgano trasplantado. Un gran contenido de tejido linfoide B específico del órgano (p. ej., tejido linfoide asociado a los bronquios en el pulmón), los factores anatómicos (p. ej., falta de acceso de las células T del hospedador al órgano trasplantado por la alteración de los linfáticos) y diferencias en los locus de histocompatibilidad principal entre las células T del hospedador y el órgano (p. ej., falta de emigración o de una cooperación efectiva entre las células T y los macrófagos) pueden hacer que la eliminación de las células B infectadas por el EBV sea defectuosa. Los receptores de trasplantes de órganos sólidos también son muy propensos a desarrollar sarcoma de Kaposi y alteraciones proliferativas de las células B ligadas a herpesvirus del sarcoma de Kaposi (*Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus*, KSHV) (linfoma con derrame primario, enfermedad multicéntrica de Castleman). En ocasiones el sarcoma de Kaposi evoluciona con gran rapidez después del trasplante y algunas veces incluso aparece en el aloinjerto. Sin embargo, puesto que la seroprevalencia de KSHV es muy reducida en el mundo occidental, en estas regiones el sarcoma de Kaposi es raro.

Trasplante de riñón

Infecciones precoces

(véase el cuadro 117-4) Las infecciones que se desarrollan poco después del trasplante de riñón se deben, a menudo, a las bacterias causantes de las infecciones de la piel o la herida. La profilaxis antibiótica perioperatoria podría ofrecer alguna ventaja, por lo que en muchos centros se administran cefalosporinas o una penicilina con un aminoglucósido para reducir el riesgo de

complicaciones posoperatorias. Las infecciones urinarias que se manifiestan poco después del trasplante suelen estar relacionadas con alteraciones anatómicas secundarias a la intervención. Estas infecciones precoces pueden necesitar un tratamiento antibiótico prolongado (p. ej., seis semanas en la pielonefritis). Las desarrolladas más de seis meses después de la intervención no parecen asociarse a una tasa tan alta de pielonefritis y de recidivas como las observadas en los tres primeros meses, por lo que su tratamiento puede ser más corto.

Cuadro 117-4. Infecciones tras el trasplante renal

	Período a partir del trasplante		
Localización	**Inicial (menos de un mes)**	**Medio (uno a cuatro meses)**	**Tardío (más de seis meses)**
Vía urinaria	Bacterias (*Escherichiacoli, Klebsiella*, Enterobacterias, *Pseudomonas, Enterococcus*), vinculadas a bacteriemia y pielonefritis, *Candida*	CMV (es frecuente la fiebre aislada)	Bacterias; infecciones tardías por lo general no vinculadas a bacteriemia
Pulmones	Bacterias (*Legionella* en ambientes endémicos)	Neumonitis intersticial difusa por CMV, *Pneumocystis carinii*, *Aspergillus, Legionella*	*Nocardia, Aspergillus, Mucor*
Sistema nervioso central		Meningitis por *Listeria*, encefalitis por CMV, *Toxoplasma gondii*	Retinitis por CMV, meningitis por *Listeria*, meningitis criptocócica, *Aspergillus, Nocardia*

La profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol (un comprimido de potencia doble [800 mg de sulfametoxazol, 160 mg de trimetoprim] al día) durante los primeros cuatro meses después del trasplante reduce la incidencia de infecciones precoces y del período medio (véase más adelante en el presente capítulo y los cuadros 117-4 y 117-5).

Cuadro 117-5. Profilaxis de las infecciones en los receptores de trasplantes

Factor de riesgo	Microorganismo	Antimicrobianos profilácticos	Estudios
El hecho de viajar o vivir en una región con riesgo conocido de infección micótica	Coccidioidomicosis, histoplasmosis, blastomicosis	Imidazoles (fluconazol, itraconazol, vorioconazol)	Radiografía de tórax

Virus latente	HSV, VZV, EBV, CMV	Aciclovir posterior al trasplante de médula ósea para HSV y VZV; ganciclovir en algunos casos	Pruebas serológicas para HSV, VZV, CMV, HHV-6, EBV, HHV-8
Parásitos latentes	*Pneumocystis, Toxoplasma gondii*	Trimetoprim-sulfametoxazol o dapsona más pirimetamina	Prueba serológica para *Toxoplasma*
Antecedente de exposición a tuberculosis o a tuberculosis latente	*Mycobacterium tuberculosis*	Isoniazida cuando la radiografía de tórax es positiva recientemente y no ha habido tratamiento previo	Prueba cutánea con PPD radiografía de tórax

Nota: CMV, citomegalovirus; EBV, virus de Epstein-Barr; HHV, herpesvirus humano; HSV, virus del herpes simple; PPD, derivado proteínico purificado (*purified protein derivative*); VZV, virus de varicela zoster.

Infecciones del período medio

Debido a la inmunosupresión mantenida, los receptores de trasplantes renales están más predispuestos a las infecciones pulmonares características de los pacientes con déficit de células T (es decir, infecciones por bacterias intracelulares, micobacterias, nocardias, hongos, virus y parásitos). La gran mortalidad de la infección por *Legionella pneumophila* (cap. 132) origina el cierre de las unidades de trasplante renal de los hospitales con legionelosis endémica.

Alrededor de 50% de los receptores de trasplantes renales que tienen fiebre entre uno y cuatro meses después de la intervención muestran signos de enfermedad por el CMV; este virus es el responsable de la fiebre de más de dos terceras partes de los casos, lo que lo convierte en el patógeno predominante en ese período. La infección por CMV (cap. 166) también puede manifestarse con artralgias y mialgias. En esta fase, la infección puede corresponder a una enfermedad primaria (en el caso de un receptor seronegativo que recibe un riñón procedente de un donante seropositivo) o a una reactivación o sobreinfección. Los pacientes pueden mostrar una linfocitosis atípica, pero, a diferencia de lo que sucede en los pacientes inmunocompetentes, no suelen presentar adenopatías ni esplenomegalia. Por tanto, para llegar al diagnóstico son necesarias la sospecha clínica y la confirmación analítica. El síndrome clínico puede ir acompañado de supresión de la médula ósea (en especial leucopenia). Además, el CMV produce glomerulonefritis y se vincula con una mayor incidencia de otras infecciones oportunistas. Debido a la frecuencia y gravedad de la enfermedad por CMV, se han hecho esfuerzos considerables para prevenirla y tratarla en los receptores de trasplantes renales. La administración de una inmunoglobulina enriquecida por anticuerpos frente al CMV reduce la incidencia en el grupo de pacientes con alto riesgo de infecciones graves (receptores seronegativos de riñones seropositivos). El ganciclovir es útil en el tratamiento de la enfermedad por CMV grave. En un estudio se demostró una reducción relevante (50%) de la frecuencia de infección por el CMV y de rechazo a los seis meses en los pacientes a los que se administró valaciclovir (un congénere del aciclovir) profiláctico durante los 90

primeros días siguientes a la intervención. La disponibilidad de valganciclovir y valaciclovir ha permitido que en la mayor parte de las instituciones se utilice la profilaxis oral en los receptores de trasplantes.

La infección por otros virus del grupo herpes puede manifestarse durante los seis meses siguientes al trasplante o más tarde. Poco tiempo después de la intervención, el HSV puede causar lesiones bucales o anogenitales que, en general, responden al aciclovir. Las lesiones ulceradas grandes de la zona anogenital pueden causar alteraciones funcionales vesicales o rectales y predisponer a las infecciones bacterianas. El VZV puede producir una infección diseminada mortal en los receptores de trasplantes renales que no estén inmunizados, pero en los que sólo está la reactivación del zoster no suele propagarse fuera del dermatoma; así pues, la infección diseminada por el VZV es una complicación menos temible en el trasplante renal que en el de médula ósea. El HHV-6 puede reactivarse y, aunque suele ser asintomático, puede asociarse a fiebre, erupción, supresión medular o encefalitis.

La reactivación del EBV es más grave; puede manifestarse como una proliferación extraganglionar de células B que infiltran el SNC, la nasofaringe, el hígado, el intestino delgado, el corazón y el riñón trasplantado. La enfermedad se diagnostica por la detección de una proliferación de células B positivas para el EBV. La incidencia de LPD-EBV es mayor en los pacientes que reciben grandes dosis de ciclosporina, tacrolimo u otros inmunosupresores (incluidos los anticuerpos monoclonales frente a las célula T). La enfermedad suele experimentar regresión cuando se restablece la inmunocompetencia. La infección por el HHV-8 puede transmitirse con el riñón donante y se vincula con el desarrollo de un sarcoma de Kaposi en el receptor. Este sarcoma (primario frente a la reactivación del HHV-8) suele desarrollarse en el año siguiente al trasplante, aunque el momento de su aparición puede ser muy variable (un mes a casi 20 años).

Los papovavirus BK y JC (poliomavirus hominis tipos 1 y 2) se han cultivado en la orina de los receptores de trasplantes renales (al igual que de los receptores de trasplantes de médula ósea). Por otro lado, se ha encontrado excreción de virus BK en pacientes con estenosis ureteral, nefropatía por BK y, en raras ocasiones, vasculopatía. El virus JC está vinculado con la leucoencefalopatía multifocal progresiva (rara). Los adenovirus en ocasiones persisten al prolongarse la inmunosupresión en estos pacientes.

Los receptores de trasplantes renales están expuestos también a sufrir infecciones por otros microorganismos intracelulares. Pueden contraer infecciones pulmonares por *Nocardia, Aspergillus* y *Mucor*, además de por otros patógenos en los que el eje célula T/macrófago desempeña un papel importante. En los pacientes que no tienen catéteres intravenosos, *L. monocytogenes* constituye una causa frecuente de bacteriemia mayor o igual a un mes de duración después del trasplante renal y se debe tomar en consideración en cualquier receptor de un trasplante renal que manifiesta fiebre y cefalalgia. También pueden sufrir bacteriemias por *Salmonella,* causantes de infecciones endovasculares que obligan a un tratamiento prolongado. Las infecciones pulmonares por *Pneumocystis* son frecuentes, salvo que se mantenga a los pacientes con una profilaxis con

trimetoprim-sulfametoxazol. La infección por *Nocardia* (cap. 146) puede afectar a la piel, los huesos, los pulmones o el SNC (donde suele adoptar la forma de abscesos cerebrales únicos o múltiples). En general, estas infecciones por *Nocardia* suelen manifestarse en un mes o después del trasplante y a menudo siguen al tratamiento inmunodepresor administrado por un episodio de rechazo. Los datos pulmonares son inespecíficos: el más frecuente es la enfermedad circunscrita con o sin cavitación, aunque también puede diseminarse. El diagnóstico se establece mediante el cultivo del microorganismo en el esputo o en una muestra ganglionar. Igual que en el caso de *Pneumocystis*, parece que la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol previene eficazmente la enfermedad. La aparición de infecciones por *Nocardia* después de dos años del trasplante sugiere que la profilaxis a largo plazo podría estar justificada.

Los pacientes seropositivos pueden contraer una toxoplasmosis que es menos común que en otros trasplantes y que, en general, aparece en los primeros meses siguientes a la intervención. También en este caso es útil la prevención con trimetoprim-sulfametoxazol. En las zonas endémicas, la histoplasmosis, la coccidioidomicosis y la blastomicosis pueden producir infiltrados pulmonares o enfermedad diseminada.

Infecciones tardías

Las infecciones tardías (más de seis meses después del trasplante renal) son la retinitis por CMV y varias complicaciones del SNC. Los pacientes (ante todo los sometidos a una inmunodepresión reforzada) corren el riesgo de contraer una meningitis subaguda por *Cryptococcus neoformans*. Esta infección puede presentarse de forma insidiosa (a veces como una infección cutánea, antes de que aparezcan las manifestaciones nerviosas evidentes). La meningitis por *Listeria* puede aparecer de forma aguda y obliga a instaurar un tratamiento rápido para evitar un desenlace fatal.

Los pacientes que siguen tomando glucocorticoides están predispuestos a las infecciones. El "codo del trasplante" es una infección bacteriana recidivante del codo y los tejidos vecinos que parece ser consecuencia de una combinación de la escasa fuerza tensil de la piel de los pacientes tratados con esteroides y la miopatía proximal inducida por dichos fármacos, que obliga a los pacientes a empujarse con los codos para poder levantarse de un sillón. Los afectados sufren brotes de celulitis (por lo general originados por *Staphylococcus aureus*) en ausencia de protección para los codos.

Los receptores de trasplantes renales son vulnerables a las infecciones invasoras por hongos, como las causadas por *Aspergillus* y *Rhizopus*, que pueden manifestarse como lesiones superficiales antes de diseminarse. La infección por micobacterias (ante todo por *Mycobacterium marinum*) puede diagnosticarse examinando la piel. Las producidas por *Prototheca wickerhamii* (un alga no clorofílica) se han diagnosticado en biopsias cutáneas. Las verrugas del virus del papiloma humano (*human papillomaviruses*, HPV) son una consecuencia tardía de la inmunodepresión mantenida; el tratamiento local suele ser satisfactorio.

Trasplante cardíaco

Infecciones precoces

Las complicaciones precoces del trasplante cardíaco son la infección de la herida esternal y la mediastinitis, que muchas veces siguen un curso indolente, con fiebre o una ligera leucocitosis que preceden al desarrollo de dolor con la palpación o drenaje en el lugar infectado. La sospecha clínica, debida a la inestabilidad esternal y al retraso de la cicatrización, facilita el diagnóstico. Aunque los microorganismos más frecuentes son los moradores habituales de la piel (es decir, *S. aureus* y *Staphylococcus epidermidis*), los gramnegativos (p. ej., *Pseudomonas aeruginosa*) y los hongos (p. ej., *Candida*), en algunos casos raros la mediastinitis puede deberse a *Mycoplasma hominis* (cap. 159). Como este microorganismo necesita un ambiente anaerobio y puede ser difícil de cultivar en un medio convencional, hay que avisar al laboratorio ante la sospecha de infección por *M. hominis.* Las mediastinitis provocadas por este patógeno curan con una combinación de desbridamiento quirúrgico (que a veces requiere la colocación de un colgajo muscular) más clindamicina y tetraciclina. Los microorganismos vinculados a la mediastinitis pueden cultivarse a partir del líquido pericárdico.

Infecciones del período medio

T. gondii (cap. 198) residente en el corazón de un donante seropositivo puede transmitirse a un receptor seronegativo, por lo que la detección de la infección por este agente es importante tanto antes como en los meses siguientes al trasplante cardíaco. Es raro que en el momento del trasplante se introduzca una enfermedad activa. La incidencia global de la toxoplasmosis es tan alta en estas circunstancias que está justificado administrar algún tipo de profilaxis. De las varias alternativas disponibles, la más utilizada consiste en el uso de trimetoprim-sulfametoxazol, con lo que también se previene la infección por *Pneumocystis, Nocardia* y otras bacterias patógenas. También el CMV se ha transmitido por el trasplante cardíaco. Las infecciones del SNC pueden deberse a *Toxoplasma, Nocardia* y *Aspergillus*. En los receptores de trasplantes cardíacos con fiebre y cefalalgias debe descartarse una meningitis por *L. monocytogenes.*

El pronóstico final de la infección por CMV tras el trasplante cardíaco es desfavorable. El virus suele cultivarse de uno a dos meses después del trasplante y produce manifestaciones (por lo general fiebre y linfocitosis atípica, a menudo vinculada a leucopenia y trombocitopenia) a partir de los dos o tres meses, provocando una enfermedad grave (p. ej., neumonía) a los tres o cuatro meses. En los pacientes seropositivos, el virus se cultiva antes que en los que contraen una infección primaria a causa del trasplante. Entre 40 y 70% de los pacientes desarrollan una enfermedad sintomática por CMV que adopta la forma de: 1) neumonía, la forma que con mayor probabilidad produce la muerte, 2) esofagitis y gastritis, a veces acompañadas de dolor abdominal con o sin ulceraciones y hemorragia, y 3) el síndrome de CMV, con presencia del virus en la sangre y fiebre, leucopenia, trombocitopenia y alteraciones de las enzimas hepáticas. El ganciclovir resulta eficaz en el tratamiento de la infección por el CMV; la profilaxis con ganciclovir o quizá con otros antivíricos, igual que sucede en el trasplante renal, puede reducir la incidencia de las enfermedades producidas por citomegalovirus.

Infecciones tardías

La infección por el EBV suele manifestarse como una proliferación de células B similar al linfoma que aparece en etapa tardía tras el trasplante de corazón, ante todo en los pacientes sometidos a inmunodepresión reforzada. Un subgrupo de receptores de trasplantes de corazón y de corazón y pulmón sufren una LPD-EBV fulminante precoz (en los dos primeros meses). El tratamiento consiste en la reducción de la inmunosupresión si ello es posible y el uso de los anticuerpos anti-células B (rituximab), fármacos inmunorreguladores o quimioterapia, como se señaló antes en relación con el BMT/HSCT. Se han descrito casos de enfermedad vinculada al HHV-8, incluido el linfoma primario de los derrames, en receptores de trasplantes cardíacos. Estos pacientes precisan profilaxis frente a *Pneumocystis* (véase más adelante en el presente capítulo).

Trasplante de pulmón

Infecciones precoces

No resulta sorprendente que los trasplantes de pulmón predispongan al desarrollo de neumonía. La combinación de isquemia y la lesión mucosa resultante, junto con la desnervación concurrente y la falta de drenaje linfático contribuyen, probablemente, a estos altos porcentajes de neumonía (66% en una serie). El uso profiláctico de antibióticos de amplio espectro en dosis altas durante los primeros tres o cuatro días después de la intervención reduce la incidencia de neumonía. Durante las dos primeras semanas (período de máxima vulnerabilidad), son ante todo peligrosos los patógenos gramnegativos (Enterobacteriaceae y especies de *Pseudomonas*). La neumonía también puede deberse a *Candida* (quizá a causa de la colonización del pulmón donante), *Aspergillus* y *Cryptococcus.*

La frecuencia de la mediastinitis podría ser aún mayor en los receptores de trasplantes pulmonares que en los de injertos cardíacos y lo más frecuente es que aparezca en las dos semanas siguientes a la intervención. La neumonitis por CMV (que puede transmitirse con el trasplante) suele manifestarse entre dos semanas y tres meses después de la operación, siendo más tardía la enfermedad primaria que la reactivación.

Infecciones del período medio

La incidencia de infección por el CMV, tanto primaria como secundaria a una reactivación, se sitúa entre 75 y 100% cuando el donante o el receptor son seropositivos para el virus. La enfermedad secundaria al CMV parece más grave en los receptores de trasplantes de pulmón y de pulmón-corazón. No se sabe si esta gravedad depende de una incompatibilidad entre las células presentadoras de antígeno del pulmón y las células inmunitarias del hospedador o si se debe a otros factores no inmunitarios. Más de 50% de los receptores de trasplantes de pulmón con enfermedad asintomática por el CMV tienen neumonía. La dificultad para distinguir entre el cuadro radiológico de la infección por CMV y el secundario a un rechazo del órgano complica aún más el tratamiento. El CMV también puede producir bronquiolitis obliterante en los pulmones trasplantados. El desarrollo de una neumonitis por el HSV obliga a efectuar una profilaxis con

aciclovir, que también podría ayudar a reducir las tasas de enfermedad por el CMV, aunque frente a éste es más activo el ganciclovir que, a su vez, también lo es contra el virus de herpes simple. En los receptores de un trasplante de pulmón se recomienda administrar profilaxis contra CMV a base de ganciclovir intravenoso (o bien valganciclovir, que es la alternativa por vía oral).

Infecciones tardías

La incidencia de infección por *Pneumocystis* (que puede existir con manifestaciones escasas) es alta en los receptores de trasplantes de corazón y de corazón-pulmón. En todas las situaciones de trasplantes de órganos está indicada una u otra forma de profilaxis frente a la neumonía por *Pneumocystis* (cuadro 117-5). La administración de trimetoprim-sulfametoxazol durante 12 meses después del trasplante puede ser suficiente para evitar esta enfermedad en los pacientes en que no se incrementa el grado de inmunosupresión.

Como sucede en otros receptores de trasplantes, la infección por el EBV puede producir un síndrome de tipo mononucleosis o una LPD. La tendencia de los blastos de las células B a aparecer en el pulmón parece mayor después del trasplante de pulmón que tras el trasplante de otros órganos. La reducción de la inmunosupresión hace que remitan las manifestaciones en algunos casos, pero la compresión de la vía respiratoria puede ser fatal y obligar a una intervención más rápida. El tratamiento de la LPD-EBV es similar al descrito en secciones anteriores.

Trasplante hepático

Infecciones precoces

Igual que en los demás tipos de trasplantes, las infecciones bacterianas precoces constituyen un problema importante tras el trasplante hepático. En muchos centros se administran antibióticos de amplio espectro por vía general durante los cinco primeros días del posoperatorio, incluso en ausencia de infección documentada. Sin embargo, y a pesar de la profilaxis, las complicaciones infecciosas son frecuentes y proporcionales a la duración de la intervención y al tipo de drenaje biliar. La probabilidad de infección es mayor en las intervenciones de duración superior a 12 h. Los pacientes sometidos a coledocoyeyunostomía con drenaje de la vía biliar a un asa de yeyuno en Y de Roux sufren más infecciones por hongos que aquéllos en los que la bilis drena a través de una coledococoledocostomía con anastomosis del colédoco donante al receptor.

La peritonitis y los abscesos intraabdominales son complicaciones frecuentes del trasplante hepático. La peritonitis bacteriana puede ser secundaria a la extravasación de la bilis, con infección primaria o secundaria. En los receptores de trasplantes hepáticos, la peritonitis suele ser polimicrobiana y por lo común intervienen en ella enterococos, bacterias gramnegativas aerobias, estafilococos, anaerobios o *Candida*. Sólo la tercera parte de los pacientes con abscesos intraabdominales presenta bacteriemia. Los abscesos que aparecen durante el primer mes siguiente a la intervención pueden afectar no sólo al hígado, sino también al bazo, a la zona pericólica y a la pelvis. El tratamiento consiste en la administración de antibióticos y drenaje en caso necesario.

La incidencia de infecciones por hongos (a menudo *Candida*) es alta en los pacientes que reciben un trasplante hepático y proporcional al uso preoperatorio de glucocorticoides, a la larga duración del tratamiento con antibacterianos y a la administración de inmunodepresores después del trasplante.

Infecciones del período medio

El desarrollo de estenosis biliares posoperatorias predispone a la colangitis. En estos casos pueden faltar los signos y síntomas característicos de la colangitis, como la fiebre, el dolor abdominal y la ictericia. Cuando aparecen, estos signos también pueden indicar un rechazo. Por tanto, para establecer el diagnóstico de colangitis en los receptores de trasplantes hepáticos hay que confirmar la bacteriemia o demostrar la presencia de agregados de neutrófilos en las biopsias de los conductos hepáticos. Por desgracia, los estudios invasores de la vía biliar (colangiografía con tubo en T o colangiopancreatografía retrógrada endoscópica) pueden provocar por sí mismos una colangitis, razón por la cual muchos médicos recomiendan una profilaxis antibiótica con cobertura frente a los microorganismos gramnegativos y a los anaerobios cuando se recurre a estas técnicas en pacientes portadores de un trasplante hepático.

La hepatitis vírica es una complicación común del trasplante hepático (cap. 285). La reactivación de las infecciones por los virus B y C, que puede haber sido la razón que obligó al trasplante, es problemática. Para evitar la infección por el virus B de la hepatitis suelen administrarse grandes dosis de inmunoglobulina anti-hepatitis B por vía intravenosa. Se está estudiando la eficacia a largo plazo de la lamivudina (3TC) como inhibidor de la replicación del virus B tras el trasplante. Asimismo se está probando una combinación de interferón alfa y ribavirina como tratamiento o profilaxis de la hepatitis C.

Igual que sucede en otros trasplantes, en el hepático es frecuente la reactivación de las enfermedades causadas por los virus del grupo herpes (cuadro 117-3). Los herpesvirus pueden transmitirse con el órgano donante. Aunque la hepatitis por CMV afecta a alrededor de 4% de los receptores de trasplantes hepáticos, no suele ser tan grave como para obligar a un nuevo trasplante. Gran parte de los receptores seronegativos que reciben un órgano positivo para el CMV acaban por padecer la enfermedad, aunque las tasas de mortalidad son menores en los receptores de hígado que en los de pulmón o corazón-pulmón. La enfermedad por CMV se vincula con un síndrome de desaparición de los conductos biliares tras el trasplante. Los pacientes responden al tratamiento con ganciclovir; la profilaxis con inmunoglobulina anti CMV y aciclovir o ganciclovir por vía oral puede modificar el curso clínico de la enfermedad. Se ha propuesto la participación del HHV-6 en la fiebre y leucopenia postrasplante. Al parecer, HHV-6 y HHV-7 exacerban la infección por CMV en estos casos. La enfermedad linfoproliferativa de células B por virus de Epstein-Barr después de trasplante hepático tiende a abarcar al hígado y algunas veces su origen es el donador mismo.

Trasplante de páncreas

Una de las complicaciones del trasplante de páncreas es una infección abdominal temprana. Para prevenir la contaminación del aloinjerto con bacterias y levaduras intestinales algunos cirujanos, en

lugar de drenar al páncreas a través del intestino, drenan las secreciones hacia las vías urinarias o la vejiga. En la anastomosis entre el injerto pancreático y la vejiga o el intestino se utiliza una porción de duodeno. Sin embargo, el drenaje vesical, además de perder bicarbonato, tiene una tasa alta de infecciones urinarias y cistitis estéril. Durante la cirugía casi siempre se administran antimicrobianos profilácticos. Otro método (el trasplante de aislado de células de los islotes) puede eliminar los problemas característicos de la herida y la sepsis urinaria en los receptores de un trasplante de páncreas.

Los aspectos relacionados con el desarrollo de infecciones por CMV, LPD-EBV o infecciones por patógenos oportunistas son similares en estos pacientes y en los que reciben cualquier otro tipo de trasplante de víscera sólida.

Infecciones diversas en los trasplantes de vísceras sólidas

Infecciones de los catéteres intravenosos permanentes

El uso prolongado de catéteres intravenosos permanentes para administrar fármacos, hemoderivados y nutrición es habitual en los distintos tipos de trasplantes y supone un riesgo de infección local o de sepsis. Las infecciones importantes de las vías de acceso se deben, en la mayor parte de los casos a *S. aureus*. La infección del torrente sanguíneo suele aparecer en la primera semana siguiente a la colocación del catéter o cuando el paciente entra en neutropenia. Los patógenos aislados con mayor frecuencia en la sangre son los estafilococos coagulasanegativos. → ***Para una exposición más detallada del diagnóstico diferencial y de las opciones terapéuticas, véase el capítulo 72.***

Tuberculosis

La incidencia de tuberculosis en los 12 meses posteriores al trasplante de un órgano sólido varía mucho de unas partes del mundo a otras (0.35 a 15%), dependiendo de la prevalencia de la enfermedad en las distintas poblaciones locales. En los trasplantes no renales, la GVHD en los primeros seis meses y la intensidad de la inmunodepresión son los factores que mejor permiten pronosticar la reactivación de la tuberculosis y el desarrollo de una enfermedad diseminada en un hospedador en el que la enfermedad permanecía latente. La administración de anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral conlleva tuberculosis activa. Se han descrito casos raros de transmisión de la en-fermedad en el órgano donante. A diferencia de la baja mortalidad de los receptores de BMT/HSCT, se señalan cifras de mortalidad en los receptores de órganos sólidos de hasta 29%. La toxicidad de la isoniazida no constituye un problema importante, salvo en el caso del trasplante hepático.

Cánceres vinculados con virus

Además del cáncer vinculado con la infección por herpesvirus gamma (EBV, HHV-8) y las verrugas simples (HPV) existen otros tumores con un vínculo conocido o sospechoso con ciertos virus que son más frecuentes en los receptores de trasplantes, en especial en aquéllos que necesitan una

inmunosupresión prolongada. Estos tumores suelen desarrollarse en más de un año. Los receptores de trasplantes desarrollan cáncer de piel o de labio que no es melanoma pero que, a diferencia de lo que sucede con los cánceres cutáneos nuevos, tienen una proporción muy alta entre células escamosas y células basales. Aparentemente en estas lesiones participa el virus de papiloma humano. Los carcinomas de cuello uterino y vulva, que tienen un vínculo indudable con el HPV, son más frecuentes en las mujeres que reciben un trasplante. Entre los receptores de trasplantes de riñón, el índice de melanoma es un poco mayor y el de cáncer de riñón y vejiga también aumenta.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Vacunación de los receptores de trasplantes

Además de la profilaxis antibiótica, los receptores de trasplantes deben ser vacunados contra los patógenos más probables (cuadro 117-6). En el caso de los receptores de BMT, las respuestas óptimas sólo se manifiestan cuando logran la reconstitución inmunitaria, incluso aunque tanto el donante como el receptor hayan sido vacunados previamente. Hay que vacunar a los receptores de BMT alogénicos si se desea que se hallen protegidos frente a los patógenos. La situación es menos clara en los trasplantes autógenos. Las células T y B de la sangre periférica pueden reconstruir la respuesta cuando el número transferido es suficiente. Sin embargo, la respuesta a la vacunación de los pacientes con cáncer (ante todo los que tienen enfermedad de Hodgkin, en los que se ha estudiado ampliamente la vacunación) es anormal y los títulos de anticuerpos frente a los agentes infecciosos disminuyen con mayor rapidez que en las personas sanas. Por tanto, incluso los pacientes inmunodeprimidos que no han recibido un trasplante medular pueden necesitar dosis de refuerzo de las vacunas. Si, como parte del método de "limpieza" medular, se eliminan de forma específica las células de memoria, será necesario volver a inmunizar al receptor con una nueva serie primaria. Se está estudiando el momento óptimo para vacunar a los distintos tipos de poblaciones de receptores de trasplantes. Es probable que la vacunación anual de los familiares y otros contactos (incluido el personal sanitario) contra la gripe resulte beneficiosa para el paciente, al evitar la propagación local de la enfermedad.

Cuadro 117-6. Vacunas para los receptores de médula ósea o de órganos sólidos

	Tipo de trasplante	
Vacuna	**Médula ósea**	**Órgano sólido**
Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis	Vacunar después del trasplante (todavía no se establece el momento óptimo); prevacunar al injerto[a]	Vacunar antes del trasplante y cada cinco años para neumovax (para las demás no se ha establecido)
Infuenza estacional	Vacunar durante el otoño; vacunar a los contactos cercanos	Vacunar durante el otoño
Poliomielitis	Administrar vacuna inactivada	Administrar vacuna inactivada

Sarampión-parotiditis-rubeola	Vacunar 24 meses después del trasplante si el paciente no padece enfermedad de injerto contra hospedador	Vacunar antes del trasplante
Tétanos, difteria	Revacunar después del trasplante	Vacunar antes del trasplante; administrar refuerzos cada 10 años o como sea necesario; no se necesita otra serie primaria

[a] Los estudios indican que es posible "vacunar al injerto" antes del trasplante.

En ausencia de datos concluyentes sobre el momento óptimo, es razonable administrar vacunas conjugadas contra los neumococos y *H. influenzae* de tipo b a los receptores de BMT, tanto autógenos como alogénicos, a los 12 meses del trasplante y repetir la dosis 12 meses después (pues la respuesta a la primera vacuna es débil en el período inicial postrasplante). Los estudios más recientes indican que el uso de vacunas conjugadas de neumococo será más efectivo que los productos previos. Las vacunas de neumococo y de *H. influenzae* tipo b son especialmente importantes en los pacientes que se han sometido a una esplenectomía. Además, pueden administrarse vacunas de polisacárido de *Neisseria meningitidis*, de la difteria, el tétanos y de la poliomielitis inactivada en estos mismos intervalos (12 y 24 meses después del trasplante). Algunos autores recomiendan una nueva serie primaria para el tétanos/difteria y para la polio con vacuna inactivada (a los 12, 14 y 16 meses del trasplante). Debido al riesgo de propagación, las personas que conviven con los receptores de BMT (o de los pacientes inmunodeprimidos a causa de la quimioterapia) deben recibir sólo vacuna de la poliomielitis inactivada. A los receptores de BMT autógenos puede administrarse la vacuna triple vírica (sarampión con virus vivo, parotiditis, rubeola [*measles/mumps/rubella*, MMR]) a los 24 meses del trasplante y lo mismo puede decirse de la mayor parte de los receptores de BMT alogénicos que no reciban un tratamiento de mantenimiento con fármacos inmunodepresores y no presenten una GVHD. El riesgo de propagación a partir de las personas que conviven con los pacientes es menor en el caso de la triple vírica que en el de la vacuna de la poliomielitis. Ni los pacientes ni sus contactos más cercanos deberán ser vacunados a menos que se hayan expuesto al virus de la viruela. En los pacientes con GVHD activa o que reciben glucocorticoides en dosis de mantenimiento, lo más prudente parece ser evitar todas las vacunas de virus vivos. En ausencia de títulos de anticuerpos detectables, también parece recomendable proceder a la vacunación contra los virus A y B de la hepatitis.

En el caso de los trasplantes de órganos sólidos, la administración de todas las vacunas habituales y de las dosis de refuerzo indicadas debe completarse, si es posible, antes de iniciar la inmunosupresión, con objeto de lograr respuestas máximas. Si el paciente toma inmunodepresores, la administración de vacuna neumocócica deberá repetirse cada cinco años. No se tienen datos sobre la vacuna contra el polisacárido del meningococo, pero parece razonable administrarla junto con la antineumocócica o incluso con mayor frecuencia (cada tres años, en personas con riesgo de exposición muy importante). La vacuna conjugada contra *H. influenzae* es segura y debe ser eficaz

en esta población, por lo que se recomienda aplicarla antes del trasplante. No se recomienda administrar dosis de refuerzo de esta vacuna a los adultos. Los receptores de trasplantes de vísceras sólidas que siguen recibiendo inmunodepresores (glucocorticoides, ciclosporina) no deben recibir vacunas de virus vivos. Las personas de este grupo expuestas al sarampión deben ser tratadas con inmunoglobulina. De la misma forma, un paciente inmunodeprimido seronegativo para la varicela y que entra en contacto con una persona que tiene la enfermedad deberá recibir inmunoglobulina varicela-zoster lo antes posible (y siempre antes de 96 h); si ello no es posible, deberá iniciarse de inmediato un ciclo de 10 a 14 días de duración con aciclovir. Los contactos familiares susceptibles de los receptores de trasplantes deben ser vacunados con VZV vivo atenuado, pero una vez vacunados, si presentan una erupción, deberán evitar el contacto directo con el paciente.

No todas las vacunas confieren protección a los pacientes inmunodeprimidos que viajan. En general, deben recibir todas las vacunas preparadas con agentes muertos o inactivados adecuadas al lugar que visitan: en esta recomendación se incluyen las vacunas contra la encefalitis japonesa, la hepatitis A y B, la poliomielitis, la infección meningocócica y la fiebre tifoidea. No se recomienda la administración de vacunas tifoideas vivas en la mayoría de los pacientes inmunodeprimidos, pero sí pueden usarse las inactivadas o la preparada con el polisacárido purificado. No debe administrarse la vacuna viva contra la fiebre amarilla. Es probable que la vacuna contra el cólera inactivada con fenol tenga escasa utilidad en estos casos. Por otra parte, la vacunación con proteína purificada del virus B de la hepatitis está indicada si se considera probable que el paciente resulte expuesto. Los pacientes residentes durante más de seis meses en zonas en las que la hepatitis es frecuente (África, sudeste asiático, Oriente Medio, Europa del Este, algunas partes de Sudamérica y el Caribe) deben recibir la vacuna. La vacuna inactivada contra la hepatitis A debe administrarse en los casos apropiados (cap. 107). Si no se administra, deberá considerarse la posibilidad de proporcionar una protección pasiva con inmunoglobulina a los viajeros (la dosis dependerá de la duración del viaje a las zonas de alto riesgo).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Cone RW et al: Human herpesvirus 6 infections after bone marrow transplantation: Clinical and virologic manifestations. J Infect Dis 179:311, 1999 [PMID: 9878013]

Euvrard S et al: Skin cancers after organ transplantation. N Engl J Med 348:1681, 2003 [PMID: 12711744]

Fehr T et al: Disseminated varicella infection in adult renal allograft recipients: Four cases and a review of the literature. Transplantation 73:608, 2002 [PMID: 11889440]

Hellinger WC et al: A randomized, prospective, double-blinded evaluation of selective bowel decontamination in liver transplantation. Transplantation 73:1904, 2002 [PMID: 12131685]

Hirsch HH et al: Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal transplant recipients. N Engl J Med 347:488, 2002 [PMID: 12181403]

Lo C-M et al: Prophylaxis and treatment of recurrent hepatitis B after liver transplantation. Transplantation 75:S41, 2003

Molrine DC et al: Donor immunization with pneumococcal conjugate vaccine and early protective antibody responses following allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood 101:831, 2003 [PMID: 12393732]

Mylonakis E et al: Combination antiviral therapy for ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in solid-organ transplant recipients. Clin Infect Dis 34:1337, 2002 [PMID: 11981729]

Norris S et al: Cytomegalovirus infection after liver transplantation: Viral load as a guide to treating clinical infection. Transplantation 74:527, 2002 [PMID: 12352913]

Razonable R, Paya CV: The impact of human herpesvirus-6 and -7 infection on the outcome of liver transplantation. Liver Transpl 8:651, 2002 [PMID: 12149755]

Singh N et al: Safety and efficacy of isoniazid chemoprophylaxis administered during liver transplant candidacy for the prevention of posttransplant tuberculosis. Transplantation 74:892, 2002 [PMID: 12364876]

Webb IJ et al: Sources and sequelae of bacterial contamination of hematopoietic stem cell products: Implications for safety and hematotherapy and graft engineering. Transfusion 36:782, 1996 [PMID: 8823450]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento y profilaxis de las infecciones bacterianas: introducción

El desarrollo de vacunas y fármacos que previenen y curan las infecciones bacterianas es una de las contribuciones más importantes del siglo XX a la longevidad y a la calidad de vida humanas. Los antibacterianos se encuentran entre los fármacos de todos los tipos más utilizados en todo el mundo. Su uso apropiado permite salvar muchas vidas. Sin embargo, su uso indiscriminado eleva los costes de la asistencia sanitaria, provoca la aparición de muchos efectos secundarios y de interacciones farmacológicas y estimula la aparición de resistencias bacterianas que convierten en inservibles a fármacos hasta entonces muy valiosos. El uso racional de los antibacterianos depende del conocimiento de su mecanismo de acción, su farmacocinética, sus toxicidades y sus interacciones, de las estrategias bacterianas para producir resistencia y de la sensibilidad de las bacterias *in vitro*. Además, diversos factores dependientes de los enfermos, como el lugar de la infección y el estado inmunitario y de excreción del hospedador, adquieren una importancia esencial a la hora de adoptar decisiones terapéuticas. En el presente capítulo se proporcionan los datos específicos necesarios para hacer una elección informada de los antibacterianos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

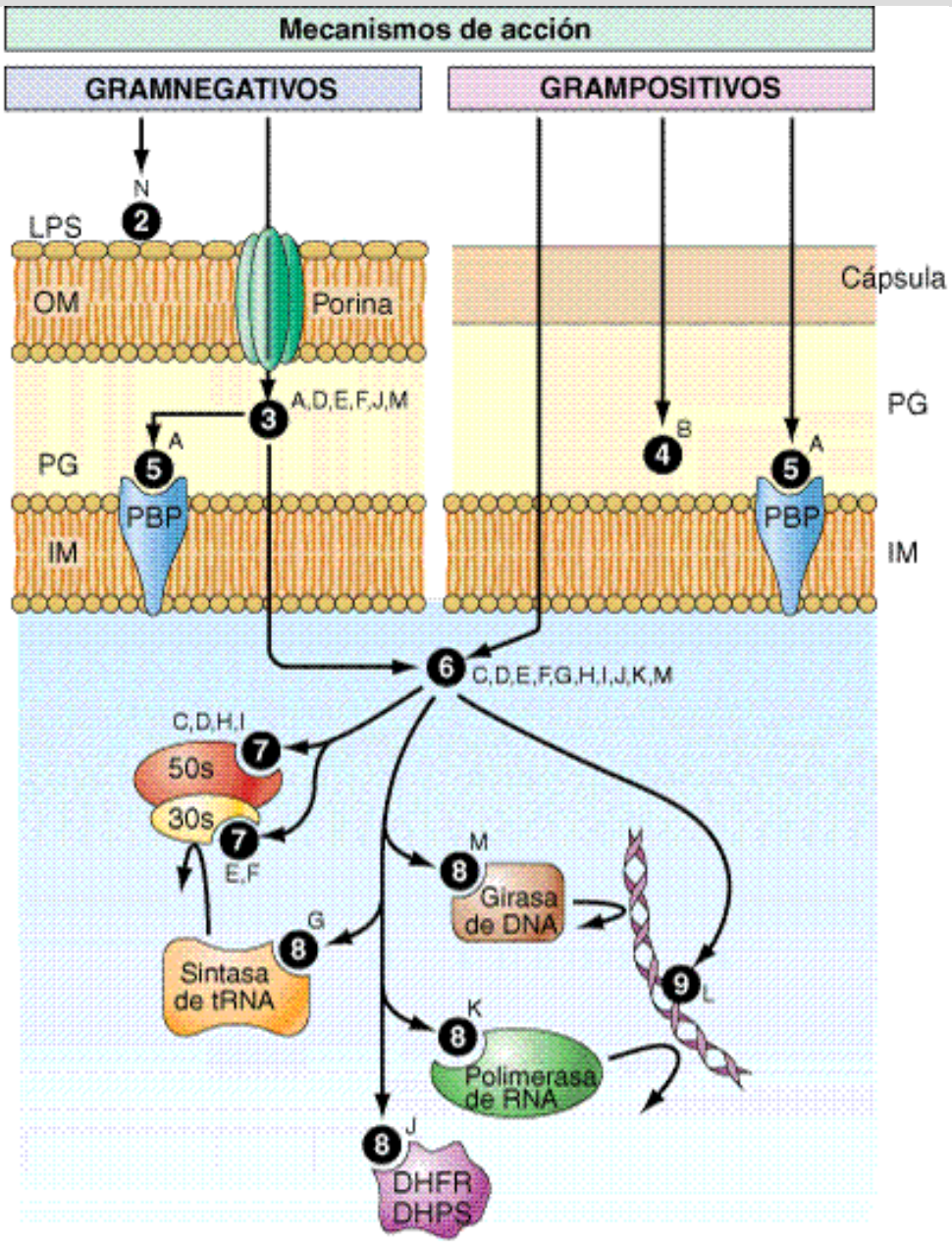
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

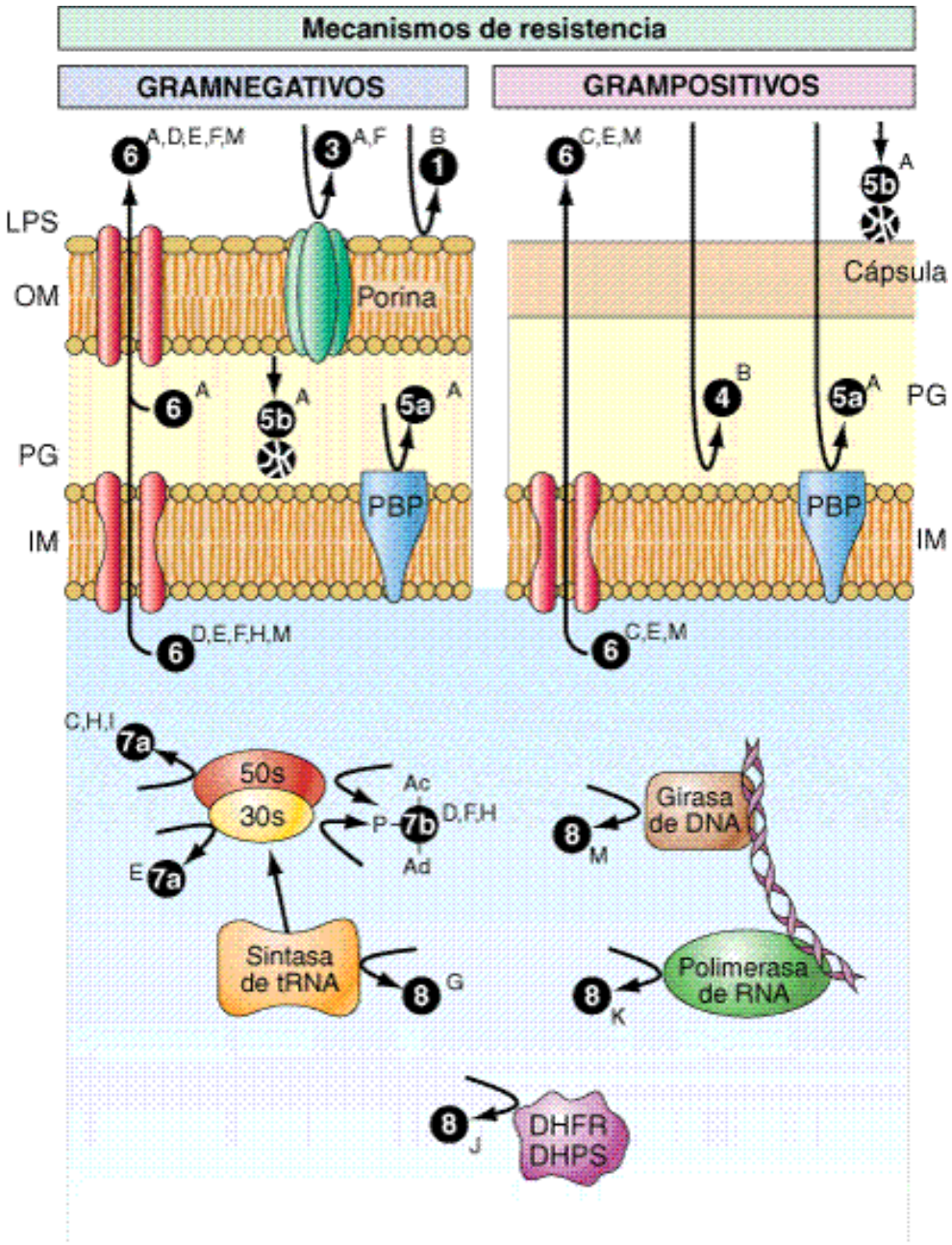
Mecanismos de acción

Los antibacterianos, al igual que todos los antimicrobianos, van dirigidos contra objetivos concretos que no existen en las células de los mamíferos. La meta consiste en limitar la toxicidad para el hospedador, al tiempo que se logra una actividad quimioterapéutica máxima sólo contra los microbios invasores. Los *bactericidas* matan a las bacterias comprendidas por su espectro de actividad; los *bacteriostáticos* únicamente inhiben el crecimiento bacteriano. A pesar de que la actividad bacteriostática resulta adecuada para el tratamiento de la mayor parte de las infecciones, en ocasiones es necesario recurrir a la actividad bactericida para curar a los pacientes con un sistema inmunitario alterado (p. ej., neutropenia), en ciertos focos infecciosos protegidos (p. ej., endocarditis o meningitis) o en determinadas infecciones (p. ej., bacteriemia complicada por *Staphylococcus aureus*). Los mecanismos de acción de los antimicrobianos que se exponen en esta sección se resumen en el cuadro 118-1 y se representan en la figura 118-1.

FIGURA 118-1.



2. Acción detergente sobre los lípidos de la membrana externa de los gramnegativos.
3. Penetración de los fármacos hidrófilos a través de los canales de porina en la membrana externa de los gramnegativos.
4. Difusión libre desde la envoltura celular de los grampositivos con unión al PG de la pared celular **o**
5. Unión a la PBP de la membrana celular. El fármaco queda confinado al espacio externo a la IM.
6. Difusión o transporte de los fármacos con el objetivo intracelular a través de la IM.
7. Unión al objetivo ribosómico para inhibir la síntesis proteínica.
8. Interacción del antibiótico con una proteína diana que provoca alteraciones metabólicas (DHFR, DHPS), de la síntesis proteínica (sintasa de tRNA) o del ácido nucleico (girasa de DNA, polimerasa de RNA).
9. Interacción directa de productos intermedios reactivos con el ácido nucleico.



1. **Resistencia intrínseca:** incapacidad del antibiótico para atravesar la cubierta de los gramnegativos (p. ej., vancomicina).
3. Los canales de porina mutantes **reducen** la **penetración** del antibiótico.
4. **Producción de objetivos insensibles** por adquisición de genes que intervienen en la producción de peptidoglucano alterado.
5a. **Producción de objetivo PBP insensible a los betalactámicos** por mutación del gen o adquisición de un nuevo gen.
5b. **Inactivación** de los antibióticos betalactámicos por betalactamasas en el periplasma (gramnegativos) o en el medio que rodea las bacterias (grampositivos).
6. **Expulsión activa** del fármaco desde el citoplasma o desde el periplasma de los gramnegativos.
7a. Disminución de la unión a los ribosomas por **alteración del objetivo.**
7b. **Inactivación** del fármaco por modificación química que provoca disminución de la interacción con los ribosomas.
8. Mutación del gen diana o adquisición de un nuevo gen que produce una proteína **diana insensible al fármaco.**

Mecanismos de acción y de resistencia de los antibacterianos. Las líneas negras siguen las vías de la interacción farmacológica con las células bacterianas, desde la entrada hasta el objetivo. Las letras de cada figura indican fármacos o grupos de antibacterianos específicos, como muestra el cuadro 118-1. Los números corresponden a los mecanismos enumerados bajo cada figura. Abreviaturas: LPS, lipopolisacárido; OM, membrana externa (*outer membrane*); PG, peptidoglucano: PBP, proteína de unión a la penicilina (*penicillin-binding protein*); IM, membrana interna (citoplásmica) (*inner membrane*); 50s y 30s, subunidades grande y pequeña del ribosoma; DHFR, reductasa de dihidrofolato; DHPS, sintasa de dihidropteroato; Ac, acetilación; Ad, adenilación: P, fosforilación (*phosphorylation*).

Cuadro 118-1. Mecanismos de acción de los principales grupos de antimicrobianos y resistencia a los mismos

Letra para la figura 118-1	Antimicrobiano[a]	Principal objetivo celular	Mecanismo de acción	Principales mecanismos de resistencia
A	Betalactámicos (penicilinas y cefalosporinas)	Pared celular	Inhibe el entrecruzamiento de la pared celular	1. Inactivación del fármaco (betalactamasa)
				2. Falta de sensibilidad del objetivo (proteínas captadoras de penicilina alteradas.
				3. Permeabilidad reducida (porinas gramnegativas de la membrana exterior alteradas)
				4. Emisión activa
B	Vancomicina	Pared celular	Interfiere con la adición de subunidades nuevas de la pared celular (pentapéptidos de muramilo)	Alteración del objetivo (sustitución de los aminoácidos terminales de la subunidad de peptoglicano)
	Bacitracina	Pared celular	Impide la adición de subunidades de la pared celular al inhibir el reciclado del acarreador de lípidos de la membrana	Indefinido

C	Macrólidos (eritromicina)	Síntesis de proteínas	Se adhiere a la subunidad ribosómica 50S	1. Alteración del objetivo (metilación ribosómica y mutación de 23S rRNA)
				2. Emisión activa
	Lincosamidas (clindamicina)	Síntesis de proteínas	Se adhiere a la subunidad ribosómica 50S	Alteración del objetivo (metilación ribosómica)
D	Cloranfenicol	Síntesis de proteínas	Se adhiere a la subunidad ribosómica 50S	1. Inactivación del fármaco (acetiltransferasa de cloranfenicol)
				2. Emisión activa
E	Tetraciclinas	Síntesis de proteínas	Se adhiere a la subunidad ribosómica 30S	1. Acumulación reducida del fármaco intracelular (emisión activa)
				2. Falta de sensibilidad del objetivo
F	Aminoglucósidos (gentamicina)	Síntesis de proteínas	Se adhiere a la subunidad ribosómica 30S	1. Inactivación del fármaco (enzima modificadora del aminoglucósido)
				2. Permeabilidad reducida a través de la membrana externa de los gramnegativos
				3. Emisión activa
G	Mupirocina	Síntesis de proteínas	Inhibe a la sintasa de isoleucina del tRNA	Mutación del gen para la proteína destinataria o adquisión de un gen nuevo para el objetivo insensible al fármaco
H	Quinupristina-dalfopristina (Sinercid)	Síntesis de proteínas	Se adhiere a la subunidad ribosómica 50S	1. Alteración del objetivo (metilación ribosómica: dalfopristina)
				2. Emisión activa (quinupristina)

				3. Inactivación del fármaco (quinupristina y dalfopristina)
I	Linezolid	Síntesis de proteínas	Se adhiere a la subunidad ribosómica 50S	Alteración del objetivo (mutación de 23S rRNA)
J	Sulfonamidas y trimetoprim	Metabolismo celular	Inhibe por competencia a las enzimas que participan en dos pasos de la biosíntesis del ácido fólico	Producción de objetivos insensibles [sintasa de dihidropteroato (sulfonamidas) y reductasa de dihidrofolato (trimetoprim) que se desvían del bloqueo metabólico
K	Rifampicina	Síntesis de ácidos nucleicos	Inhibe a la polimerasa de RNA supeditada al DNA	Insensibilidad del objetivo (mutación del gen de polimerasa)
L	Metronidazol	Síntesis de ácidos nucleicos	Genera dentro de la célula intermediarios reactivos de vida corta que lesionan al DNA por un sistema de transferencia de electrones	No definido
M	Quinolonas (ciprofloxacina)	Síntesis de DNA	Inhibe a la girasa de DNA (subunidad A) y a la topoisomerasa IV	1. Insensibilidad del objetivo (mutación de los genes de girasa)
				2. Acumulación reducida del fármaco intracelular (emisión activa)
	Novobiocina	Síntesis de DNA	Inhibe a la girasa de DNA (subunidad B)	No definido
N	Polimixinas (polimixina B)	Membrana celular	Altera la permeabilidad de la membrana modificando las cargas	No definido
	Gramicidina	Membrana celular	Forma poros	No definido

[a] Los compuestos entre paréntesis constituyen uno de los principales representantes de la clase.

Inhibición de la síntesis de la pared celular

Una de las diferencias principales entre las células bacterianas y las de los mamíferos es que las primeras poseen una pared rígida por fuera de la membrana celular. Esta pared protege a las células bacterianas frente a la rotura osmótica consecuencia de su habitual y marcada hiperosmolaridad (de hasta 20 atm) en relación con la del ambiente. La estructura que confiere rigidez a la pared celular y resistencia frente a la lisis osmótica es, tanto en las bacterias gramnegativas como en las grampositivas, un peptidoglucano, un sáculo grande unido mediante enlaces covalentes que rodea la bacteria. En las grampositivas, el peptidoglucano es una estructura laminar externa a la membrana celular y tiene un grosor considerable (20 a 80 nm), mientras que en las gramnegativas existe una membrana externa situada por fuera de una capa de peptidoglucano muy fina (1 nm).

Los antibióticos dirigidos contra cualquier fase de la síntesis, exportación, organización o formación de los enlaces cruzados del peptidoglucano inhiben el crecimiento de las células bacterianas y, en la mayor parte de los casos, provocan su muerte. El peptidoglucano está formado por: 1) un esqueleto de azúcares alternativos, *N*-acetilglucosamina y *N*-ácido acetilmurámico, 2) una cadena de cuatro aminoácidos que se extienden desde el esqueleto (péptidos precursores), y 3) un puente peptídico que forma enlaces cruzados con las cadenas peptídicas. El peptidoglucano se forma por la adición de subunidades (un azúcar unido a sus cinco aminoácidos), que se organizan en el citoplasma, desde donde son transportados a través de la membrana hacia la superficie de la célula. Los enlaces cruzados posteriores se establecen tras la separación del aminoácido terminal del péptido precursor. Los antibacterianos actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular mediante varios mecanismos, como se describirá a continuación.

Bacitracina

La bacitracina, un antibiótico peptídico cíclico, inhibe la conversión a la forma activa a partir del transportador lipídico que transporta las subunidades hidrosolubles del peptidoglucano citoplásmico a través de la membrana celular hasta el exterior de la célula. Las subunidades de pared celular se acumulan en el citoplasma y no pueden añadirse a la cadena del peptidoglucano en formación.

Glucopéptidos

Los glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina) son antibióticos de alto peso molecular que se unen al componente D-alanina-D-alanina terminal del péptido precursor cuando las subunidades están ya fuera de la célula, pero aún unidas al lípido transportador. Este enlace inhibe estéricamente la adición de las subunidades al esqueleto del peptidoglucano.

Antibióticos betalactámicos

Los antibióticos betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenemes y monobactamas; cuadro

118-2), caracterizados por poseer un anillo β-lactámico formado por cuatro miembros, impiden la reacción de formación de los enlaces cruzados llamada *transpeptidación.* La energía necesaria para establecer un enlace cruzado en el péptido desde el péptido precursor de una subunidad de peptidoglucano a otra procede de la separación de un residuo D-alanina terminal de la subunidad del péptido precursor. A continuación, el aminoácido que establece el enlace cruzado se fija a la penúltima D-alanina gracias a la acción de las enzimas transpeptidasas. El anillo β-lactámico de estos antibióticos forma un enlace acil covalente irreversible con la enzima transpeptidasa (probablemente por similitud estérica del antibiótico con el objetivo D-alanina-D-alanina de la enzima), impidiendo la reacción de formación del enlace cruzado. Las transpeptidasas y otras enzimas similares que intervienen en la formación de enlaces cruzados reciben el nombre de *proteínas de unión a la penicilina* (*penicillin-binding proteins*, PBP), ya que poseen lugares activos donde se unen a los antibióticos betalactámicos.

Cuadro 118-2. Clasificación de los antimicrobianos betalactámicos

	Vía de administración	
Clase	**Parenteral**	**Oral**
Penicilinas		
Sensibles a la betalactamasa		
De espectro reducido	Peniciina G	Penicilina V
Con actividad intestinal	Ampicilina	Amoxicilina, ampicilina
Con actividad intestinal y contra *Pseudomonas*	Ticarcilina	Ninguno
Resistente a la betalactamasa		
Antiestafilocócico	Meticilina, oxacilina, nafcilina	Cloxacilina, dicloxacilina
Combinado con inhibidores de la betalactamasa	Ticarcilina más ácido clavulánico, ampicilina más sulbactam, piperacilina más tazobactam	Amoxicilina más ácido clavulánico
Cefalosporinas		
Primera generación	Cefazolina, cefalotina, cefapirina	Cefalexina, cefradina, cefadroxilo
Segunda generación		
Activo contra *Haemophilus*	Cefamandol, cefuroxima, cefonicid, ceforanida	Cefaclor, acetil cefuroxima, ceftibuteno, cefdinir, cefprozilo, cefpodoxima,[a] loracarbef
Activo contra *Bacteroides*	Cefoxitina, cefotetán, cefmetazol	Ninguno
Tercera generación		

Amplio espectro	Ceftriaxona, cefoxatina, ceftizoxima	Ninguno
Amplio espectro y contra *Pseudomonas*	Ceftazidima, cefepima	Ninguno
Carbapenemos	Imipenem-cilastatina, meropenem, ertapenem	Ninguno
Monobactámicos	Aztreonam	Ninguno

[a] Algunas fuentes clasifican a la cefpodoxima como medicamento oral de tercera generación por su espectro ligeramente más amplio.

Casi todos los antibióticos que inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana son bactericidas. Es decir, acaban produciendo la muerte de la célula por lisis osmótica. Sin embargo, una gran parte de la pérdida de la integridad de la pared celular producida por el tratamiento con fármacos activos contra ella se debe a las enzimas de remodelado de la propia pared celular bacteriana (autolisinas), que separan los enlaces peptidoglucanos durante el ciclo normal de la proliferación bacteriana. En presencia de los antibacterianos que inhiben el crecimiento de la pared celular, la autólisis prosigue sin reparación normal de la pared celular concurrente, lo que termina por debilitarla y causar la lisis de la célula.

Inhibición de la síntesis de proteínas

Casi todos los antibacterianos que inhiben la síntesis proteínica actúan en los ribosomas bacterianos. La distinta composición de los ribosomas de las células bacterianas y de los mamíferos proporciona selectividad a estos medicamentos.

Aminoglucósidos

Los aminoglucósidos (gentamicina, kanamicina, tobramicina, estreptomicina, netilmicina, neomicina y amikacina) forman un grupo de compuestos de estructura parecida que tienen tres hexosas unidas. Ejercen su efecto antibacteriano uniéndose de forma irreversible a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano y bloqueando el inicio de la síntesis de proteínas. No se conoce con exactitud el mecanismo del efecto fatal de estos fármacos, por oposición al efecto principalmente bacteriostático de otros antibióticos inhibidores de la síntesis de proteínas. La captación de estos antibióticos y su penetración a través de la membrana celular es un proceso aerobio que necesita energía. Por tanto, la actividad de los aminoglucósidos disminuye mucho en los medios anaerobios. La *espectinomicina*, un antibiótico de tipo aminociclitol, también actúa en la subunidad ribosómica 30S, pero su mecanismo de acción difiere del de los aminoglucósidos y es más bien bacteriostático que bactericida.

Macrólidos

Los macrólidos (eritromicina, claritromicina y azitromicina) están formados por un gran anillo de lactona al que se unen azúcares. Los *cetólidos*, incluyendo a la telitromicina, sustituyen al azúcar

cladinosa en el anillo de macrolactona por un grupo cetona. Se fijan de manera específica a la porción 50S de los ribosomas bacterianos. Tras la unión del mRNA al lugar de inicio en la subunidad 30S del ribosoma (el proceso bloqueado por los aminoglucósidos), la subunidad 50S queda fijada al componente 30S y forma el complejo 70S ribosómico, con lo que prosigue el alargamiento de la cadena proteínica. La unión de los macrólidos a la subunidad ribosómica 50S inhibe el crecimiento de esta cadena proteínica.

Las *lincosamidas* (clindamicina y lincomicina), aunque no guardan relación estructuralmente con los macrólidos, también se unen a la subunidad 50S de los ribosomas de una manera casi idéntica a la de éstos. Si bien el mecanismo y el lugar de acción de los macrólidos y las lincosamidas son similares, el número y los tipos de bacterias frente a los que son activos estos dos grupos de fármacos son distintos.

Estreptograminas

Las estreptograminas [quinupristina (estreptogramina B) y dalfopristina (estreptogramina A)], que vienen en forma de combinación en el sinercid, son macrolactonas peptídicas que también se unen a la subunidad ribosómica 50S y bloquean la síntesis de proteínas. La estreptogramina B se une al sitio ribosómico similar al sitio de unión de los macrólidos y lincosamidas, mientras que la estreptogramina A se adhiere a otro sitio ribosómico, bloqueando la última fase de la síntesis de proteínas. Ambas estreptograminas actúan de manera sinérgica para matar a las bacterias cuando la cepa es sensible a ambos componentes.

Cloranfenicol

El *cloranfenicol* está formado por un solo anillo aromático y una corta cadena lateral. Este antibiótico se une de manera reversible a la porción 50S del ribosoma bacteriano en un lugar cercano, pero no idéntico, al de unión de los macrólidos y las lincosamidas. La unión del cloranfenicol al ribosoma inhibe la formación de enlaces peptídicos.

Linezolid

El linezolid es el primer fármaco de una clase nueva de medicamentos sintéticos, las oxazolidinonas. El linezolid se une a la subunidad ribosómica 50S y bloquea el comienzo de la síntesis de proteínas.

Tetraciclinas

Las tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina y minociclina) constan de cuatro anillos aromáticos con distintos grupos añadidos. Establecen interacciones reversibles con la subunidad 30S de los ribosomas bacterianos, bloqueando la unión del tRNA aminoacil al complejo mRNA-ribosoma. Este mecanismo es muy distinto al de los aminoglucósidos, que también se unen a la subunidad 30S. La especificidad de las tetraciclinas por las bacterias depende tanto de su selectividad por los

ribosomas bacterianos como de su necesidad de un transporte activo y dependiente de la energía en la pared celular, un sistema que no existe en las membranas celulares de los mamíferos.

Mupirocina

La mupirocina (ácido seudomónico) es un producto de la bacteria *Pseudomonas fluorescens*. Tiene un mecanismo de acción peculiar, ya que inhibe la enzima sintasa de isoleucina de tRNA, compitiendo con la isoleucina bacteriana por el lugar de unión de la enzima. Esta inhibición enzimática agota los depósitos celulares de tRNA cargado con isoleucina y provoca el cese de la síntesis proteínica. El antibiótico actúa de forma selectiva contra las bacterias, puesto que la sintasa de isoleucina de tRNA de los mamíferos no tiene afinidad por la mupirocina.

Inhibición del metabolismo bacteriano

Los *antimetabolitos* son productos de síntesis que interfieren en la síntesis de ácido fólico en las bacterias. Los productos de la vía de síntesis del ácido fólico actúan como coenzimas para las reacciones de transferencia del carbono uno, que son esenciales para la síntesis de timidina, de todas las purinas y de varios aminoácidos. La inhibición de la síntesis de folatos detiene el crecimiento de la célula bacteriana y, en algunos casos, provoca la muerte celular. Los principales antimetabolitos antibacterianos son las sulfamidas (sulfisoxazol, sulfadiazina y sulfametoxazol) y el trimetoprim.

Sulfonamidas

Las sulfamidas son análogos estructurales del ácido *p*-aminobenzoico (p-*aminobenzoic acid*, PABA), uno de los tres componentes estructurales del ácido fólico (los otros dos son la pteridina y el glutamato). El primer paso en la síntesis del ácido fólico es la adición de PABA a la pteridina, reacción catalizada por al enzima sintasa del ácido dihidropteroico. Las sulfamidas compiten con el PABA como sustratos para la enzima. El efecto selectivo de las sulfamidas se debe a que las bacterias sintetizan ácido fólico, mientras que las células de los mamíferos no pueden sintetizar el cofactor, que debe proceder de fuentes exógenas. Sin embargo, la presencia de un exceso de PABA reduce mucho la actividad de las sulfamidas y lo mismo sucede con la adición exógena de los productos terminales de las reacciones de transferencia del carbono uno (p. ej., timidina y purinas). En algunas infecciones pueden existir concentraciones altas de estas sustancias procedentes de la degradación del tejido y de los leucocitos, lo que pone en peligro la actividad de las sulfamidas.

Trimetoprim

El trimetoprim es una diaminopirimidina, un análogo estructural de la fracción pteridina del ácido fólico. Es un inhibidor competitivo de la reductasa de dihidrofolato, enzima responsable de la reducción del ácido dihidrofólico a ácido tetrahidrofólico, componente final esencial de la vía de la síntesis del ácido fólico necesario para todas las reacciones de transferencia del carbono uno. Como

las sulfamidas, el trimetoprim es bactericida en ausencia de timidina pero sólo es bacteriostática cuando la concentración de esta pirimidina es alta. La actividad antibacteriana selectiva del trimetoprim depende de la sensibilidad mucho mayor (alrededor de 50 000 veces más) de la reductasa de dihidrofolato bacteriana que de la enzima de mamífero para ser inhibida por este fármaco.

Inhibición de la síntesis o de la actividad del ácido nucleico

Múltiples antibacterianos ejercen efectos distintos en los ácidos nucleicos. Las *quinolonas*, entre ellas el ácido nalidíxico y sus derivados fluorados (ciprofloxacina, levofloxacina, gatifloxacina y moxifloxacina), son productos sintéticos que inhiben la actividad de la subunidad A de las enzimas bacterianas girasa de DNA y topoisomerasa IV, responsables del superenrollamiento negativo del DNA, una conformación esencial para su replicación en la célula intacta. La inhibición de la actividad de la girasa de DNA y de la topoisomerasa IV resulta letal para las células bacterianas. El antibiótico *novobiocina* también interfiere la actividad de la girasa de DNA, pero actuando sobre la subunidad B.

Rifampicina

La rifampicina, usada fundamentalmente contra *Mycobacterium tuberculosis*, también es activa frente a otras bacterias. Se une íntimamente a la subunidad B de la polimerasa de RNA dependiente del DNA e inhibe la transcripción del DNA a RNA. La polimerasa de RNA de las células de los mamíferos no es sensible a este medicamento.

Nitrofurantoína

La nitrofurantoína, una sustancia sintética, daña el DNA. Los nitrofuranos, compuestos que contienen un anillo único de cinco miembros, son reducidos por la enzima bacteriana para dar lugar a productos intermediarios muy reactivos y de vida corta que parecen ser los responsables, directos o indirectos, de la rotura de la banda de ácido desoxirribonucleico.

Metronidazol

El metronidazol, un imidazol sintético, es activo frente a una amplia variedad de bacterias anaerobias y protozoarios. Su actividad depende por completo del sistema de transporte de electrones de los microorganismos anaerobios para la producción de energía. En presencia de este sistema, el grupo nitro del metronidazol se reduce a un grupo de productos intermedios reactivos transitorios que probablemente son los responsables de la alteración del DNA. Este sistema oxirreductor, peculiar de los anaerobios, justifica la actividad antibacteriana selectiva del metronidazol. También es mutágeno y radiosensibilizador para las células hipóxicas de los mamíferos.

Alteración de la permeabilidad de la membrana celular

Las *polimixinas* (polimixina B y colistina o polimixina E) son polipéptidos básicos cíclicos. Actúan como compuestos catiónicos con actividad superficial y alteran la permeabilidad de las membranas citoplásmicas interna y externa de las bacterias gramnegativas.

La *gramicidina A* es un polipéptido de 15 aminoácidos que actúa como ionóforo, formando poros o canales en las bicapas lipídicas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Mecanismos de resistencia

Algunas bacterias poseen *resistencia intrínseca* a determinados grupos de antibacterianos (p. ej., los anaerobios obligados a los aminoglucósidos y las gramnegativas a la vancomicina). Además, las bacterias que son por lo común sensibles a los antibacterianos pueden adquirir resistencia. La *resistencia adquirida* es una de las limitaciones más importantes de la quimioterapia antibacteriana eficaz. La aparición de esta resistencia puede deberse a una mutación de genes residentes o a la adquisición de nuevos genes. Los nuevos genes que intervienen en la resistencia suelen pasar de célula a célula en elementos genéticos móviles como los plásmidos, los transposones y los bacteriófagos. Las poblaciones bacterianas resistentes proliferan en zonas donde se utilizan mucho los antimicrobianos, en las que alcanzan una ventaja selectiva sobre las poblaciones sensibles.

Los principales mecanismos usados por las bacterias para resistir la acción de los antimicrobianos son la inactivación del producto, la alteración o la sobreproducción del objetivo antibacteriano mediante una mutación del gen que codifica la proteína diana, la adquisición de un nuevo gen que codifica un objetivo no sensible al fármaco, la disminución de la permeabilidad de la envoltura celular al medicamento y la eliminación activa del producto de la zona periplasmática o del interior de la célula. A continuación se describirán los mecanismos específicos de la resistencia bacteriana, que se resumen también en el cuadro 118-1 y se representan en la figura 118-1.

Betalactámicos

La resistencia bacteriana a los antibióticos betalactámicos se desarrolla a través de varios mecanismos. El más frecuente es la destrucción del fármaco por las betalactamasas. Las betalactamasas de las bacterias gramnegativas sólo se encuentran en el periplasma, entre las membranas interna y externa, mientras que las grampositivas secretan sus betalactamasas hacia el medio que las rodea. Estas enzimas tienen mayor afinidad por el antibiótico que éste por su objetivo. La unión da lugar a la hidrólisis del anillo betalactámico. Los genes que codifican las betalactamasas se encuentran en localizaciones tanto cromosómicas como extracromosómicas y tanto en bacterias grampositivas como en gramnegativas; a menudo, estos genes son elementos genéticos móviles. Muchos antibióticos betalactámicos de "generación avanzada", como la ceftriaxona y la cefatazidima, son estables en presencia de betalactamasas gobernadas por plásmidos y son activas contra bacterias resistentes a los betalactámicos más antiguos. Sin embargo, algunas betalactamasas adquiridas por las bacterias gramnegativas (p. ej., *Klebsiella*

pneumoniae y *Escherichia coli*) en elementos genéticos móviles o bien presentes como genes cromosómicos estables en otras especies gramnegativas (p. ej., *Enterobacter* spp.) tienen una especificidad muy amplia de sustrato, hidrolizando prácticamente a todas las penicilinas y cefalosporinas. Una estrategia que se diseñó para evitar la resistencia gobernada por las betalactamasas es combinar al betalactámico con un inhibidor que se une ávidamente a la enzima inactivadora, evitando que ataque al antimicrobiano. Desafortunadamente, los inhibidores (p. ej., ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam) no se unen a todas las betalactamasas cromosómicas (p. ej., betalactamasa cromosómica de *Enterobacter*), por lo cual no es posible confiar que prevendrán que estas enzimas inactiven al antibiótico betalactámico. Ningún antimicrobiano betalactámico o inhibidor resiste la gran variedad de betalactamasas que se han identificado.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16569819]

Un segundo mecanismo de resistencia a los antibióticos betalactámicos es una alteración de los objetivos PBP, de forma que la afinidad de las PBP por estos fármacos disminuya de manera notable. Aunque esta alteración puede deberse a mutaciones de los genes existentes, es más importante la adquisición de nuevos genes PBP (como sucede en la resistencia del estafilococo a la meticilina) o de nuevas piezas de genes PBP (como es el caso de la resistencia de los estreptococos, los gonococos y los meningococos a la penicilina).

Un último mecanismo de resistencia característico de las bacterias gramnegativas consiste en la combinación de una menor permeabilidad de la membrana externa y un rápido flujo de salida del antibiótico desde el periplasma hacia el exterior de la célula. Las mutaciones de los genes que codifican unas proteínas de la membrana externa denominadas *porinas* reduce la entrada de los antibióticos betalactámicos en el interior de la célula, al mismo tiempo que otras proteínas forman canales que bombean activamente a los betalactámicos hacia el exterior. La resistencia de las especies de Enterobacteriaceae a algunas cefalosporinas y la de las especies de *Pseudomonas* a las cefalosporinas y a las ureidopenicilinas son excelentes ejemplos de este mecanismo.

Vancomicina

La primera descripción de resistencia de enterococo a la vancomicina se realizó en Francia en 1988. A partir de entonces, el enterococo resistente a la vancomina se ha diseminado en todo el mundo. Los genes que codifican la resistencia son llevados en plásmidos que se pueden transferir a sí mismos de una célula a otra y en transposonas que pueden brincar de las plásmidos a los cromosomas. La resistencia es gobernada por enzimas que sustituyen al del D-lactato por D-alanina en el peptidoglicano de manera que ya no existe un objetivo apropiado para la unión de la vancomicina. Sin embargo, al parecer esta alteración no modifica la integridad de la pared celular. Este tipo de resistencia adquirida a la vancomicina se confinó durante 14 años al enterococo, específicamente a *Enterococcus faecium* en lugar del microorganismo patógeno más común *E. faecalis.* No obstante, en el año 2002 se encontraron cepas de *S. aureus* altamente resistentes a la vancomicina en dos pacientes en Estados Unidos. Ambas muestras contenían el gen que regula la resistencia a la vancomicina en el enterococo. Además, a partir de 1996, se han encontrado algunas

muestras tanto de *S. aureus* como de *S. epidermidis* que tienen una sensibilidad entre cuatro y ocho veces menor a la vancomicina y quizá muchas más muestras contienen subpoblaciones con menor sensibilidad a este antimicrobiano. Estas cepas clínicas no han adquirido los genes que gobiernan la resistencia a la vancomicina en el enterococo, pero son bacterias mutantes con paredes celulares muy gruesas. Estos mutantes fueron selecccionados en pacientes sometidos a un tratamiento prolongado con vancomicina. El fracaso del tratamiento con vancomicina en algunos enfermos con infección por *S. aureus* o *S. epidermidis* con sensibilidad intermedia a este fármaco probablemente es consecuencia de esta resistencia.

Aminoglucósidos

El más frecuente de los mecanismos de resistencia a los aminoglucósidos es la inactivación del antibiótico. Las enzimas que modifican los aminoglucósidos, por lo general codificadas por plásmidos, transfieren residuos fosfato, adenilo o acetilo desde moléculas intracelulares a los grupos laterales hidroxilo o amino del antibiótico. El fármaco modificado es menos activo, ya que pierde capacidad para unirse al objetivo ribosómico. Tanto en bacterias gramnegativas como en grampositivas se han encontrado enzimas modificadoras capaces de inactivar cualquiera de los aminoglucósidos existentes.

Un segundo mecanismo de resistencia a los aminoglucósidos, identificado ante todo en los cultivos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa*, es la disminución de la captación del antibiótico, probablemente por alteraciones en la membrana externa de la bacteria.

Macrólidos, cetólidos, lincosamidas y estreptograminas

La resistencia de las bacterias grampositivas, que suelen constituir el objetivo de los macrólidos, lincosamidas y estreptogramina, puede deberse a la producción de una enzima (casi siempre codificada en el plásmido) que realiza la metilación del RNA ribosómico, interfiriendo con la adherencia del antimicribiano a su objetivo. La metilación es el mediador de la resistencia a la eritromicina, claritromicina, azitromicina, clindamicina y estreptogramina B. La resistencia a la estreptogramina B transforma a la quinupristina-dalfopristina de un antimicrobiano bactericida en un bacteriostático. El estreptococo también suele causar activamente la emisión de macrólidos y el estafilococo puede provocar la emisión de clindamicina y estreptogramina A. Además, el estafilococo tiene el potencial para inactivar a la estreptogramina A por medio de acetilación y la estreptogramina B por acetilación o hidrólidis. Por último, se han encontrado mutaciones en el RNA ribosómico 23S que alteran la adherencia de los macrólidos a sus objetivos tanto en estafilococos como en estreptococos. Los cetólidos retienen actividad contra la mayor parte de las cepas clínicas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a los macrólidos.

Cloranfenicol

La mayor parte de las bacterias resistentes al cloranfenicol producen una enzima codificada por un plásmido, la acetiltransferasa de cloranfenicol, que inactiva al fármaco por acetilación.

Tetraciclinas

El mecanismo más frecuente de resistencia a la tetraciclina de las bacterias gramnegativas es una bomba de expulsión activa codificada por un plásmido que se introduce en la membrana citoplásmica y extrae al antibiótico de la célula. En las bacterias grampositivas, la resistencia se debe a la salida activa o a alteraciones ribosómicas que reducen la unión del antibiótico a su lugar de acción. Los genes que intervienen en la protección de los ribosomas se encuentran en elementos genéticos móviles.

Mupirocina

Aunque la introducción en la práctica clínica del fármaco tópico mupirocina es reciente, la resistencia se está extendiendo ya ampliamente en algunas zonas. Parece que el mecanismo consiste en una mutación de la enzima diana, la sintasa de tRNA isoleucínica, que deja de ser sensible al antibiótico, o bien en la producción, codificada por un plásmido, de una forma de la enzima diana que se une mal a la mupirocina.

Trimetoprim y sulfamidas

El mecanismo más prevalente de resistencia al trimetoprim y a las sulfamidas, tanto en las bacterias grampositivas como en las gramnegativas, es la adquisición de genes codificados por plásmidos que producen un objetivo nuevo no sensible a estos fármacos, en concreto, una reductasa de dihidrofolato insensible en el caso del trimetoprim y una sintasa de dihidropteroato alterada en el caso de las sulfamidas.

Quinolonas

La resistencia a las nuevas quinolonas apareció pronto tras su introducción en especies de *Staphylococcus* y *Pseudomonas*. El uso generalizado de fluoroquinolonas en la comunidad ha incrementado la frecuencia de resistencia en *S. pneumoniae.* El mecanismo más frecuente es el desarrollo de una o varias mutaciones en las girasas de DNA y topoisomerasa IV que impiden la interferencia de los antibióticos en la actividad de estas enzimas. Algunas bacterias gramnegativas desarrollan mutaciones que reducen la permeabilidad de la porina de la membrana externa, al tiempo que producen una salida activa del fármaco del citoplasma. En las bacterias grampositivas se encuentran mutaciones que favorecen la expulsión activa de las quinolonas.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16369542]

Rifampicina

Las bacterias se hacen rápidamente resistentes a la rifampicina a través de mutaciones de la subunidad B de la polimerasa de RNA que impiden la unión de la enzima al antibiótico. La rápida selección de los mutantes resistentes es la principal limitación al uso de este antibiótico contra estafilococos que, por lo demás, son sensibles, y obliga a utilizarlo en combinación con otro antiestafilocócico.

Linezolid

Los enterococos, estreptococos y estafilococos adquieren resistencia al linezolid *in vitro* a través de la mutación del sitio de unión de rRNA 23S. Las cepas clínicas de *E. faecium* y *E. faecalis* adquieren resistencia al linezolid fácilmente a través de este mecanismo, a menudo durante el tratamiento, pero son raras las cepas clínicas de estafilococo y estreptococo que sean resistentes al linezolid.

Resistencias múltiples a los antibióticos

La aparición de resistencias a varios antibióticos por parte de una misma bacteria es un hecho cada vez más frecuente. Los dos mecanismos más importantes son la adquisición de varios genes de resistencia no relacionados entre ellos y el desarrollo de mutaciones en un solo gen o en un complejo de genes que inducen resistencia frente a series de antibióticos de grupos distintos. La elaboración de cepas multirresistentes mediante la adquisición de genes múltiples se produce mediante pasos secuenciales de transferencia de genes y selección ambiental en zonas de uso intensivo de antibióticos. Por lo contrario, las mutaciones de un solo gen pueden seleccionarse en un solo paso. Las bacterias multirresistentes por adquisición de nuevos genes son los gramnegativos, los enterococos y los estafilococos de ambientes nosocomiales y las cepas de salmonela, gonococos y neumococos adquiridas en la comunidad. Las mutaciones que confieren resistencia a múltiples antimicrobianos afectan a genes que codifican porinas de la membrana externa y proteínas de flujo de salida en las bacterias gramnegativas. Estas mutaciones reducen la acumulación de betalactámicos, quinolonas, tetraciclinas, cloranfenicol y aminoglucósidos en el interior y en el periplasma de las bacterias. Las cepas bacterianas multirresistentes suponen un problema creciente para los hospitales de Estados Unidos y ya se han identificado algunas resistentes a todos los antibacterianos disponibles hoy en día.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Farmacocinética de los antibióticos

El *perfil farmacocinético* de un antibacteriano se refiere a su concentración en el suero y los tejidos en función del tiempo, y refleja los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de ese fármaco. Sus características más importantes son las concentraciones máxima y mínima en el suero y distintos parámetros calculados matemáticamente como la vida media, la eliminación y el volumen de distribución. La información farmacocinética ayuda a calcular la dosis y frecuencia de administración adecuadas del antimicrobiano, a ajustar su posología en pacientes con alteraciones de la excreción y a comparar unos con otros. Por lo contrario, el *perfil farmacodinámico* de un antimicrobiano se refiere a la relación existente entre la concentración sérica e hística del antimicrobiano y su concentración inhibidora mínima (*minimal inhibitory concentrations*, MIC) para las bacterias. → ***Para mayores detalles sobre los principios farmacocinéticos, véase el capítulo 3.***

Absorción

El término *absorción* de los antimicrobianos se refiere a la velocidad y magnitud de la biodisponibilidad sistémica de un fármaco después de su administración oral, intramuscular o intravenosa.

Vía oral

La mayoría de los pacientes con una infección recibe tratamiento con algún antimicrobiano por vía oral de manera ambulatoria. Las ventajas del tratamiento por vía oral en lugar de parenteral comprenden su coste reducido, los efectos adversos que suelen ser menores (incluyendo a las complicaciones de los catéteres) y que tienen una mayor aceptación por parte de los pacientes. El porcentaje de absorción de un antimicrobiano administrado por vía oral (es decir, su *biodisponibilidad*) varía de 10 a 20% (eritromicina y penicilina G) hasta casi 100% [amoxicilina, clindamicina, metronidazol, doxiciclina, trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), linezolid y casi todas las fluoroquinolonas]. Estas diferencias en la biodisponibilidad carecen de importancia desde el punto de vista clínico a condición de que la concentración del fármaco en el sitio de la infección sea suficiente para inhibir o aniquilar al microorganismo patógeno. No obstante, la eficacia terapéutica en ocasiones se altera cuando la absorción se reduce por efecto de una situación fisiológica o patológica (como la presencia de alimento u otros medicamentos o la desviación de la sangre alejándola del aparato digestivo en los pacientes con hipotensión), interacciones

medicamentosas (como las de las quinolonas y los metales) o la falta de observancia por parte del paciente. Por lo general la vía oral se utiliza en pacientes con infecciones relativamente leves en quienes no se piensa que existan alteraciones de la absorción por los problemas previos. Además, la vía oral se puede utilizar en pacientes más graves una vez que han respondido al tratamiento parenteral ("cambio" terapéutico).

Administración intramuscular

Aunque la vía de administración intramuscular suele dar lugar a una biodisponibilidad de 100%, no se usa tanto en Estados Unidos como las vías oral e intravenosa, en parte por el dolor que suelen producir las inyecciones intramusculares y en parte por la facilidad relativa del acceso intravenoso en los pacientes hospitalizados. La inyección intramuscular puede ser adecuada para indicaciones específicas que requieren un efecto "inmediato" y fiable (p. ej., en las formulaciones de penicilina de acción prolongada como la benzatina y la procaína, y con dosis únicas de ceftriaxona en infecciones gonocócicas no complicadas).

Administración intravenosa

La vía intravenosa es adecuada cuando los antibacterianos por vía oral no son eficaces contra un patógeno determinado, cuando la biodisponibilidad de la vía oral es dudosa o cuando se necesitan dosis mayores de las que pueden administrarse por dicha vía. Tras la administración intravenosa, la biodisponibilidad es de 100% y las concentraciones séricas alcanzan su máximo al final de la administración. En muchos pacientes que necesitan tratamientos antimicrobianos de larga duración y en los que no es posible el tratamiento oral, la administración intravenosa ambulatoria mediante bombas portátiles cómodas puede ser un recurso seguro y con buena relación coste-eficacia. Por otra parte, algunos antimicrobianos por vía oral, como las fluoroquinolonas, son lo bastante activos frente a Enterobacteriaceae como para rivalizar con el tratamiento parenteral; su uso puede permitir que el paciente sea dado de alta del hospital y regrese antes a su domicilio e, incluso, evitar totalmente la hospitalización.

Distribución

Para que sea efectivo, el antimicrobiano debe exceder el MIC del microorganismo patógeno. Las concentraciones séricas suelen superar la MIC de las bacterias sensibles, pero como la mayor parte de las infecciones son extravasculares, el antibiótico también ha de distribuirse y alcanzar el lugar de la infección. Las concentraciones de la mayor parte de los antibacterianos en el líquido intersticial son similares a las del fármaco libre en el suero. Sin embargo, cuando la infección se encuentra en un lugar "protegido" en el que la penetración es escasa, como sucede con el líquido cefalorraquídeo (LCR), el ojo, la próstata o las vegetaciones cardíacas infectadas, puede requerirse administrar dosis parenterales altas o proceder a la administración local durante períodos prolongados para lograr la curación. Además, aunque un antibacteriano pueda incluso penetrar en el lugar de la infección, es posible que su actividad se vea contrarrestada por factores del medio local, como un pH desfavorable o la inactivación producida por los productos de la degradación

celular. Por ejemplo, como el pH ácido reduce la actividad de los aminoglucósidos, el ambiente ácido de muchos tejidos infectados puede ser responsable, en parte, de la eficacia relativamente escasa de la monoterapia con estos antibióticos. Además, el medio de los abscesos reduce la actividad de muchos productos antibacterianos, haciendo necesario el drenaje quirúrgico para lograr la curación.

La mayor parte de las bacterias que producen infecciones humanas son extracelulares. Los patógenos intracelulares como *Legionella, Chlamydia, Brucella* y *Salmonella* pueden persistir o provocar recidivas cuando el antibacteriano no llega al interior de la célula. En general, los betalactámicos, la vancomicina y los aminoglucósidos apenas penetran en las células, mientras que los macrólidos, los cetólidos, las tetraciclinas, el metronidazol, el cloranfenicol, la rifampicina, el trimetoprim-sulfametoxazol y las quinolonas sí lo hacen.

Metabolismo y eliminación

Como otros fármacos, los antibacterianos se eliminan a través del hígado (metabolismo o eliminación biliar), por excreción renal de forma intacta o metabolizada o mediante una combinación de estos dos procesos. En la mayor parte de los casos, el metabolismo de los fármacos provoca la pérdida de su actividad *in vitro*, aunque algunos medicamentos, como la cefotaxima, la rifampicina y la claritromicina, originan metabolitos bioactivos que pueden contribuir a la eficacia global del fármaco.

La aplicación más práctica de los conocimientos sobre la forma de excreción de un antibacteriano guarda relación con los ajustes de la posología necesarios cuando la capacidad de eliminación está mermada (cuadro 118-3). La toxicidad directa no idiosincrásica de los antibacterianos se debe, en gran medida, a que no se ha reducido de forma adecuada la posología en un paciente con problemas de eliminación. Cuando se usan fármacos que se eliminan de forma primordial intactos a través de la filtración glomerular, existe una correlación directa entre la eliminación del fármaco y la de la creatinina. Por desgracia, en los que se eliminan por vía hepática no existe ningún marcador (similar a la creatinina sérica) útil para hacer los ajustes en los pacientes con enfermedades hepáticas. Incluso en los enfermos con hepatopatías graves, la capacidad metabólica residual suele bastar para impedir la acumulación y los efectos tóxicos.

Cuadro 118-3. Ajuste en la posología de los antimicrobianos en pacientes con insuficiencia renal

Antimicrobiano	Vía principal de excreción	Ajustes de la posología en insuficiencia renal
Aminoglucósidos	Renal	Sí
Azitromicina	Biliar	No
Cefazolina	Renal	Sí
Cefepima	Renal	Sí
Ceftazidima	Renal	Sí
Ceftriaxona	Renal o biliar	Reducción moderada en caso de insuficiencia renal importante
Ciprofloxacina	Renal o biliar	Únicamente en insuficiencia renal grave
Claritromicina	Renal o biliar	Únicamente en insuficiencia renal grave
Eritromicina	Biliar	Únicamente cuando se administran dosis altas por vía IV
Levofloxacina	Renal	Sí
Linezolid	Metabolismo	No
Metronidazol	Biliar	No
Nafcilina	Biliar	No
Penicilina G	Renal	Sí (cuando se administran dosis altas por vía IV)
Piperacilina	Renal	Únicamente con Cl_{cr} <40 ml/min
Quinupristina-dalfopristina	Metabolismo	No
Ticarcilina	Renal	Sí
TMP-SMX	Renal o biliar	Únicamente en insuficiencia renal grave
Vancomicina	Renal	Sí

Abreviaturas: Cl_{cr}, depuración de creatinina (*creatinine clearance rate*); TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Principios de la quimioterapia antibacteriana

Para elegir el antimicrobiano en determinado paciente y contra una infección específica es necesario conocer más que el perfil farmacocinético del fármaco y su actividad *in vitro*. Uno de los principios más básicos de la quimioterapia, que se describirá más adelante, es obtener siempre que sea posible una muestra del material que contiene al microorganismo infectante antes de comenzar el tratamiento para realizar una identificación preliminar por medio del examen microscópico de muestras teñidas y cultivar al microorganismo para su identificación definitiva y realizar pruebas de sensibilidad. Es útil conocer la sensibilidad local cuando el paciente recibe tratamiento empírico. Una vez que el microorganismo se identifica y se define su sensibilidad a los antimicrobianos, se elige el esquema con el menor espectro eficaz. La elección del antimicrobiano depende del perfil farmacocinético y las reacciones adversas de los compuestos activos, el sitio de la infección, el estado inmunitario del paciente y la evidencia de eficacia con base en estudios clínicos bien hechos. Si todos los demás factores son iguales, entonces se elige el antimicrobiano menos caro.

Sensibilidad de las bacterias a los antimicrobianos *in vitro*

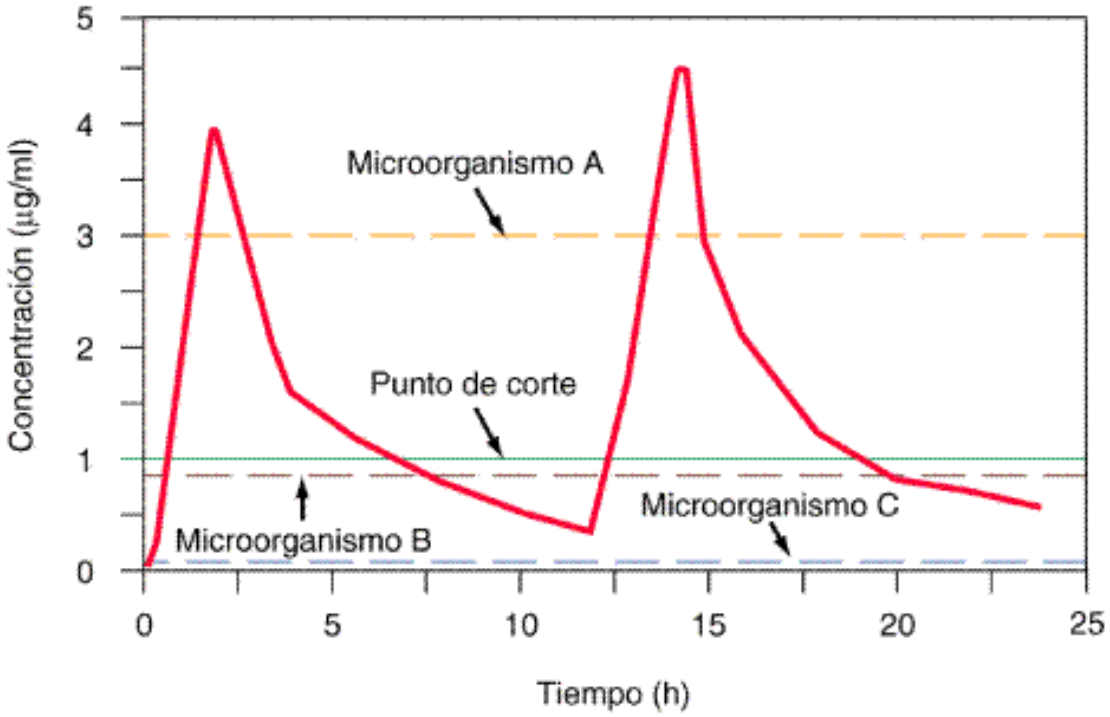
Al diseñar el esquema quimioterapéutico uno de los primeros pasos es definir la sensibilidad del microorganismo causal a un grupo de antimicrobianos. La prueba tradicional de sensibilidad está diseñada para calcular la sensibilidad de una cepa clínica bacteriana a determinado antimicrobiano en circunstancias estandarizadas. Estas circunstancias favorecen el crecimiento rápido de los microorganismos aerobios o facultativos y evalúa únicamente la bacteriostasis. Para valorar la actividad antimicrobiana bactericida se necesitan pruebas especiales; asimismo se requieren estudios especiales para identificar resistencia en ciertos microorganismos como anerobios obligados, *Haemophilus* spp. y neumococo y para establecer los fenotipos de resistencia con expresión variable, como resistencia a la meticilina u oxacilina entre el estafilococo. La prueba de sensibilidad a los antimicrobianos es importante cuando la sensibilidad es impredecible, casi siempre al aumentar la resistencia adquirida en los pacientes hospitalizados.

Farmacodinámica: relación entre farmacocinética y sensibilidad *in vitro* y respuesta clínica

En general, se considera que las bacterias son *sensibles* a un fármaco cuando la concentración sérica máxima que puede lograrse supera por lo menos en cuatro veces a la MIC. El *punto de ruptura* es la concentración del antibiótico que separa a las bacterias sensibles de las resistentes

(fig. 118-2). Cuando la mayor parte de las cepas aisladas de una especie bacteriana determinada sufren inhibición con concentraciones inferiores a la del punto de ruptura, se considera que el microorganismo se encuentra dentro del espectro de actividad del antibiótico (véase "Elección del tratamiento antibacteriano", más adelante en el presente capítulo).

FIGURA 118-2.



Relación entre la farmacocinética de un antibiótico y la sensibilidad. El microorganismo A es resistente, el B es moderadamente sensible y el C es muy sensible.

El perfil farmacocinético de un antibiótico es la relación cuantitativa entre la evolución temporal de sus concentraciones séricas e hísticas, la sensibilidad *in vitro* y la respuesta microbiana (inhibición de la multiplicación o rapidez de destrucción). Estas relaciones están cuantificadas por tres parámetros farmacodinámicos: la razón entre el área bajo la curva (*area under the curve*, AUC) de la concentración plasmática en función del tiempo, por un lado, y la MIC, por otro (AUC-MIC), la razón entre la concentración sérica máxima y la MIC ($C_{máx}$-MIC) y el período durante el cual en el intervalo entre dos dosis, las concentraciones plasmáticas superan a la MIC (t >MIC). El perfil farmacodinámico de un grupo de antibióticos se caracteriza bien como *dependiente de la concentración* (fluoroquinolonas, aminoglucósidos), de forma que el aumento de la concentración del antibiótico conlleva una mayor velocidad de muerte bacteriana, o bien como *dependiente del tiempo* (betalactámicos), en el que la reducción de la densidad bacteriana es proporcional al tiempo durante el que la concentración supera la MIC. En los antibióticos dependientes de la concentración, la mejor correlación es la existente entre las razones $C_{máx}$-MIC o AUC-MIC y la reducción de la densidad microbiana *in vitro* y en los animales de investigación. Las estrategias posológicas intentan lograr que estas relaciones sean máximas administrando una "gran" dosis en relación con la MIC prevista de los patógenos, a menudo en intervalos "largos" (en relación con la vida media

sérica). Una consecuencia práctica de estas relaciones es la administración de una sola dosis al día de aminoglucósidos. Por lo contrario, las estrategias posológicas para los antimicrobianos supeditados al tiempo insisten en administrar una dosis suficiente como para mantener la concentración sérica por arriba del MIC durante el fragmento crítico del intervalo posológico. La respuesta a los antimicrobianos betalactámicos, que se mide como la disminución de la densidad bacteriana en el sitio de la infección, aparentemente alcanza su punto máximo cuando las concentraciones del suero y los tejidos se mantienen por arriba del MIC durante 30 a 50% del intervalo posológico. Por ejemplo, una sola dosis alta de amoxicilina (de 90 a 100 mg/kg/día) en el tratamiento de la otitis media aguda aumenta no sólo la penetración de la amoxicilina en el oído interno sino también el tiempo en que las concentraciones son superiores al MIC para neumococo. Esta medida proporciona un tratamiento eficaz en la mayor parte de los casos, incluyendo a los pacientes cuyas cepas clínicas de neumococo son resistentes a la penicilina. Las consecuencias clínicas de estas relaciones farmacodinámicas se están empezando a investigar; una vez que se conozcan será posible establecer esquemas posológicos antimicrobianos más racionales. En el cuadro 118-4 se resumen las propiedades farmacodinámicas de las principales clases de antimicrobianos.

Cuadro 118-4. Parámetros farmacodinámicos de las principales clases de antimicrobianos

Parámetro que presagia la respuesta	Fármaco o clase de fármaco
Tiempo transcurrido por arriba de la MIC	Penicilinas, cefalosporinas, carbapenemos, aztreonam
AUC-MIC 24 h	Aminoglucósidos, fluoroquinolonas, tetraciclinas, vancomicina, macrólidos, clindamicina, quinupristina-dalfopristina
Máximo hasta el MIC	Aminoglucósidos, fluoroquinolonas

Abreviaturas: MIC, concentración inhibitoria mínima; AUC, área bajo la curva de concentración.

Estado del hospedador

A la hora de planificar una quimioterapia antibacteriana, han de tenerse en cuenta varios aspectos relativos al hospedador. Así, su *función inmunitaria* antibacteriana es importante, ante todo en lo que se refiere a las funciones de opsonización y fagocitosis. Como la principal defensa del hospedador contra las infecciones bacterianas fulminantes agudas son los leucocitos polimorfonucleares, los pacientes con neutropenia han de recibir un tratamiento empírico e intensivo con fármacos bactericidas ante la sospecha de infección (cap. 72). De igual forma, los pacientes con deficiencia de la inmunidad humoral (p. ej., los que tienen una leucemia linfoide crónica o un mieloma múltiple) y los que presentan asplenia quirúrgica o funcional (p. ej., pacientes con drepanocitosis) deben recibir un tratamiento empírico para infecciones por microorganismos encapsulados, en especial neumococos.

El *embarazo* aumenta el riesgo de toxicidad de determinados antibacterianos en la madre (p. ej., la toxicidad hepática de la tetraciclina), afecta a la disposición y a la farmacocinética de los fármacos y, debido al riesgo de toxicidad fetal, limita mucho la elección de medicamentos con los que tratar las infecciones. Algunos antibacterianos están contraindicados en el embarazo, bien porque su seguridad durante el mismo no está demostrada, o bien porque se sabe que son tóxicos. Entre ellos se encuentran todas las fluoroquinolonas, la claritromicina, el estolato de eritromicina (aunque no la eritromicina base) y las tetraciclinas (cuadro 118-5). Los datos sobre la innocuidad de otros muchos antibacterianos son limitados, pero pueden utilizarse con precaución si no se cuenta con otra alternativa y el beneficio previsible supera los riesgos. Estos medicamentos son los aminoglucósidos, la azitromicina, la clindamicina, el imipenem, el metronidazol, el trimetoprim y la vancomicina. La nitrofurantoína y las sulfamidas están contraindicadas en el tercer trimestre, pero pueden usarse con precaución en los dos primeros.

Cuadro 118-5. Antimicrobianos durante el embarazo

Antimicrobiano	Efectos tóxicos durante el embarazo	Recomendaciones
Aminoglucósidos	Posible toxicidad para octavo par	Con cautela[a]
Cloranfenicol	Sindrome gris del recién nacido	Con cautela al término
Fluoroquinolonas	Artropatía en animales inmaduros	Con cautela
Claritromicina	Teratogenicidad en animales	Contraindicado
Ertapenem	Bajo peso en animales	Con cautela
Estolato de eritromicina	Hepatitis colestática	Contraindicado
Imipenem-cilastatina	Toxicidad en algunos animales gestantes	Con cautela
Linezolid	Toxicidad embrionaria y fetal en ratas	Con cautela
Meropenem	Desconocido	Con cautela
Metronidazol	Ninguno conocido pero carcinógeno en ratas	Con cautela
Nitrofurantoína	Anemia hemolítica en recién nacidos	Con cautela; contraindicado al término
Quinupristina-dalfopristina	Desconocido	Con cautela
Sulfonamidas	Hemólisis en el recién nacido, con deficiencia de G6PD;[b] kernicterus en el recién nacido	Con cautela; contraindicado al término
Tetraciclinas	Coloración dental, inhibición del crecimiento óseo en el feto, hepatotoxicosis	Contraindicado
Vancomicina	Desconocido	Con cautela

[a] Se utiliza únicamente cuando existe una indicación clínica poderosa en ausencia de otra alternativa.

[b] G6PD, deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato *(glucose-6-phosphate dehydrogenase).*

Fuente: *Medical Letter Handbook of Antimicrobial Therapy*, 16a. ed, 2002.

En los pacientes con *infecciones víricas concomitantes*, la incidencia de reacciones adversas a los antibacterianos podría ser mayor de lo habitual. Por ejemplo, las personas con mononucleosis infecciosa y las infectadas por el VIH pueden reaccionar con mayor frecuencia, respectivamente, a la ampicilina y a los inhibidores del ácido fólico.

Además, la edad, el sexo, los factores raciales y el estado de excreción pueden calcular la incidencia y el tipo de efectos secundarios previsibles con distintos tipos de antibacterianos.

Foco de la infección

La localización de la infección puede tener gran importancia en la elección del antimicrobiano y de la posología que se debe administrar. Cuando se sospecha una *meningitis,* hay que optar por fármacos que atraviesen la barrera hematoencefálica; además, debido a la relativa escasez de fagocitos y de opsoninas en el lugar de la infección, estos fármacos han de ser bactericidas. El cloranfenicol, uno de los fármacos comunes en el tratamiento de la meningitis, es bactericida para los microorganismos que con mayor frecuencia causan meningitis (meningococos, neumococos y *H. influenzae*, pero *no* para los bacilos gramnegativos enterales), es muy liposoluble y penetra bien en el LCR. Sin embargo, los betalactámicos, pieza clave del tratamiento de la mayor parte de estas infecciones, no alcanzan niveles altos en el LCR en circunstancias normales. Su eficacia depende del aumento de la permeabilidad de las barreras hematoencefálica y hematocefalorraquídea a las moléculas hidrófilas que tiene lugar durante la inflamación y de la gran sensibilidad de la mayor parte de los microorganismos a cantidades incluso pequeñas de betalactámicos.

Las vegetaciones, que son la principal localización de la infección en las *endocarditis bacterianas*, son también un foco protegido frente a los mecanismos normales de defensa del hospedador. El tratamiento antibacteriano ha de ser bactericida, debe administrarse por vía parenteral durante un largo período y en dosis que produzcan niveles séricos por lo menos ocho veces superiores a las de la concentración bactericida mínima (*minimal bactericidal concentration*, MBC) del microorganismo causal. De igual forma, la infección de la *osteomielitis* se encuentra en un lugar en cierta medida resistente a la eliminación opsonino-fagocitaria de las bacterias; además, el hueso avascular (secuestro) representa un cuerpo extraño que estorba los mecanismos normales de defensa del hospedador. La *prostatitis crónica* es extraordinariamente difícil de curar porque la mayor parte de los antibióticos no penetra en los capilares no fenestrados que riegan la próstata, ante todo en ausencia de inflamación aguda. Las *infecciones intraoculares*, en particular las endoftalmitis, son difíciles de tratar puesto que la falta de fenestraciones en los capilares retinianos impide la penetración del medicamento en el humor vítreo a partir de la sangre. La inflamación ayuda muy poco a romper esta barrera. Por tanto, en muchos casos es necesario inyectar directamente en el humor vítreo. La penetración de los antimicrobianos en los *abscesos* también es mínima y ciertas

situaciones locales (p. ej., un pH bajo o la presencia de enzimas que hidrolizan al fármaco) antagonizan aún más la actividad antimicrobiana.

Por lo contrario, las *infecciones de la vía urinaria*, cuando se hallan limitadas a la vejiga, son relativamente fáciles de curar, en parte gracias a que la concentración que alcanzan la mayor parte de los antibióticos en la orina es mayor que la de la sangre. Como ésta suele ser el líquido de referencia para definir la sensibilidad (fig. 118-2), incluso microorganismos que son "resistentes" a las concentraciones alcanzadas en el suero pueden ser sensibles a las concentraciones logradas en la orina. En cuanto a los fármacos que sólo se utilizan para tratar las infecciones urinarias, como la nitrofurantoína y las sales de metenamina, las concentraciones empleadas para medir la sensibilidad son las urinarias.

Quimioterapia de combinación

Uno de los principios de la quimioterapia antibacteriana es que una vez identificada la bacteria causal, debe usarse la quimioterapia más específica posible. El uso de un solo fármaco con un espectro de actividad reducido frente al patógeno amortigua la afección de la microflora normal y limita el sobrecrecimiento de microorganismos nosocomiales resistentes (p. ej., *Candida albicans,* enterococos, *Clostridium difficile* o estafilococos resistentes a la meticilina), evita la posible toxicidad de los tratamientos multifarmacológicos y reduce los costes. Sin embargo, determinadas circunstancias exigen el uso de más de un antibacteriano. A continuación se resumen estas circunstancias.

1. *Prevención de aparición de mutantes resistentes*. Se producen mutaciones espontáneas con una frecuencia detectable en determinados genes que codifican las proteínas diana de algunos antibacterianos. El uso de estos antibióticos puede eliminar la población sensible, seleccionar los mutantes resistentes en el lugar de la infección y provocar el fracaso de la quimioterapia. Cuando la MIC del antibacteriano para la bacteria causal está próxima a los niveles que pueden lograrse en el suero o en los tejidos o cuando el lugar de la infección limita el acceso o la actividad del fármaco, suele producirse una selección de mutantes resistentes. Entre los ejemplos más comunes se encuentra el de la rifampicina para los estafilococos, el imipenem para *Pseudomonas* y las fluoroquinolonas para estafilococos y *Pseudomonas*. Durante la monoterapia con aminoglucósidos surgen variantes de estafilococos de colonias pequeñas resistentes a dichos antibióticos. Para evitar la aparición de estos mutantes resistentes, se añade un segundo antibiótico con un mecanismo de acción distinto del primero (p. ej., imipenem más un aminoglucósido para las infecciones generales por *Pseudomonas*). Sin embargo, como también han surgido mutantes resistentes tras quimioterapias de combinación, este método no siempre resulta satisfactorio.

2. *Actividad sinérgica o aditiva*. La actividad sinérgica o aditiva significa que disminuyen la MIC o la MBC de cada uno o de todos los fármacos estudiados en una combinación frente a una bacteria específica. En el *sinergismo*, todos los medicamentos son más activos cuando se combinan con un segundo fármaco de lo que lo serían si se utilizaran solos, por lo que la actividad combinada de los fármacos es mayor que la suma de las actividades individuales de cada uno de ellos. En la *relación aditiva*, la actividad combinada de los fármacos es igual a la suma de sus respectivas actividades individuales. Entre los mejores ejemplos de efecto sinérgico o aditivo, confirmado tanto *in vitro* como en estudios efectuados con animales, se encuentra la potenciación de las actividades bactericidas de algunas combinaciones de betalactámicos y aminoglucósidos frente a los enterococos, estreptococos viridans y *P. aeruginosa*. La actividad sinérgica o aditiva de estas combinaciones se comprueba también en cepas seleccionadas de bacterias intestinales gramnegativas y estafilococos. La combinación de trimetoprim y sulfametoxazol posee una actividad sinérgica o aditiva frente a muchas bacterias intestinales gramnegativas. La mayor parte de las demás combinaciones antimicrobianas muestran una actividad indiferente (es decir, la combinación *no es mejor* que el más activo de los dos fármacos) y algunas (p. ej., penicilina más tetraciclina frente a los neumococos) puede incluso ser antagónica (es decir, la combinación es *peor* que cualquiera de los dos fármacos solos).

3. *Tratamiento dirigido contra múltiples posibles patógenos*. En determinadas infecciones o bien se sospecha una mezcla de patógenos o bien el paciente está en estado crítico a causa de una infección aún no identificada (véase en seguida "Tratamiento empírico"). En estas circunstancias, el tratamiento debe combatir al más importante de los patógenos probables, en tanto se esperan los resultados de los cultivos y de las pruebas de sensibilidad. Ejemplos de las primeras infecciones son los abscesos intraabdominales o cerebrales y las infecciones de las extremidades en los diabéticos con lesiones microvasculares. Entre las segundas se encuentran las fiebres en pacientes neutropénicos, la neumonía aguda secundaria a aspiración de microflora bucal por pacientes hospitalizados y el choque séptico o el síndrome septicémico.

Tratamiento empírico

En muchos casos, el tratamiento antibacteriano se instaura antes de que se haya identificado el patógeno específico. La elección del fármaco se basa en los resultados de los estudios de identificación de los patógenos habituales en ese lugar o entorno clínico, en consideraciones farmacodinámicas y en el perfil de resistencias de los patógenos probables en un hospital o zona geográfica determinados. Las situaciones en las que está indicado el tratamiento empírico son:

1. *Infecciones potencialmente mortales*. Toda presunta infección bacteriana en un paciente con una enfermedad potencialmente mortal debe ser tratada de forma empírica. El tratamiento suele iniciarse con más de un fármaco, para después adaptarse al patógeno específico, cuando éste es identificado.

2. *Tratamiento de las infecciones extrahospitalarias*. En muchos casos, conviene tratar las infecciones que no son peligrosas sin obtener antes un cultivo. Algunas de estas situaciones son las infecciones ambulatorias como infecciones respiratorias superiores e inferiores extrahospitalarias, cistitis, celulitis o infección de una herida, uretritis y prostatitis. Sin embargo, cuando cualquiera de estas infecciones recurre o no responde al tratamiento inicial, se debe hacer lo posible por obtener un cultivo para guiar el nuevo tratamiento.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Elección del tratamiento antimicrobiano

A continuación se detalla el espectro antibacteriano de cada medicamento y las infecciones en las cuales constituye el tratamiento preferido, pero no se pretende abarcar todas las situaciones posibles en las que pueden utilizarse este grupo de fármacos. En otras partes de este libro pueden encontrarse exposiciones más detalladas de las bacterias específicas y las infecciones que producen.

Betalactámicos

(cuadro 118-2) Todas las *penicilinas* (salvo los antiestafilocócicos semisintéticos resistentes a las penicilinasas) son hidrolizadas por las betalactamasas, lo que los inutiliza frente a los patógenos productores de esta enzima. El espectro de la bencilpenicilina (penicilina G) abarca las espiroquetas (*Treponema pallidum, Borrelia* y *Leptospira*), los estreptococos (grupos A y B, viridans y muchas cepas de *Streptococcus pneumoniae*), *E. faecalis*, la mayor parte de las especies de *Neisseria*, algunos estafilococos, muchas bacterias bucales de crecimiento difícil (entre ellas especies de *Porphyromonas* y *Prevotella*, estreptococos, *Actimomyces* y *Fusobacterium*), especies de *Clostridium* (excepto *C. difficile*), *Pasteurella multocida, Erysipelothrix rhusiopathiae* y *Streptobacillus moniliformis*. Sin embargo, la resistencia a la bencilpenicilina se ha extendido entre los estafilococos, aumenta rápidamente en los gonococos, enterococos y neumococos y está surgiendo en los meningococos, estreptococos viridans y anaerobios orales como *Porphyromonas* y *Prevotella*. La bencilpenicilina es el *fármaco preferente* en la sífilis, la frambesía, la leptospirosis, infecciones estreptocócicas del grupo A y B, actinomicosis, las infecciones periodontales, la meningitis por meningococos y la meningococemia, la endocarditis por estreptococos viridans, la mionecrosis por clostridios, el tétanos, el carbunco, la fiebre por mordedura de rata, las infecciones por *P. multocida* y el erisipeloide *(E. rhusiopathiae)*.

La ampicilina extiende el espectro de la penicilina G hasta algunos bacilos gramnegativos. Es activa contra algunas cepas clínicas de *Escherichia coli, Proteus mirabilis, Salmonella, Shigella* y *H. influenzae* y es uno de los *fármacos preferentes* para los microorganismos sensibles que causan salmonelosis, otitis media aguda, meningitis y epiglotitis por *H. influenzae* y meningitis por *Listeria monocytogenes*. Por lo general *E. faecalis* también es sensible y la amoxicilina constituye el *fármaco preferente* en las infecciones urinarias causadas por este microorganismo. Las altas tasas de resistencia reducen su valor como tratamiento empírico en algunas situaciones. Por ejemplo, más de 80% de los cultivos de *E. coli* y *P. mirabilis* de algunos hospitales son resistentes y lo mismo

sucede con alrededor de 30% de los de *H. influenzae;* además, en algunos brotes de infección por salmonelas, todos los cultivos son resistentes a la ampicilina.

Las *penicilinas resistentes a la penicilinasa* sólo se usan para el tratamiento de infecciones por estafilococos y son los *fármacos preferentes* en la infecciones estafilocócicas generalizadas o profundas causadas por microorganismos sensibles. Lamentablemente, por término medio, casi 40% de los cultivos de *S. aureus* y >70% de los de estafilococos coagulasanegativos adquiridos en los hospitales de Estados Unidos son resistentes a estos fármacos (es decir, son resistentes a la meticilina). El espectro de estos medicamentos abarca la mayor parte de las bacterias grampositivas que son sensibles a la bencilpenicilina.

El espectro de las *penicilinas antipseudomonas* comprende las bacterias sensibles a la penicilina y algunos otros bacilos gramnegativos intestinales distintos de las pseudomonas. Por ejemplo, la piperacilina es activa frente a muchas especies de *Proteus* indol-positivas, *Enterobacter, Klebsiella, Providencia* y *Serratia*. Sin embargo, la sensibilidad de estas penicilinas a la betalactamasa limita su utilidad como tratamiento empírico cuando se sospechan infecciones por microorganismos enterales gramnegativos. Las "penicilinas contra *Pseudomonas*" ya no existen en el comercio o bien se han combinado con *inhibidores de la betalactamasa*. La adición de inhibidores de la betalactamasa (ácido clavulánico, sulbactam o tazobactam) a la ampicilina, la amoxicilina, la ticarcilina o la piperacilina amplía el espectro de dichos fármacos para combatir a muchos microorganismos cuya resistencia se debe a la producción de betalactamasa. Estas bacterias son *E. coli,* especies de *Klebsiella, Proteus*, *H. influenzae, Moraxella catarrhalis,* especies de *Providencia* y anaerobios (incluyendo especies de *Bacteroides*). Las combinaciones son activas también frente a estafilococos productores de betalactamasa pero sensibles a la meticilina. Sin embargo, no se ha demostrado en la medida suficiente su eficacia contra infecciones graves por estafilococos. Además, *Serratia*, *Proteus* positivo con indol*, Citrobacter, Enterobacter, Pseudomonas, Acinetobacter* y diversas cepas aisladas entéricas gramnegativas del intestino producen betalactamasas cromosómicas que no son inhibidas por estos compuestos o bien desarrollan resistencia atribuible a mecanismos que no son dominados por la betalactamasa.

Las *cefalosporinas de primera generación* tienen un espectro que abarca estafilococos productores de penicilinasa sensibles a la meticilina y estreptococos sensibles a penicilina. Aunque pueden usarse cuando se sospecha una infección por bacterias grampositivas, *no* son los fármacos preferentes para esas infecciones. Su actividad frente a muchas cepas de *E. coli, Klebsiella pneumoniae* y *P. mirabilis* es excelente y se encuentran entre los *fármacos preferentes* para el tratamiento provisional de las infecciones urinarias adquiridas en la comunidad. No son activas frente a *Bacteroides fragilis*, enterococos, estafilococos resistentes a la meticilina, *Pseudomonas, Acinetobacter, Enterobacter, Proteus* indol-positivos y *Serratia* y su actividad frente a *H. influenzae* es escasa.

Las *cefalosporinas parenterales de segunda generación* extienden el espectro de gramnegativos de los compuestos de primera generación. Los diversos fármacos de segunda generación tienen

distintas actividades. La cefuroxima conserva la actividad en contra de los cocos grampositivos y además es activa contra *H. influenzae, Neisseria* y *Proteus* positivo con indol, pero tiene muy poca actividad contra *B. fragilis.* La cefoxitina y el cefotetán tienen una actividad razonablemente satisfactoria frente a *B. fragilis*, pero el cefotetán es menos eficaz frente a otras especies de *Bacteroides* (caps. 112 y 148). La actividad de estos dos últimos fármacos frente a los cocos grampositivos y *Enterobacter* es escasa. Ninguna de las cefalosporinas de segunda generación es activa frente a *Pseudomonas* ni *Acinetobacter*.

Las *cefalosporinas de segunda y tercera generaciones por vía oral* son bastante activas frente a los cocos grampositivos y *H. influenzae* y se utilizan con frecuencia como tratamiento ambulatorio de la otitis media, la sinusitis y las infecciones respiratorias bajas, aunque son preferibles fármacos de igual eficacia y más baratos. El cefditoren, el cefdinir y la cefopodoxima tienen actividad contra la mayor parte de los microorganismos respiratorios y *S. aureus* sensible a la meticilina.

Las *cefalosporinas parenterales de tercera generación* tienen un espectro muy amplio de actividad contra bacilos intestinales gramnegativos y son de particular utilidad para el tratamiento de las infecciones hospitalarias causadas por microorganismos con resistencias múltiples. Además, la ceftazidima y la cefepima tienen buena actividad contra *Pseudomonas*; los demás fármacos tienen una actividad limitada. La resistencia a las cefalosporinas de tercera generación está aumentando en los bacilos gramnegativos de los hospitales, así que para utilizarlas es necesario obtener pruebas de sensibilidad. El espectro grampositivo de las cefalosporinas de tercera generación es variable. Todas ellas son menos activas que las cefalosporinas de primera generación contra el estafilococo sensible a la meticilina; la ceftazidima es la que tiene menos actividad antiestafilocócica en este grupo. Sin embargo, tanto la ceftriaxona como la cefoxatima poseen una actividad excelente contra el estreptococo, en particular *S. pneumoniae*. La ceftazidima no se recomienda para el tratamiento de las infecciones estreptocócicas.

La ceftriaxona tiene un espectro gramnegativo excelente; es activa contra *Haemophilus*, la mayor parte de las cepas de *S. pneumoniae* y *Neisseria* resistente a la penicilina; además, su vida media sérica es prolongada y alcanza una concentración alta tanto en el suero como en el líquido cefalorraquídeo (cuando hay inflamación). Por tanto se ha convertido en uno de los *medicamentos preferentes* para el tratamiento empírico de la meningitis bacteriana (con excepción de los casos producidos por *Listeria* y por cepas de neumococos altamente resistentes a la penicilina), las infecciones gonocócicas, salmonelosis y fiebre tifoidea. Las cefalosporinas de tercera generación también son *fármacos preferentes* para la neumonía hospitalaria que no es causada por *Pseudomonas*. La cefepima es más resistente a la betalactamasa cromosómica producida por *Enterobacter* spp. que otras cefalosporinas de tercera generación y es más activa contra *S. aureus* sensible a la meticilina. Las cefalosporinas de tercera generación tienen muy poca actividad contra *Bacteroides* y carecen de actividad contra el estafilococo resistente a la meticilina, enterococo, *Acinetobacter* o *Stenotrophomonas.*

Los *carbapenemos* que existen actualmente en Estados Unidos son el imipenem, meropenem y

ertapenem. El imipenem se vende combinado con el inhibidor de la dipeptidasa renal cilastina, que impide la inactivación renal del imipenem y de esta manera permite que alcance una concentración urinaria más alta. Tanto el imipenem como el meropenem poseen una actividad excelente contra casi todas las bacterias patógenas con excepción de *Stenotrophomonas*, estafilococo resistente a la meticilina y *E. faecium*. El imipenem tiene efectos ssecundarios sobre el sistema nervioso central que son directamente proporcionales a la dosis utilizada pero son menos frecuentes con el meropenem. La resistencia al imipenem y meropenem constituye un problema en las cepas clínicas hospitalarias de *P. aeruginosa*, alrededor de 20% de los cuales es resistente. El ertapemen tiene muy poca actividad contra enterococo, *P. aeruginosa* y *Acinetobacter*, pero su actividad contra Enterobacteriaceae es similar a la del meropenem. Gracias a su espectro tan amplio, tanto el imipenem como el meropenem se pueden utilizar como tratamiento empírico en las infecciones hospitalarias graves al parecer producidas por especies bacterianas múltiples o microorganismos resistentes a fármacos múltiples. El imipenem y el meropenem a menudo se utilizan como tratamiento de las infecciones hospitalarias por *Enterobacter* spp., que produce betalactamasas inducibles que inactivan a las cefalosporinas de tercera generación pero no a los carbapenemos. Estos últimos antimicrobianos casi siempre se reservan como tratamiento de las infecciones hospitalarias producidas por microorganismos patógenos gramnegativos que son resistentes a las cefalosporinas de tercera generación.

La única *monobactama* disponible es el aztreonam, cuyo espectro se limita a los bacilos enterales gramnegativos. No es activo frente a ninguna bacteria grampositiva no anaerobia. Su espectro frente a los gram-negativos es similar al de la ceftazidima, con una actividad igualmente satisfactoria frente a *Pseudomonas*. Sus ventajas principales son su capacidad teórica para respetar la microflora grampositiva y anaerobia normal y la ausencia de reacciones de hipersensibilidad inmediata cruzada en pacientes con este tipo de reacciones a los antibióticos betalactámicos.

Vancomicina

El espectro de la vancomicina se limita a los cocos grampositivos, en particular enterococos, estreptococos y estafilococos. Sirve como tratamiento de segunda línea para la mayor parte de las infecciones por bacterias grampositivas, pero es el *fármaco preferente* en las infecciones causadas por estafilococos resistentes a la meticilina o por *Corynebacterium jeikeium* y en las infecciones graves de los pacientes alérgicos a la penicilina. Cuando se administra por vía oral (una vía por la que no se absorbe), puede usarse para tratar la colitis seudomembranosa vinculada a los antibióticos y causada por *C. difficile* en pacientes que no han respondido al metronidazol, que es el *fármaco preferente.* También se ha recomendado la vancomicina como tratamiento empírico inicial de la meningitis presuntamente neumocócica, debido a la creciente resistencia de los neumococos a las penicilinas y cefalosporinas. La resistencia a la vancomicina está extendiéndose con rapidez entre las cepas de *E. faecium* aisladas en los grandes hospitales, ante todo en regiones donde se usa ampliamente este antibiótico. Además, recientemente se identificaron cepas clínicas de *S. aureus* altamente resistentes a la vancomicina y al mismo tiempo con sensibilidad reducida a este

antimicrobiano. En vista del peligro creciente que representa el enterococo resistente a la vancomicina y a la posibilidad de que aumente la resistencia entre los estafilococos, se formó un Comité Nacional que estableció ciertos principios para el uso apropiado y limitado de este antimicrobiano (cuadro 118-6).

Cuadro 118-6. Principios para el uso correcto y restringido de vancomicina

Uso aceptable	No usar en
Infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina	Cuando el cultivo revela un microorganismo sensible a los betalactámicos
Infección por bacterias grampositivas en el paciente alérgico a la penicilina (donde la vancomicina es uno de los fármacos preferentes)	Aplicación empírica continua sin indicación (p. ej., sin evidencia de infección)
Colitis por antimicrobianos que no responde al metronidazol	Bacteriemia por estafilococo coagulasa negativo, un solo cultivo positivo
Profilaxis de endocarditis durante procedimiento dentales en pacientes alérgicos a los betalactámicos	Tratamiento empírico de rutina
Profilaxis de la cirugía cardiovascular (con un índice muy alto de infección posoperatoria por microorganismos resistentes a los betalactámicos)	Profilaxis quirúrgica de rutina o profilaxis en el paciente sometido a diálisis

Aminoglucósidos

Los aminoglucósidos ejercen una rápida actividad bactericida *in vitro* en bajas concentraciones, aunque limitada a bacterias gramnegativas facultativas y a estafilococos. No poseen actividad frente a las bacterias anaerobias y son ineficaces en medios ácidos o con baja tensión de oxígeno. Sin embargo, su espectro abarca a la práctica totalidad de bacterias gramnegativas que no son anaerobias estrictas y se encuentran entre los *fármacos preferentes* para cualquier infección bacteriémica en la que se sospecha la presencia de gramnegativos, ante todo en pacientes neutropénicos. Los aminoglucósidos poseen una acción bactericida sinérgica cuando se combinan con una penicilina en el tratamiento de las endocarditis estafilocócicas, enterocócicas o por estreptococos viridans y suelen combinarse con un antibiótico betalactámico en el tratamiento de la bacteriemia por gramnegativos. También se encuentran entre los *fármacos preferentes* para las infecciones graves de la vía urinaria alta. Las principales limitaciones a su uso son la toxicidad renal y ótica, su menor actividad en infecciones de algunas localizaciones concretas (p. ej., abscesos del sistema nervioso central) y la resistencia de las bacterias diana. Entre los fármacos disponibles, el preferido suele ser la gentamicina, debido a su menor coste; sin embargo, la tobramicina posee una actividad ligeramente mayor frente a *P. aeruginosa* y la amikacina conserva su actividad frente a muchas bacterias gramnegativas resistentes a la tobramicina y a la gentamicina, ya que es inactivada por menos enzimas modificadoras de los aminoglucósidos. La estreptomicina sigue siendo uno de los *fármacos preferentes* como tratamiento inicial de la tularemia, la peste, la brucelosis y es un medicamento de segunda línea en el tratamiento de la *tuberculosis*.

Macrólidos y cetólidos

La eritromicina posee un amplio espectro de actividad frente a bacterias grampositivas y actividad adicional frente a *Legionella, Mycoplasma, Campylobacter*, *Bordetella pertussis* y algunas cepas de *Chlamydia*. Es el *fármaco preferente* para las infecciones por *Legionella, Campylobacter* y *Mycoplasma* y se encuentra entre los *fármacos preferentes* para la neumonía neumocócica adquirida en la comunidad y para la faringitis por estreptococos del grupo A en pacientes alérgicos a la penicilina. Sin embargo, en algunas zonas se está produciendo un crecimiento espectacular de la resistencia a la eritromicina entre los estreptococos del grupo A y los neumococos. También parece que la eritromicina es uno de los *fármacos preferentes* en las infecciones causadas por el agente de la angiomatosis bacilar (*Bartonella henselae*) de los pacientes inmunodeprimidos. Claritromicina y azitromicina tienen un espectro antibacteriano *in vitro* similar al de la eritromicina, aunque la azitromicina es más activa frente a *Chlamydia*. La claritromicina, en combinación con un inhibidor de la bomba de protones, es hoy el *fármaco preferente* para el tratamiento de las infecciones gástricas por *Helicobacter pylori* (gastritis, úlceras gástricas y duodenales). Tanto la azitromicina como la claritromicina son activas frente a micobacterias no tuberculosas y parece que ambas producen menos efectos secundarios gastrointestinales que la eritromicina. Las bacterias que son resistentes a la eritromicina también son resistentes a la claritromicina y azitromicina. La telitromicina es un cetólido con estructura, espectro de actividad y mecanismo de acción similares a los de la eritromicina. Sin embargo, la telitromicina es activa contra la mayor parte de las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a los macrólidos.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16481451]

Lincosamidas

La única lincosamida usada en Estados Unidos es la clindamicina. Comparte el espectro de actividad de la eritromicina frente a los cocos grampositivos, pero es más activa en algunos casos, incluso con actividad bactericida, contra los estafilococos sensibles. Sin embargo, la resistencia entre los estafilococos y algunos estreptococos, mediada por los mismos genes responsables de la resistencia a los macrólidos, limita la utilidad de este antibiótico frente a los cocos grampositivos. En general, todos los estafilococos resistentes a la eritromicina deben ser considerados también resistentes a la clindamicina, cualesquiera que sean los resultados de las pruebas de sensibilidad *in vitro*. Sin embargo, por lo menos 50% de los estreptococos resistentes a la eritromicina son verdaderamente sensibles a la clindamicina. En estas bacterias, la resistencia se debe a la bomba de expulsión del fármaco que elimina a los macrólidos del interior de las células pero no a las lincosamidas. Pese al progresivo aumento de las resistencias, la clindamicina sigue siendo útil en la mayor parte de las infecciones por anaerobios, gracias a su amplio espectro de actividad frente a anaerobios tanto grampositivos como gramnegativos. Es también el *fármaco preferente* para el tratamiento de las infecciones graves e invasoras por estreptococos del grupo A. Por lo contrario, la clindamicina, igual que la eritromicina, no posee actividad de trascendencia clínica frente a los bacilos gramnegativos enterales facultativos. Su uso apropiado sólo está limitado por las resistencias o por el desarrollo de

colitis seudomembranosa, el principal efecto secundario de este fármaco.

Cloranfenicol

El cloranfenicol posee un amplio espectro de actividad frente a bacterias tanto grampositivas como gramnegativas, aunque la resistencia mediada por plásmidos reduce su espectro eficaz. Sólo se usa en raras ocasiones en infecciones del adulto, debido al efecto secundario idiosincrásico, muy poco frecuente, de aplasia de la médula ósea y a la disponibilidad de otros fármacos con actividad similar. Sigue siendo uno de los *fármacos preferentes* para el tratamiento de la fiebre tifoidea y la peste y conserva su utilidad en el tratamiento de la brucelosis y la meningitis, tanto neumocócica como meningocócica, en pacientes con alergia grave a la penicilina.

Tetraciclinas

Las tetraciclinas poseen actividad bacteriostática de amplio espectro contra bacterias grampositivas y gramnegativas y se utilizan ampliamente en una gran variedad de infecciones extrahospitalarias. Estos medicamentos constituyen uno de los *fármacos preferentes* en las exacerbaciones bacterianas agudas de bronquitis crónica, granuloma inguinal, brucelosis (con estreptomicina), tularemia, muermo, melioidosis, infecciones causadas por *Borrelia* (enfermedad de Lyme y fiebre recurrente; doxiciclina), infecciones causadas por *Vibrio vulnifucus,* algunas infecciones por *Aeromonas,* infecciones por *Stenotrophomonas* (minociclina), peste, ehrligiosis, infecciones por clamidia (doxiciclina) e infecciones cutáneas granulomatosas causadas por *Mycobacterium marinum* (minociclina). Además, las tetraciclinas se utilizan en pacientes alérgicos a la penicilina para el tratamiento de la leptospirosis, sífilis, actinomicosis e infecciones cutáneas y de los tejidos blandos causadas por cocos grampositivos. Asimismo, la doxiciclina es uno de los fármacos recomendados para el tratamiento de la neumonía extrahospitalaria, aunque existen pocos datos clínicos y cada vez aumenta más la resistencia en *S. pneumoniae*.

Sulfamidas y trimetoprim

Los inhibidores de la síntesis del ácido fólico tienen, considerados individualmente, un amplio espectro de actividad bacteriostática y en combinación pueden ser bactericidas frente a bacterias gramnegativas facultativas y estafilococos. La combinación fija de sulfametoxazol y trimetoprim, los principales inhibidores del ácido fólico utilizados en el tratamiento de las infecciones bacterianas, posee una actividad moderada frente a algunos estreptococos y nula contra los anaerobios estrictos. La resistencia a la combinación de sulfametoxazol y trimetoprim es frecuente en los estafilococos resistentes a la meticilina en los neumococos resistentes a la penicilina, y está aumentando en las cepas de *E. coli* causantes de infecciones urinarias. Las sulfamidas rara vez se usan de forma individual para tratar infecciones bacterianas, pero se encuentran entre los *fármacos preferentes* para el tratamiento de las producidas por nocardias, la lepra (dapsona, una sulfona) y la toxoplasmosis (sulfadiazina). Aunque se ha descrito un aumento de las resistencias entre los microorganismos gramnegativos, la combinación trimetoprim-sulfametoxazol sigue siendo uno de los *fármacos preferentes* en el tratamiento de las infecciones urinarias no complicadas (salvo las

causadas por enterococos) y utilizada por lo común en el tratamiento de la otitis media. Puede usarse también en las infecciones de las vías respiratorias altas en las que se sospecha la intervención de *S. pneumoniae, H. influenzae* o *M. catarrhalis* (aunque la resistencia a *S. pneumoniae* es ya común en algunas regiones), en las infecciones por gonococos y meningococos, en el chancro blando y en las infecciones aparentemente causadas por *Aeromonas, Stenotrophomonas, Burkholderia cepacia, Acinetobacter* y *Yersinia enterocolitica*. En las infecciones nosocomiales por *Stenotrophomonas,* el trimetoprim-sulfametoxazol es el *fármaco preferente.*

Fluoroquinolonas

Las fluoroquinolonas poseen actividad excelente contra la mayor parte de los bacilos facultativos gramnegativos y una actividad variable contra cocos grampositivos. Las quinolonas son los medicamentos administrados por vía oral con mayor actividad contra *P. aeruginosa;* la ciprofloxacina es el más activo contra esta especie, aunque en muchos hospitales su aplicación es limitada por el alto índice de resistencia adquirida. Las quinolonas, con excepción de la norfloxacina, se absorben bastante bien por vía oral; la ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina y gatifloxacina también se administran por vía intravenosa. Las quinolonas forman parte de los *fármacos preferentes* para las infecciones urinarias, gastroenteritis bacteriana, neumonía extrahospitalaria y fiebre enteral y resultan útiles en las infecciones hospitalarias graves producidas por microorganismos gramnegativos. Si bien las quinolonas más antiguas (como la ciprofloxacina) poseen actividad limitada contra las bacterias grampositivas, las quinolonas más modernas tienen un espectro más extenso de actividad contra cocos grampositivos, incluyendo al estafilococo (sensible a meticilina) y estreptococo (en particular *S. pneumoniae*). Además, las quinolonas se pueden utilizar como profilaxis en las personas con riesgo de padecer meningitis meningocócica. Al utilizar quinolonas es importante tener en cuenta dos factores: que estos medicamentos se están utilizando cada vez con mayor frecuencia y que, al mismo tiempo, cada día aparecen más publicaciones sobre la resistencia de las bacterias que constituyen el objetivo de estos fármacos, incluyendo a *S. pneumoniae, Neisseria gonorrhoeae, E. coli* y *P. aeruginosa.*

Rifampicina

La rifampicina se ha usado en combinaciones para tratar infecciones graves por estafilococos resistentes a la meticilina (p. ej., infecciones por cuerpos extraños por estafilococos coagulasanegativos). Debido a la rápida selección espontánea de mutantes resistentes a la rifampicina, ésta no debe usarse nunca sola en el tratamiento de las infecciones estafilocócicas. También se usa como quimioprofilaxis en personas con riesgo de meningitis meningocócica y para el tratamiento de la neumonía por *Legionella.*

Metronidazol

El espectro del metronidazol se limita a las bacterias anaerobias, especialmente a las especies gramnegativas (p. ej., *Bacteroides* spp.). Es menos activo contra cocos grampositivos anaerobios (p. ej., *Peptostreptococcus* y *Peptococcus* spp.). Debido a su espectro y a su potencial para

penetrar en la zona de infección, el metronidazol constituye uno de los *fármacos preferentes* para el tratamiento de cualquier absceso en el que se sospecha la participación de anaerobios obligados (p. ej., abscesos de pulmón, cerebro o intraabdominales). Cuando también se sospecha de la participación de microorganismos aerobios y facultativos se debe combinar con algún otro antimicrobiano. El metronidazol es el *fármaco preferente* para el tratamiento de la vaginosis bacteriana y la colitis seudomembranosa por antimicrobianos.

Linezolid

Este antimicrobiano tiene un espectro limitado a bacterias grampositivas y está indicado en el tratamiento de las infecciones causadas por estreptococo, estafilococo y enterococo. La resistencia preexistente al linezolid es mínima, de manera que es activo contra bacterias grampositivas que son resistentes a otros antimicrobianos. Específicamente, es activo contra enterococo resistente a la vancomicina (tanto *E. faecium* como *E. faecalis*) y constituye uno de los fármacos preferentes para el tratamiento de las infecciones causadas por estos microorganismos. No obstante, puesto que su actividad es únicamente bacteriostática, su aplicación en el tratamiento de las infecciones complicadas por *S. aureus* es limitada.

Polimixinas

Las polimixinas B y E poseen un espectro amplio de actividad que comprende a casi todas las bacterias gramnegativas. Sin embargo, mientras que la polimixina B todavía se utiliza como componente de los preparados tópicos (véase "Antimicrobianos tópicos", más adelante en el presente capítulo), la polimixina E (colistina) se ha utilizado muy poco desde principios del decenio de 1980 por la frecuencia tan alta de toxicidad renal con su aplicación por vía sistémica. La aparición reciente de infecciones hospitalarias por cepas de bacterias del tipo de *P. aeruginosa, Acinetobacter baumanii* y *Stenotrophomonas maltophilia* que son resistentes a todos los medicamentos disponibles pero sensibles a la colistina ha obligado a examinar nuevamente su empleo en ciertos pacientes en quienes no existe otra opción. Los datos más recientes indican que la colistina es razonablemente segura y eficaz si se utiliza con cautela.

Estreptograminas

La combinación de estreptogramina B (quinupristina) con estreptogramina A (dalfopristina) tiene un espectro limitado a bacterias grampositivas y está indicada en el tratamiento de infecciones causadas por estafilococo, estreptococo y *E. faecium*. No es activa contra *E. faecalis*. La quinupristina-dalfopristina se utiliza básicamente como tratamiento de las infecciones causadas por *E. faecium* resistente a vancomicina. Este compuesto posee actividad bactericida contra las cepas clínicas de *S. aureus* y *S. epidermidis* sensibles a ambos componentes. No obstante, puesto que casi 80% de *S. aureus* y *S. epidermidis* resistente a la oxacilina (meticilina) y entre 20 y 40% del estafilococo sensible a la oxacilina son resistentes a la estreptogramina A (dalfopristina) a causa de una metilación ribosómica, la quinupristina-dalfopristina tiene actividad únicamente bacteriostática contra la mayor parte de los estafilococos nosocomiales. Por tanto, *no* constituye un medicamento

preferente para las infecciones estafilocócicas hospitalarias y se debe utilizar en caso de una infección complicada por *S. aureus* sólo cuando se demuestra que es sensible a ambos componentes.

Antisépticos urinarios

Los antisépticos urinarios son activos únicamente en la porción inferior de las vías urinarias y no se pueden utilizar para el tratamiento de las infecciones de las vías urinarias superiores o infecciones sistémicas. Los fármacos disponibles en esta categoría comprenden a las sales de nitrofurantoína y metenamina, que son las más activas contra las bacterias entéricas gramnegativas sensibles. La nitrofurantoína suele ser activa contra el enterococo resistente a la vancomicina y constituye una alternativa más barata que el linezolid para el tratamiento de las infecciones de las vías urinarias inferiores.

Antibacterianos tópicos

La mupirocina sólo existe en preparados tópicos para usar contra estafilococos y estreptococos. Sus aplicaciones más importantes son el impétigo y la erradicación del estado de portador de estafilococos. Es el *fármaco preferente* para eliminar los estafilococos, tanto resistentes como sensibles a la meticilina, en individuos portadores. Por desgracia, la aparición de resistencias está limitando su utilidad en algunos hospitales.

Aunque su eficacia nunca ha sido bien documentada existen múltiples preparados tópicos con diversas combinaciones de sulfamidas, polimixina B, neomicina, bacitracina, gramicidina y novobiocina, que se utilizan habitualmente en colirios, soluciones para irrigación y pomadas para infecciones cutáneas superficiales.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas a los fármacos se clasifican a menudo como efectos proporcionales a las dosis ("tóxicos"), o como reacciones imprevisibles. Estas últimas se dividen, a su vez, en idiosincrásicas y alérgicas. Entre las reacciones proporcionales a las dosis se encuentran la nefrotoxicosis causada por los aminoglucósidos, la trombocitopenia por linezolid, las convulsiones inducidas por la penicilina y las reacciones anafilactoides secundarias a la vancomicina. Muchas de estas reacciones pueden evitarse reduciendo la posología, limitando la duración del tratamiento o disminuyendo la frecuencia de la administración. Las reacciones adversas a los antibacterianos son una causa frecuente de morbilidad y obligan a alterar el tratamiento, suponen gastos adicionales y a veces provocan la muerte. Los ancianos, quienes suelen ser los que sufren las infecciones más graves, pueden estar especialmente expuestos a determinadas reacciones adversas. → ***Para una exposición más detallada de las reacciones adversas a los fármacos, véase el capítulo 3.***

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16467547]

Betalactámicos

El índice terapéutico de los antibióticos betalactámicos es amplio, y las reacciones adversas proporcionales a las dosis son raras y en gran parte evitables. El principal temor es el referido a las reacciones alérgicas, que pueden ser de todo tipo, desde la anafilaxis (tipo 1, reacciones de hipersensibilidad inmediata), pasando por la nefritis y la anemia hemolítica Coombs-positiva (tipo 2, reacciones citotóxicas), la fiebre por fármacos y la enfermedad del suero (tipo 3, formación de complejos inmunitarios), la dermatitis de contacto (tipo 4, efectos de tipo celular), hasta una erupción maculopapulosa (tipo 5, reacciones idiosincrásicas). Entre 1 y 4% de los ciclos de tratamiento provocan reacciones alérgicas y aproximadamente el 0.004 a 0.015% causan anafilaxis. Sólo 10 a 20% de los pacientes que dicen ser alérgicos a la penicilina reaccionan a las pruebas cutáneas con los determinantes mayores o menores (productos de degradación peniciloil-polilisina y bencilpenicilina, respectivamente); las personas en las que las pruebas cutáneas son negativas reaccionan de manera adversa a dosis terapéuticas posteriores sólo en raras ocasiones. En general, siempre hay una alternativa adecuada a los betalactámicos en los pacientes con alergia grave y sólo cuando no exista esta alternativa deberá emprenderse una desensibilización cuidadosa a la penicilina. Una pequeña proporción (<2%) de las personas alérgicas a la penicilina reaccionan de la misma forma a las cefalosporinas; por tanto, las cefalosporinas están contraindicadas en los

pacientes con antecedentes de reacción inmediata a la penicilina, aunque a menudo suelen administrarse a personas con antecedentes de reacciones leves. La misma precaución debe tomarse con el imipenem, pero el aztreonam es antigénicamente distinto y puede utilizarse sin peligro en los pacientes alérgicos a la penicilina.

Otras reacciones de probable base alérgica son la nefritis (vinculada a la meticilina y, a veces, a la nafcilina), la hepatitis (relacionada con la oxacilina), la leucopenia (tras dosis altas de la mayor parte de los betalactámicos administrados durante períodos prolongados) y las erupciones cutáneas graves (necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson). En estas reacciones no interviene la IgE y las pruebas cutáneas no sirven para pronosticar su aparición. Por razones poco claras, la mayoría de los pacientes con mononucleosis infecciosa o infección por citomegalovirus manifiestan una erupción cuando se les administran ampicilina o amoxicilina.

Otras reacciones a los betalactámicos son los efectos secundarios digestivos, cuya gravedad oscila entre una diarrea leve (5 a 10%) y una colitis seudomembranosa (<1%). Aunque la probabilidad de colitis asociada a los antibióticos es baja, el número de casos registrados es grande, dada la gran frecuencia de uso de los betalactámicos. La diarrea podría ser especialmente frecuente con los fármacos que se excretan ante todo por la bilis, como la ampicilina y la ceftriazona, y su frecuencia aumenta aún más con la adición de ácido clavulánico a la amoxicilina. La alta concentración que alcanza la ceftriaxona en la bilis puede provocar la aparición de "barro" biliar y, a veces, síntomas compatibles con una colecistitis aguda.

En dosis altas y, sobre todo, en pacientes con alteraciones renales a los que se administran dosis excesivas, las penicilinas (en especial la ticarcilina y la bencilpenicilina) pueden provocar hemorragias por alteración de la agregación plaquetaria. A veces se observan convulsiones con los betalactámicos, ante todo con la bencilpenicilina y el imipenem. Esta reacción es más frecuente con dosis excesivas para el estado de la función renal o cuando el paciente tiene antecedentes de convulsiones.

Vancomicina

Cuando en 1956 comenzó a utilizarse la vancomicina en clínica, las reacciones de intolerancia local en el lugar de la inyección eran frecuentes y lo mismo sucedía con las reacciones generales, entre ellas la ototoxicosis y la nefrotoxicosis. Las presentaciones actuales tienen mayor pureza y, cuando se siguen las normas posológicas adecuadas, son muy innocuas, aunque la flebitis sigue siendo motivo de preocupación. La reacción adversa más frecuente es el llamado *síndrome del hombre rojo,* caracterizado por prurito, rubor y eritema de la cabeza y parte superior del tronco. Esta reacción anafilactoide suele aparecer tras la primera dosis, es independiente de la cantidad administrada y del tiempo de infusión, y se debe a una liberación de histamina provocada por la vancomicina. La reacción suele ser leve en los pacientes adultos a quienes se administra 1 g a lo largo de 60 min y disminuye con la repetición de las dosis. Si, por error, se administra la vancomicina en embolada, puede provocar una hipotensión grave. En pacientes excesivamente sensibles, la ampliación del tiempo de administración o la combinación con antagonistas de los

receptores H_1 suele prevenir eficazmente la reacción o reducir su intensidad. Las personas que presentan esta reacción no deben ser diagnosticadas erróneamente como alérgicas a la vancomicina, ya que este antibiótico puede ser el único tratamiento eficaz en determinadas infecciones como las producidas por estafilococos resistentes a la meticilina.

La nefrotoxicidad de la vancomicina es leve y poco común. Aunque algunos datos indican que los aminoglucósidos y la vancomicina producen una nefrotoxicosis sinérgica, este fenómeno resulta difícil de demostrar y no debe impedir el uso simultáneo de estos medicamentos si está clínicamente indicado, como sucede en el tratamiento de la endocarditis por enterococos de los pacientes alérgicos a la penicilina.

La ototoxicidad de la vancomicina es rara cuando se usan dosis suficientemente reducidas en los pacientes con insuficiencia renal. Otras reacciones adversas frecuentes son la leucopenia, las reacciones cutáneas y la alergia verdadera. Las concentraciones séricas de la vancomicina no son útiles para detectar sus efectos tóxicos, pero sí pueden tenerlo para definir la posología en los pacientes con función renal inestable.

Aminoglucósidos

El índice terapéutico de los antibióticos aminoglucósidos es reducido. Las dos reacciones adversas más frecuentes son nefrotoxicosis y ototoxicosis. Es raro observar depresión respiratoria. Los efectos tóxicos se deben a la acumulación del aminoglucósido en el espacio peritubular, con lesión del túbulo proximal y consiguiente reducción de la filtración glomerular. La incidencia de nefrotoxicosis, definida como un aumento de >0.5 mg/100 ml en el nivel sérico de creatinina en relación con el basal, varía de 5 a 10% en los pacientes adultos tratados durante 10 a 14 días. No obstante, son muchos los cofactores que intervienen en la frecuencia de la toxicidad, entre ellos las edades extremas (la toxicidad es poco frecuente en los niños, y más frecuente en los ancianos), los tratamientos farmacológicos concomitantes y el estado de hidratación. La nefrotoxicosis, que se manifiesta clínicamente por elevación gradual de los niveles séricos de creatinina tras algunos días de tratamiento, es reversible cuando se reduce la posología o se interrumpe el tratamiento. Es necesario controlar los niveles de creatinina cada tres a cinco días o con mayor frecuencia si se observan cambios. No existe una diferencia importante entre los fármacos más utilizados (gentamicina, tobramicina y amikacina) en cuanto a la frecuencia de efectos nefrotóxicos; es raro que los tenga la estreptomicina. Algunos datos indican que la administración del fármaco una sola vez al día puede reducir la incidencia de dicha nefrotoxicosis.

La ototoxicidad vinculada al tratamiento con aminoglucósidos puede manifestarse como una lesión auditiva o vestibular. Como los aminoglucósidos pueden destruir las células ciliadas del oído interno, la ototoxicosis puede ser permanente. El riesgo de ototoxicosis aumenta con la duración del tratamiento, las concentraciones séricas más altas (ante todo en los pacientes con alteración renal), la hipovolemia y la administración simultánea de otras sustancias ototóxicas, en especial el ácido etacrínico. Existen pruebas de predisposición genética a la ototoxicosis en algunas personas. Los

efectos ototóxicos de alcance clínico, que se manifiestan por disminución de la agudeza auditiva o por desequilibro vestibular, es rara (probablemente afecta a <1% de los casos) cuando la duración del tratamiento se mantiene al mínimo. Con un control más sensible (p. ej., audiogramas), puede comprobarse que la hipoacusia asintomática de los tonos altos es más frecuente. No existen diferencias de trascendencia clínica entre los aminoglucósidos en relación con la frecuencia global de ototoxicosis.

La depresión neuromuscular de los aminoglucósidos se debe a disminución de la actividad de la acetilcolina en las membranas postsinápticas y puede causar una depresión respiratoria rara, pero grave. Los factores de riesgo son la hipocalcemia, la administración peritoneal, el uso de bloqueadores neuromusculares y la depresión respiratoria preexistente. Esta complicación puede evitarse en gran medida administrando el antibiótico por vía intravenosa durante 30 min o por inyección intramuscular; si aparece depresión respiratoria, podrá contrarrestarse administrando calcio.

El miedo a la toxicidad no debe impedir el uso de los aminoglucósidos en sus indicaciones legítimas, ya que aquélla suele ser leve y reversible. La utilidad de la valoración de las concentraciones séricas es objeto de controversia; en general, no es necesaria en los pacientes tratados con una sola dosis al día, en especial cuando la duración es menos de siete a 10 días.

Macrólidos

Las reacciones adversas graves a los antibióticos macrólidos son muy raras. Los efectos gastrointestinales, como los ardores, la náusea y el vómito, son las más frecuentes y, dependiendo de la posología, pueden sobrevenir en 50% de los pacientes obligando, en ocasiones, a la interrupción precoz del tratamiento. Parece que el mecanismo consiste en la unión de la eritromicina a los receptores de motilina, con el consiguiente aumento de la motilidad digestiva. La frecuencia de estos efectos secundarios gastrointestinales es aparentemente igual con todas las presentaciones orales y también ocurre con la administración intravenosa. La claritromicina y la azitromicina se toleran mejor que la eritromicina, aunque las molestias digestivas son también sus efectos adversos más frecuentes.

Reacciones menos habituales son la hepatotoxicosis y la ototoxicosis. La primera es una rara complicación no mortal que suele asociarse al estolato de eritromicina y que se manifiesta por una ictericia colestática alérgica. La ototoxicosis es rara tras la administración oral, pero puede seguir un patrón proporcional a las dosis en 20% de los adultos tratados con eritromicina por vía intravenosa (4 g/día) explorados con audiometría. La ototoxicosis es, en general, leve y reversible. Las reacciones cutáneas alérgicas son raras. Los macrólidos, al igual que muchos otros fármacos, prolongan el intervalo QT_c en algunos pacientes. Sin embargo, la importancia clínica de este efecto se sigue investigando. Los pocos resultados que se conocen hasta hoy indican que el cetólido de telitromicina tiene efectos adversos similares a los de la eritromicina.

Lincosamidas

Los efectos adversos más frecuentes de la clindamicina son los digestivos. Se describe diarrea hasta en 20% de los pacientes y colitis seudomembranosa en 0.01 a 10%. El mecanismo de la colitis seudomembranosa es la producción de una toxina por parte de *C. difficile* (cap. 114). Este microorganismo coloniza el aparato digestivo y puede producir toxina cuando la clindamicina y otros antibióticos, en especial los betalactámicos, alteran la microflora normal. La toxina produce una lesión de la mucosa que se traduce en cólicos, dolor y una diarrea que puede ser sanguinolenta. La colitis seudomembranosa puede aparecer tanto tras la administración oral como intravenosa y es posible que no se manifieste hasta después de terminado el tratamiento. El metronidazol por vía oral o la vancomicina por vía oral son eficaces en los pacientes sintomáticos en los que las heces son positivas para la toxina, pero algunas esporas pueden sobrevivir, por lo que las recidivas son frecuentes. El metronidazol es el *fármaco preferente,* porque el tratamiento oral con vancomicina puede seleccionar cepas de enterococos resistentes. Aunque la diarrea y la colitis seudomembranosa pueden aparecer con la mayor parte de los antimicrobianos, parece que su incidencia en relación con la cantidad utilizada es mayor con la clindamicina. Las reacciones alérgicas (erupciones y fiebre), la hepatotoxicosis y la neutropenia son raras.

Cloranfenicol

El cloranfenicol produce dos tipos de supresión de la médula ósea: una reversible y proporcional a las dosis que afecta a todos los elementos formes y que suele aparecer durante el tratamiento con las dosis máximas recomendadas (4 g/día en el adulto), y otra idiosincrásica, que consiste en una anemia aplásica irreversible y que aparece en alrededor de una de cada 25 000 a 40 000 exposiciones. La forma irreversible se describe con todos los tipos de tratamiento con cloranfenicol, incluida la administración ocular, y suele aparecer meses después de concluido el tratamiento.

En los recién nacidos prematuros y en los lactantes, el cloranfenicol puede causar un "síndrome del niño gris" proporcional a las dosis caracterizado por cianosis, hipotensión y muerte y debido a la incapacidad del recién nacido para metabolizar el fármaco. Estos efectos tóxicos potencialmente graves y la disponibilidad de fármacos nuevos han reducido considerablemente las indicaciones del cloranfenicol.

Tetraciclinas

Las reacciones adversas más frecuentes de las tetraciclinas son las digestivas, que pueden estar relacionadas con un efecto irritante directo, ya que estos fármacos también pueden producir ulceraciones esofágicas si se disuelven antes de llegar al estómago. Es importante que la dosis nocturna se tome con una cantidad de líquido suficiente. La ingestión simultánea de alimentos puede mejorar la tolerancia, pero altera la absorción del clorhidrato de tetraciclina.

Se ha descrito hepatotoxicosis tras la administración de >2 g de tetraciclina intravenosa o de dosis menores durante el embarazo. En la actualidad no existen indicaciones para el tratamiento intravenoso con tetraciclina durante la gestación. Todas las tetraciclinas pueden producir reacciones fototóxicas de la piel, pero son más frecuentes con la doxiciclina. Otras reacciones cutáneas,

incluidas las erupciones, son raras. Las tetraciclinas están contraindicadas en los niños menores de ocho años, ya que producen pigmentación dental; la probabilidad de que ello ocurra es menor con la doxiciclina que con las demás tetraciclinas. Se ha descrito un empeoramiento de la función renal en pacientes con alteraciones renales previas tratadas con tetraciclinas. Parece que la doxiciclina y quizá la minociclina no producen estos efectos secundarios en el riñón. Casi siempre existen alternativas eficaces para tratar a estos pacientes con alteraciones renales. La minociclina puede producir vértigo hasta en 70% de las mujeres tratadas con dosis terapéuticas y en un porcentaje menor de los varones.

Sulfamidas y trimetoprim

En general, las sulfamidas son innocuas, pero la lista de posibles reacciones adversas es muy larga. A veces producen distintas reacciones alérgicas, desde erupciones cutáneas relativamente leves (como erupciones maculopapulosas y urticarianas que aparecen normalmente después de una semana de tratamiento) a reacciones graves e incluso potencialmente fatales, como el eritema multiforme, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Las reacciones de hipersensibilidad graves se han producido ante todo con tratamientos con sulfamidas de acción prolongada, como la sulfametoxipiridazina, que ya no se usan. La pirimetamina más sulfadoxina (Fansidar), empleadas en la profilaxis del paludismo, pueden producir reacciones alérgicas graves, incluidas reacciones hepáticas y hematológicas, además de toxicidad dermatológica. Las reacciones de fotosensibilidad también son relativamente frecuentes con las sulfamidas.

Muchos pacientes infectados por el VIH tratados con trimetoprim-sulfametoxazol experimentan reacciones adversas dermatológicas que no suelen ser potencialmente mortales y que, en muchos casos, parecen desaparecer sin necesidad de interrumpir el tratamiento. En dosis altas, el trimetoprim interfiere en la secreción renal de potasio. La hipercaliemia es relativamente frecuente en los pacientes VIH positivos y aparece ante todo tras siete días de tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol por una neumonía debida a *Pneumocystis*.

Las sulfamidas y el trimetoprim pueden producir también complicaciones hematológicas graves, como agranulocitosis, anemia hemolítica y megaloblástica, y trombocitopenia. Estos efectos secundarios proporcionales a las dosis pueden ser mayores en pacientes con insuficiencia renal. La anemia hemolítica afecta ante todo a pacientes con déficit de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato tratados con fármacos de acción prolongada; la combinación trimetoprim-sulfametoxazol rara vez produce hemólisis en estos pacientes. La granulocitopenia por trimetoprim-sulfametoxazol es en particular frecuente en los enfermos infectados por VIH (10 a 50%).

La insuficiencia renal, debida a los cristales relativamente insolubles del metabolito acetilo, se observa ante todo con los tratamientos con sulfamidas de acción prolongada. Se han descrito muchos casos de cristaluria en pacientes infectados por el VIH que toman sulfamidas por toxoplasmosis. Una ingestión alta de líquidos puede evitar esta complicación.

Se recomienda no administrar sulfamidas a los recién nacidos, ya que pueden desplazar a la

bilirrubina de sus lugares de unión a las proteínas con los consiguientes ictericia y kernícterus.

Además de los problemas descritos, las sulfamidas causan a veces fiebre farmacológica con enfermedad del suero, toxicidad hepática (incluida la necrosis) y lupus eritematoso generalizado.

Fluoroquinolonas

Las fluoroquinolonas son relativamente innocuas y es raro que las reacciones adversas obliguen a interrumpir el tratamiento. Las más frecuentes son las molestias digestivas como náusea y diarrea (<5%) y los efectos del sistema nervioso central como insomnio y mareos (<5%). La fototoxicosis puede ser grave. Se han observado raras reacciones alérgicas y anafilactoides, así como alteraciones funcionales hepáticas y renales. En algunos casos raros las quinolonas provocan una rotura tendinosa. El uso de estos fármacos está contraindicado actualmente en los pacientes menores de 18 años de edad, por la presencia de daño cartilaginoso en las articulaciones que se encuentran en desarrollo en los animales. En algunas situaciones donde los beneficios superan a los riesgos (p. ej., en el adolescente con fibrosis quística y exacerbaciones pulmonares) se pueden utilizar fluoroquinolonas durante un tiempo corto. Están contraindicadas durante el embarazo por sus posibles efectos en el feto en desarrollo. Las quinolonas además pueden aumentar el intervalo QT_c; no se sabe si las quinolonas que existen en la actualidad difieren de manera de trascendencia clínica a este respecto. Se han publicado casos de hipo e hiperglucemia, que quizá son más frecuentes con la gatifloxacina. Hasta el año 2003, en Estados Unidos se habían retirado del mercado varias fluoroquinolonas (incluyendo a la temafloxacina, esparfloxacina, grepafloxacina y trovafloxacina) por sus efectos adversos, que son raros pero graves. Quizá lo más conveniente sería limitar el uso de los fármacos más nuevos de esta clase hasta comprobar su margen de seguridad.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16510739]

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16510740]

Rifampicina

En general, la rifampicina se tolera bien, pero puede producir varios efectos secundarios importantes. Algunos pacientes muestran elevaciones transitorias de las aminotransferasas hepáticas, aunque sus niveles vuelven a la normalidad cuando se interrumpe la administración del fármaco. Si bien la hepatitis por rifampicina es rara, algunos investigadores creen que el fármaco potencia la hepatotoxicosis de la administración simultánea de isoniazida. La administración intermitente de rifampicina (por lo común menos de tres veces por semana) se ha asociado a síntomas que parecen ser de causa inmunitaria. Consisten en un síndrome seudogripal y (rara vez) hemólisis, trombocitopenia, choque e insuficiencia renal. También se han descrito efectos digestivos leves, erupciones cutáneas y nefritis intersticial. Es necesario advertir a los pacientes que la rifampicina y sus metabolitos provocan que secreciones como la orina, las lágrimas, el sudor y la saliva adopten un color naranja y que las lentes de contacto puedan teñirse.

Metronidazol

Los efectos adversos graves del metronidazol son raros. Los efectos secundarios digestivos como la náusea son más frecuentes, pero rara vez obligan a interrumpir el tratamiento. También se han descrito casos muy raros de colitis seudomembranosa vinculada al metronidazol. Un gusto metálico es relativamente frecuente y a veces aparecen estomatitis y glositis. Algunos pacientes experimentan una neuropatía periférica y se han descrito convulsiones y encefalopatía tras la administración de dosis altas a pacientes con insuficiencia hepática.

Los temores sobre la capacidad mutágena y cancerígena del metronidazol han llevado a recomendar que no se emplee durante el embarazo (ante todo en el primer trimestre), si se cuenta con fármacos alternativos. Aunque los estudios retrospectivos no demuestran vinculación entre el metronidazol y la carcinogénesis, debe evitarse su administración a largo plazo cuando se cuenta con otras opciones.

Linezolid

Los efectos adversos más frecuentes del tratamiento con linezolid son molestias digestivas (náusea, vómito y diarrea) y cefalalgia. El efecto más preocupante es la mielosupresión reversible que tiene una relación directamente proporcional con la duración del tratamiento. Sin embargo, la anormalidad hematológica más probable es la trombocitopenia, aunque también se observan anemia y leucopenia. Cuando el tratamiento se prolongará durante más de una semana, es recomendable realizar biometrías hemáticas completas cada semana.

Quinupristina-dalfopristina

La quinupristina-dalfopristina no es bien tolerada. Específicamente, un efecto adverso frecuente y potencialmente grave es la irritación venosa cuando el fármaco se administra a través de una vena periférica. A menudo es necesario administrarla a través de un catéter central para terminar el tratamiento. Además, tanto las artralgias como las mialgias son bastante más frecuentes entre los pacientes que reciben quinupristina-dalfopristina que entre los que reciben otros antimicrobianos. Otros efectos ssecundarios son eritema, elevación de la bilirrubina sérica y molestias digestivas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Interacciones medicamentosas

Los antimicrobianos constituyen una causa común de interacciones medicamentosas. En el cuadro 118-7 se enumeran las interaccio-nes más frecuentes y mejor documentadas de los antimicrobianos con otros fármacos y se clasifica la importancia clínica de estas interacciones. La administración simultánea de los medicamentos combinados en los cuadros no necesariamente origina consecuencias adversas importantes desde el punto de vista clínico. Antes de administrar un antibacteriano, resulta esencial conocer la probabilidad de interacción, para llevar a cabo una administración racional, y a menudo será posible prevenir las consecuencias adversas si se prevé la interacción. El cuadro 118-7 sólo pretende poner de manifiesto la probabilidad de interacción. Para identificar las opciones adecuadas deben consultarse otras fuentes. → ***Para una exposición más detallada de las interacciones farmacológicas, véase el capítulo 3.***

Cuadro 118-7. Interacciones de los antimicrobianos con otros fármacos

Antimicrobiano	Interactúa con	Consecuencia potencial (importancia clínica)[a]
Eritromicina-claritromicina-telitromicina	Teofilina	Toxicidad de la teofilina (1)
	Carbamazepina	Depresión del SNC (1)
	Digoxina	Toxicidad de la digoxina (2)
	Triazolam-midazolam	Depresión del SNC (2)
	Ergotamina	Ergotismo (1)
	Warfarina	Hemorragia (2)
	Ciclosporina-tacrolimo	Nefrotoxicosis (1)
	Cisaprida	Arritmias cardíacas (1)
	Estatinas[b]	Rabdomiólisis (2)
	Valproato	Toxicidad del valproato (2)
	Vincristina-vinblastina	Neurotoxicosis excesiva (2)
Quinupristina-dalfopristina	Similar a la eritromicina[c]	

Fluoroquinolonas[d]	Teofilina	Toxicidad de la teofilina (2)
	Antiácidos-sucralfato-hierro	Concentración subterapéutica del antimicrobiano (1)
Tetraciclina	Antiácidos-sucralfato-hierro	Concentración subterapéutica del antimicrobiano (1)
Trimetoprim-sulfametoxazol	Fenilhidantoína	Toxicidad de la fenilhidantoína (2)
	Hipoglucemiantes orales	Hipoglucemia (2)
	Warfarina	Hemorragia (1)
	Digoxina	Toxicidad de la digoxina (2)
Metronidazol	Etanol	Reacciones similares a las del disulfiram (2)
	Fluorouracilo	Supresión de la médula ósea (1)
	Warfarina	Hemorragia (2)
Rifampicina	Warfarina	Formación de coágulos (1)
	Anovulatorios orales	Embarazo (1)
	Ciclosporina-tacrolimo	Rechazo (1)
	Inhibidores de la proteasa de VIH-1	Carga viral excesiva, resistencia (1)
	Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa	Carga viral excesiva, resistencia (1)
	Glucocorticoides	Pérdida del efecto esteroide (1)
	Metadona	Síntomas de supresión de narcóticos (1)
	Digoxina	Concentración subterapéutica de digoxina (1)
	Itraconazol	Concentración subterapéutica de itroconazol (1)
	Fenilhidantoína	Pérdida del control de las convulsiones (1)
	Estatinas	Hipercolesterolemia (1)
	Diltiazem	Concentración subterapéutica de diltiazem (1)
	Verapamilo	Concentración subterapéutica de verapamilo (1)

[a] 1 = interacción documentada con importancia clínica importante; 2 = interacción de frecuencia incierta pero con posible importancia desde el punto de vista clínico.

[b] Las más afectadas son la lovastatina y sinvastatina; la pravastatina y atorvastatina tienden menos a producir efectos con importancia clínica.

[c] Los macrólidos y la quinupristina-dalfopristina inhiben a la misma enzima metabólica humana, CYP3A4, y se anticipan a interacciones similares.

[d] Unicamente ciprofloxacina. La levofloxacina, moxifloxacina y gatifloxacina no inhiben el metabolismo de la teofilina.

Nota: Después del estudio de mercado a menudo se publican interacciones nuevas. Consulte la información más reciente para las prescripciones.

Abreviaturas: SNC, sistema nervioso central.

Macrólidos y cetólidos

La eritromicina, claritromicina y telitromicina inhiben a la enzima P450 CYP3A4, al igual que al metabolismo de muchos otros fármacos como ciclosporina, algunas estatinas (lovastatina, sinvastatina), teofilina, carbamazepina, warfarina, algunos antineoplásicos (p. ej., vincristina, irinotecán) y los derivados del cornezuelo de centeno. Cuando se administran eritromicina y otros inhibidores de CYP3A4 a los pacientes que se encuentran recibiendo terfenadina, astemizol, cisaprida y pimozida puede haber arritmias cardíacas (incluyendo taquicardia helicoidal); en Estados Unidos estos últimos fármacos están muy restringidos o ya se han retirado del mercado. La azitromicina tiene muy pocos efectos en el metabolismo de otros fármacos. En casi 10% de los pacientes que reciben digoxina, su concentración se eleva al administrar estos medicamentos.

Quinupristina-dalfopristina

Esta combinación inhibe a CYP3A4. Sus interacciones con otros medicamentos deben ser similares a las de la eritromicina.

Linezolid

El linezolid es un inhibidor de la monoaminoxidasa. Es importante evitar administrarlo simultáneamente con otros simpaticomiméticos como fenilpropanolamina, con inhibidores selectivos de la captación de serotonina y con alimentos con un alto contenido de tiramina.

Tetraciclinas

La interacción más importante de las vinculadas a las tetraciclinas es la disminución de la absorción cuando se coadministran con cationes di o trivalentes como antiácidos, compuestos de hierro o productos lácteos. También los alimentos producen efectos adversos para la absorción de la mayor parte de las tetraciclinas. Los inductores de las isoenzimas hepáticas como la fenilhidantoína y la rifampicina favorecen la eliminación de doxiciclina y si bien no se conoce cuál pueda ser la importancia clínica de este efecto, podría ser conveniente recurrir a un antibiótico alternativo.

Sulfamidas

Las sulfamidas, incluido el sulfametoxazol, potencian el efecto hipoprotrombinémico de la warfarina por inhibición de su metabolismo y, posiblemente, por desplazamiento de su unión a las proteínas. Las sulfamidas también potencian los efectos de los antidiabéticos orales y de la fenilhidantoína mediante una reducción de su metabolismo o desplazándolos de sus uniones a las proteínas séricas.

Fluoroquinolonas

Existen dos interacciones de alcance clínico en las que intervienen las fluoroquinolonas. La primera es que, como las tetraciclinas, estos fármacos se unen a los cationes divalentes y trivalentes, lo que impide la absorción de la mayor parte de la dosis. La segunda consiste en que algunas fluoroquinolonas, como la ciprofloxacina, inhiben las enzimas hepáticas que metabolizan la teofilina, con el consiguiente aumento de la toxicidad de esta última. Este mismo mecanismo es el responsable del aumento de las concentraciones séricas de cafeína, aunque se desconoce cuál pueda ser la importancia clínica de esta interacción. Algunas publicaciones de casos indican que las quinolonas también pueden acentuar los efectos de la warfarina, pero este efecto no se ha observado en la mayor parte de los estudios clínicos con testigos.

Rifampicina

La rifampicina es un excelente inductor de muchas enzimas del citocromo P450 y aumenta la eliminación hepática de varios fármacos entre los que se encuentran los siguientes (con indicación del resultado final previsible): inhibidores de la proteasa del VIH-1 (pérdida de la supresión vírica), anticonceptivos orales (embarazo), warfarina (disminución del tiempo de protrombina), ciclosporina y prednisona (rechazo del órgano o exacerbación de cualquier cuadro inflamatorio subyacente) y verapamilo y diltiazem (aumento de la dosis necesaria). Antes de prescribir rifampicina, resulta esencial revisar el tratamiento farmacológico concomitante de todos los pacientes.

Metronidazol

El metronidazol puede producir un síndrome de tipo disulfiram cuando se ingiere con alcohol; por tanto, hay que advertir a los pacientes que toman este fármaco para que eviten el consumo de alcohol. La inhibición del metabolismo de la warfarina por el metronidazol provoca una elevación importante de los tiempos de protrombina.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Profilaxis de las infecciones bacterianas

En ocasiones, los antibacterianos están indicados en pacientes que no tienen signos de infección pero que han estado o se piensa estarán expuestos a patógenos bacterianos en circunstancias que constituyen un riesgo importante de infección. Los principios básicos de la profilaxis antimicrobiana son los siguientes: 1) el riesgo o la gravedad potencial de la infección debe ser mayor que el riesgo de efectos secundarios del antibacteriano; 2) el antibacteriano debe administrarse durante el período más breve posible necesario para evitar las infecciones previsibles; 3) el antibacteriano debe administrarse antes del período de exposición esperado (p. ej., profilaxis quirúrgica) o lo antes posible después del contacto con la persona afectada (p. ej., profilaxis de la meningitis meningocócica).

El cuadro 118-8 recoge las principales indicaciones de la profilaxis antibacteriana en el adulto. (También es frecuente el uso de los antibacterianos en los niños para evitar la fiebre reumática y la otitis media en determinadas circunstancias.) El cuadro sólo recoge las indicaciones ampliamente aceptadas, respaldadas por estudios bien diseñados o recomendadas por grupos de expertos. La profilaxis se usa también, aunque su aceptación es menos general, en la celulitis de repetición combinada con linfedema, en la meningitis neumocócica recidivante de pacientes con deficiencia de la inmunidad humoral o pérdida de LCR, en la diarrea del viajero, en la sepsis por gramnegativos vinculada a neutropenia y en la peritonitis bacteriana espontánea de los pacientes con ascitis.

Cuadro 118-8. Profilaxis de la infecciones bacterianas en adultos

Situación	Antimicrobiano	Momento de aplicación o duración de la profilaxis
No quirúrgica		
Lesiones cardíacas con predisposición a endocarditis bacteriana	Amoxicilina[a]	Antes y después de los procedi-mientos que causan bacteriemia
Infecciones recurrentes por *S. aureus*	Mupirocina	5 días (intranasal)
Contacto con un paciente con meningitis meningocócica	Rifampicina	2 días

Heridas por mordedura[b]	Fluoroquinolona	Dosis única
Cistitis recurrente	Penicilina V o amoxicilina-ácido clavulánico	3-5 días
Quirúrgicas	Trimetoprim-sulfametoxazol o una fluoroquinolona o nitrofurantoína	3 veces por semana hasta por un año o después del coito
Limpias (cirugía cardíaca, vascular, neurológica u ortopédica)	Cefazolina (vancomicina)[c]	Antes y durante el procedimiento
Ocular	Combinaciones tópicas y conjuntivales de cefazolina	Durante el procedimiento y después
Limpia-contaminada (cirugía de cabeza y cuello, cirugía gastroduodenal o biliar de alto riesgo; cesárea de alto riesgo; histerectomía)	Cefazolina (o clindamicina para cabeza y cuello)	Antes y durante el procedimiento
Limpia-contaminada (histerectomía vaginal o abdominal)	Cefazolina o cefoxitina o cefotetán	Antes y durante el procedimiento
Limpia-contaminada (cirugía de alto riesgo del aparato genitourinario)	Fluroquinolona	Antes y durante el procedimiento
Limpia-contaminada (cirugía colorrectal o apendicectomía)	Cefoxitina o cefotetán (añadir neomicina oral + eritromicina para la cirugia colorrectal)	Antes y durante el procedimiento
Contaminada[b] (víscera rota)	Cefoxitina o cefotetán ± gentamicina (clindamicina + gentamicina) u otro esquema contra anaerobios y aerobios gramnegativos	Antes y por 3-5 días después del procedimiento
Contaminada[b] (herida traumática)	Cefazolina	Antes y por 3-5 días después del trauma

[a] En el caso de las cirugías de alto riesgo del aparato gastrointestinal y genitourinario se debe añadir gentamicina al esquema de amoxicilina; en los pacientes que son alérgicos a la penicilina se utiliza vancomicina.

[b] En estos casos el uso de un antimicrobiano constituye el tratamiento de la infección y no una profilaxis.

[c] Se recomienda utilizar vancomicina únicamente en las instituciones con un índice alto de infección por estafilococo resistente a la meticilina.

En Estados Unidos, el uso más importante de la profilaxis antibacteriana son las infecciones consecutivas a las intervenciones quirúrgicas. Los antibacterianos se administran inmediatamente antes de la intervención y, si se trata de intervenciones largas, también durante ellas, para

mantener niveles altos en el suero y los tejidos durante toda la operación. El objetivo consiste en erradicar las bacterias procedentes del aire del quirófano, de la piel del equipo quirúrgico o de la propia flora del paciente y que pueden contaminar la herida. En todas las intervenciones, salvo en las colorrectales, la profilaxis se dirige preferentemente contra los estafilococos. Con ella se pretende evitar la infección de la herida o de los dispositivos implantados, pero no todas las infecciones que puedan ocurrir durante el período posoperatorio (p. ej., infecciones urinarias o neumonía). Una profilaxis prolongada sólo alterará la microflora normal y favorecerá las infecciones por microorganismos resistentes a los antibacterianos utilizados.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Duración del tratamiento y fracaso terapéutico

A menudo es difícil definir la duración adecuada del tratamiento de las infecciones bacterianas. Son muy pocas las infecciones para las que los estudios clínicos han establecido la duración óptima del tratamiento. En el cuadro 118-9 se enumeran las infecciones bacterianas comunes en las que ya se han establecido principios o en las que existe suficiente experiencia clínica como para establecer la duración del tratamiento. La prueba final de que una infección bacteriana se ha curado es la ausencia de recidivas al suspender el tratamiento. Las *recidivas* se definen como la recurrencia de la infección con el mismo microorganismo que causó la primera infección. Por tanto, en general, el tratamiento se debe prolongar lo suficiente como para prevenir recidivas sin ser excesivo. El tratamiento que se extiende más allá de su límite de eficacia aumenta los efectos secundarios del fármaco y facilita la selección de bacterias resistentes. El arte de tratar las infecciones bacterianas yace en la capacidad para definir la duración óptima del tratamiento en las infecciones que carecen de principios establecidos. Las infecciones que deben tratarse de nuevo por fracaso terapéutico casi siempre requieren un esquema prolongado (más de cuatro semanas) con combinaciones de antimicrobianos.

Cuadro 118-9. Duración del tratamiento en las infecciones bacterianas

Duración del tratamiento	Infecciones
Dosis única	Uretritis gonocócica, faringitis estreptocócica (penicilina G benzatínica), sífilis primaria y secundaria (penicilina G benzatínica)
3 días	Cistitis en mujeres jóvenes, diarrea extrahospitalaria o adquirida en un viaje
7-10 días	Neumonía extrahospitalaria, meningitis extrahospitalaria (neumocócica o meningocócica), diarrea por antibióticos (10 días), enteritis por *Giardia*, celulitis, epididimitis
2 semanas	Úlcera péptica por *Helicobacter pylori*, neurosífilis (penicilina IV), endocarditis por estreptococo viridans sensible a penicilina (penicilina + aminoglucósido), infección gonocócica diseminada con artritis, pielonefritis aguda, bacteriemia no complicada por *S. aureus* a través de un catéter
3 semanas	Enfermedad de Lyme, artritis séptica (no gonocócica)

4 semanas	Prostatitis aguda y crónica, endocarditis infecciosa (estreptococo resistente a penicilina)
>4 semanas	Osteomielitis aguda y crónica, endocarditis por *S. aureus*, infecciones por cuerpos extraños (próstesis valvulares e infecciones articulares), colitis seudomembranosa recurrente

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Costes y uso incorrecto de los antimicrobianos

El empleo de antimicrobianos en los hospitales estadounidenses a menudo representa el mayor gasto para un solo tipo de fármaco. En la actualidad no resulta raro toparse con un tratamiento a base de antimicrobiano parenteral nuevo con duración de 10 a 14 días que tenga un coste de 1 000 a 2 000 dólares (dólares estadounidenses de 2003). El tratamiento con un antimicrobiano oral nuevo durante cinco a 10 días puede costar fácilmente entre 60 y 100 dólares, a diferencia de los pocos dólares que cuestan los fármacos más antiguos como doxiciclina y amoxicilina. A estas cifras se deben añadir los costes administrativos, los costes de la supervisión y los costes de la farmacia. Es indudable que algunos antimicrobianos modernos constituyen las bases importantes en el tratamiento, pero muchos de ellos no ofrecen ventajas sobre los más antiguos, que son más baratos. Con muy pocas excepciones, los medicamentos más modernos carecen de mayor eficacia que los antimicrobianos antiguos según la mayor parte de los estudios clínicos, no obstante la "prevalencia de resistencia" que se suele utilizar en el mercado para promover a los antimicrobianos más modernos.

Es comprensible que el médico se sienta confundido ante la desconcertante variedad de fármacos disponibles y la guerra de declaraciones sobre su superioridad. Múltiples encuestas demuestran que hay un uso en cierto modo "incorrecto" de los antibióticos en cerca de 50% de los casos. Junto con el coste económico de los antibióticos innecesarios, hay que considerar los costes del exceso de morbilidad derivada de los efectos adversos y de las interacciones farmacológicas, así como los costes eventuales de la erradicación de los microorganismos más resistentes. Las ideas siguientes intentan servir de orientación para avanzar en el laberinto de los antibióticos.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16278358]

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16278359]

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16278364]

En primer lugar, es posible consultar la evidencia objetiva sobre las ventajas de los fármacos más modernos en ciertas publicaciones como *The Medical Letter* (incluyendo a las actualizaciones periódicas de *Drugs of Choice*) y por medio de referencias en la red como las del sitio del Johns Hopkins (http://hopkins-abxguide.org) que ofrece gran cantidad de información actualizada. En segundo lugar, el médico debe familiarizarse con los medicamentos nuevos que recomiendan los expertos y las organizaciones profesionales y resistirse a la tentación de utilizar el fármaco nuevo a

menos que sus ventajas sean claras. Un antimicrobiano nuevo con "un espectro más amplio y una mayor potencia", "una vida media más prolongada y una concentración más alta en los tejidos" o "una relación superior entre la concentración sérica y el MIC" no necesariamente significa que su eficacia clínica sea mayor. En tercer lugar, el médico se debe familiarizar con los perfiles locales de sensibilidad bacteriana. No es necesario utilizar un medicamento nuevo con "mayor actividad contra *P. aeruginosa*" si este microorganismo es raro o si sigue siendo sensible a los medicamentos más antiguos. Por último, respecto del uso de antimicrobianos dentro del hospital, suele ser posible simplificar el tratamiento empírico con uno o más antimicrobianos de amplio espectro administrando un medicamento de menor espectro o incluso un fármaco por vía oral, una vez que se obtienen los resultados de los cultivos y las pruebas de sensibilidad. A pesar de que existe la inquietud comprensible de no modificar el tratamiento eficaz, el hecho de cambiar a un fármaco más específico una vez que el paciente ha mejorado no altera el resultado. Un área activa y prometedora de investigación es la duración más corta del tratamiento con antimicrobianos. Muchos antimicrobianos que antiguamente se administraban durante siete a 14 días quizá se pueden prescribir por sólo tres a siete días. Conforme se vayan publicando estos estudios clínicos sobre la duración más corta con la misma eficacia probablemente la comunidad clínica utilizará estos esquemas más cortos, con lo que disminuirá el problema de la resistencia. Al adoptar estos principios el cuidado del paciente no disminuye, se evitan muchas complicaciones y gastos innecesarios y se extenderá la vida útil de muchos fármacos valiosos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Antimicrobial prophylaxis in surgery. Med Lett Drugs Ther 43:92, 2001

Avorn J, Solomon DH: Cultural and economic factors that (mis)shape antibiotic use: The nonpharmacologic basis of therapeutics. Ann Intern Med 133:128, 2000 [PMID: 10896639]

Centers for Disease Control and Prevention: *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin—United States, 2002. MMWR 51:565, 202

Craig WA: Does the dose matter? Clin Infect Dis 33(Suppl 3):S233, 2001

Hospital Infection Control Practices Advisory Committee: Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Infect Control Hosp Epidemiol 16:105, 1995

Levin AS et al: Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumanii*. Clin Infect Dis 28:1008, 1999 [PMID: 10452626]

The choice of antibacterial drugs. Med Lett Drugs Ther 43:69, 2001

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Infecciones neumocócicas: introducción

Streptococcus pneumoniae (el neumococo) fue identificado como causa importante de neumonía en el decenio de 1880 a 1890 y ha sido objeto de gran interés por parte de los investigadores, lo que se ha traducido en el conocimiento moderno de la inmunidad humoral. En 1926 se asignó a este microorganismo el nombre de *Diplococcus pneumoniae* basándose en el aspecto de la tinción de Gram del esputo. En 1974 pasó a denominarse *Streptococcus pneumoniae,* debido a que crece en cadenas en el medio líquido. Alrededor de 1900 se identificó la existencia de serotipos neumocócicos al observar que la inyección de microorganismos muertos en un conejo estimulaba la producción del anticuerpo sérico que aglutinaba y aumentaba la densidad capsular de la cepa inmunizante, así como de otras cepas neumocócicas, pero no de todas. Hasta el momento se conocen 90 serotipos, cada uno con una cápsula de polisacárido específica.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Microbiología

En el laboratorio clínico los neumococos se identifican como cocos grampositivos que crecen en cadenas y son catalasa-negativos. Sintetizan neumolisina, una toxina que degrada la hemoglobina en un producto verdoso de degeneración y causa así hemólisis alfa en agar-sangre. Más de 98% de las cepas de neumococos son sensibles a la etilhidrocupreína (optoquina) y prácticamente todas las colonias de neumococos se disuelven por la acción de las sales biliares; estas reacciones son la base para la identificación en el laboratorio.

Los principales componentes de la pared celular neumocócica son el peptidoglucano y el ácido teicoico. La integridad de la pared celular depende de la presencia de múltiples cadenas laterales peptídicas enlazadas entre sí por la actividad de enzimas como las transpeptidasas y las carboxipeptidasas. Los antibióticos betalactámicos inactivan estas enzimas uniéndose de forma covalente a su sitio activo. La sustancia C (del inglés *cell-wall*, pared celular) es un polisacárido formado por ácido teicoico, que contiene un residuo de fosforilcolina; esta sustancia es específica de *S. pneumoniae* y está presente en todas las cepas. Las proteínas de unión a la colina y expuestas en la superficie celular sirven de lugar de unión para posibles factores de virulencia, como la proteína de superficie neumocócica A (*pneumococcal surface protein A*, PspA), que impiden la fagocitosis. Casi todas las cepas clínicas de *S. pneumoniae* poseen una cápsula de polisacárido.

Se aplican dos sistemas de numeración a las 90 cápsulas diferentes de *S. pneumoniae* conocidas. Según el sistema estadounidense, los serotipos se numeran en el orden en que fueron identificados. Las cepas que causan con mayor frecuencia enfermedades humanas fueron, en general, las primeras que se identificaron, por lo cual tienden a tener números más bajos. El sistema danés, más aceptado, ordena los serotipos en grupos basándose en similitudes antigénicas; por ejemplo, el grupo danés 19 comprende los tipos 19F (del inglés *first recognized*, el primero que se reconoció), 19A, 19B y 19C, que corresponden a los tipos 19, 57, 58 y 59, respectivamente, del sistema estadounidense. La serotipificación adquirió valor clínico a partir del decenio de 1930, cuando se administraban anticuerpos específicos como tratamiento y de nuevo en el decenio de 1990, cuando se utilizaba para rastrear la propagación de las cepas clínicas resistentes a los antimicrobianos (si bien este método ha sido sustituido en gran parte por las técnicas de biología molecular como la electroforesis en campo pulsado de gel y la tipificación de secuencia de locus múltiples). Se ha demostrado que puede haber cambios en la cápsula, lo que limita aún más la confiabilidad epidemiológica de la serotipificación.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Epidemiología

S. pneumoniae coloniza la nasofaringe y, en cualquier ocasión dada, se aísla de 5 a 10% de los adultos sanos y de 20 a 40% de los niños sanos. Una vez que los microorganismos han colonizado un adulto, es probable que persistan durante cuatro a seis semanas, aunque a veces se mantienen hasta seis meses. Los neumococos se propagan de una persona a otra a causa del contacto próximo prolongado; la transmisión aumenta si la ventilación es mala. Las guarderías han constituido uno de los lugares de diseminación, en particular de las cepas resistentes a la penicilina, de los serotipos 6B, 14, 19F y 23F. Entre los adultos, los brotes se vinculan con situaciones de aglomeramiento, por ejemplo, cuarteles militares, cárceles y albergues de personas sin hogar y afectan también a poblaciones sensibles que viven en residencias, por ejemplo, de ancianos. El riesgo de neumonía neumocócica no aumenta por el contacto en los colegios ni en el lugar de trabajo (incluidos los hospitales).

La incidencia de bacteriemia neumocócica es relativamente alta entre los lactantes de hasta dos años y baja entre los adolescentes y adultos jóvenes; las tasas se elevan a partir de los 55 años de edad. Un estudio de vigilancia realizado en Carolina del Sur mostró que la incidencia de bacteriemia neumocócica de los lactantes, los adultos jóvenes y las personas ≥70 años de edad era de 160, cinco y 70 casos por 100 000 habitantes, respectivamente. (Estos resultados son previos al establecimiento de la vacunación de lactantes y niños pequeños.) La mayor parte de los casos de bacteriemia neumocócica en los adultos se debe a neumonía, y se describen entre tres y cuatro casos de neumonía no bacteriémica por cada caso bacteriémico. Por tanto, se calcula que anualmente se producen 20 casos de neumonía por 100 000 adultos jóvenes y 280 casos por 100 000 personas mayores de 70 años. La incidencia de bacteriemia neumocócica entre los adultos alcanza un máximo característico en la mitad del invierno y experimenta un llamativo descenso en el verano. Por lo que se refiere a los niños, la incidencia de bacteriemia se mantiene relativamente constante a lo largo de todo el año, excepto por un declive notable hacia la mitad del verano. Por factores que se desconocen pero que seguramente son múltiples, los indígenas estadounidenses (incluido el estado de Alaska) y los afroamericanos tienen una gran predisposición a padecer neumococosis invasora. Se piensa que esta predisposición tiene una base genética que aún no se ha definido.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Mecanismos patógenos

S. pneumoniae se une a las células nasofaríngeas humanas gracias a la interacción específica de las adhesinas de la superficie bacteriana, como el antígeno A de la superficie neumocócica o las proteínas de unión a la colina (incluida PspA), con los receptores de las células epiteliales. Entre los posibles sitios de unión se encuentran los glucoconjugados de las células epiteliales que contienen el disacárido GlcNAcβ1-4Gal o el glucolípido asialo-GM1. También contribuye a la adherencia la variación de la fase neumocócica, en la que los microorganismos pasan de ser transparentes a convertirse en opacos. Los microorganismos procedentes de colonias opacas apenas tienen peptidoglucano y poseen cápsulas relativamente grandes; los aislamientos de colonias transparentes disponen de mayor cantidad de fosforilcolina (que contribuye a su capacidad de adherencia a las células de los mamíferos) y menos polisacárido capsular. Cuando se inocula una colonia opaca por vía intranasal a un animal de experimentación, sólo persisten los microorganismos que conforman las colonias transparentes. En cambio, tras la inoculación intraperitoneal, los microorganismos que generan colonias transparentes son eliminados de la sangre con rapidez, mientras que los que componen las colonias opacas resisten dicha eliminación.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16481624]

Una vez colonizada la nasofaringe, se producirá una infección si los microorganismos pasan a zonas anatómicamente adyacentes, como la trompa de Eustaquio o los senos paranasales, y si se obstaculiza su eliminación debido, por ejemplo, a un edema de la mucosa (por alergia o infección vírica). Igualmente, aparece neumonía si los microorganismos se inhalan o se aspiran en los bronquíolos o los alveolos y no se eliminan después, debido, en muchos casos, a la presencia de una infección vírica, de humo de cigarrillo o de otras sustancias tóxicas que incrementan la producción de moco y alteran la acción ciliar. Se ha propuesto un mecanismo según el cual los neumococos se unen a los neumocitos tras la infección vírica. Se ha demostrado que los neumocitos activados por citocinas expresan el receptor del factor activador de plaquetas. Este receptor se une al residuo de fosforilcolina de la sustancia C neumocócica, facilitando así la adherencia de los neumococos. Los neumococos invaden los tejidos al penetrar en las capas de mucosa, aunque aún queda establecer la importancia clínica de este dato.

Una vez que los neumococos alcanzan una zona a la que no pertenecen naturalmente, activan el complemento por las vías clásica y alternativa y estimulan la producción de citocinas, lo que

determina la atracción de neutrófilos polimorfonucleares (PMN). Sin embargo, la cápsula de polisacárido confiere a los microorganismos resistencia a la fagocitosis. En ausencia de anticuerpo anticapsular, la capacidad de las células fagocitarias, como los macrófagos alveolares, de ingerir y destruir los neumococos es limitada; si el inóculo bacteriano es grande o la función fagocitaria está afectada, comienza la infección pulmonar. Cuando el neumococo se disemina por la circulación, casi siempre a partir de una infección proveniente del aparato respiratorio, origina infección en las meninges, articulaciones, huesos y cavidad peritoneal.

La capacidad patógena refleja, por un lado, la capacidad que tiene el neumococo de evadir la ingestión y la destrucción por parte de las células fagocitarias del hospedador y, por otro, su potencial de estimular una reacción inflamatoria y lesionar los tejidos. La ingestión y destrucción de los neumococos encapsulados es escasa *in vivo* en el hospedador que no ha tenido contacto previo con el microbio; lo mismo sucede *in vitro* con las células fagocitarias de los mamíferos, en ausencia de anticuerpo anticapsular y de complemento. Los neumococos no encapsulados casi nunca causan enfermedad invasora (aunque pueden provocar conjuntivitis) y las cepas mutantes que carecen de cápsula apenas resultan virulentas para los ratones. Los síntomas de enfermedad se atribuyen ante todo a la generación de una reacción inflamatoria que puede provocar dolor debido a un aumento de la presión intracavitaria (como ocurre en la otitis media) o afectar a las funciones vitales del cuerpo, como la oxigenación de la sangre (en la neumonía) o la función cerebral (en la vasculitis debida a meningitis). Los componentes de la pared celular de *S. pneumoniae* (incluidos el ácido teicoico, la sustancia C y [en especial] el peptidoglucano) activan el complemento por la vía alternativa; la reacción entre las estructuras de la pared celular y el anticuerpo que está presente en todos los seres humanos activa también la vía clásica del complemento. El resultado es la liberación al medio de C5a, un poderoso factor quimiotáctico de los polimorfonucleares. El peptidoglucano también tiene la capacidad de estimular directamente la liberación de citocinas proinflamatorias, como interleucina (IL) 1β, factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor*, TNF) e IL-6, que a su vez activan una secuencia de mediadores de la inflamación. Estas citocinas acentúan la expresión de las selectinas en las células endoteliales y las integrinas en los leucocitos, aumentando el desplazamiento de polimorfonucleares. La neumolisina, toxina activada por el tiol, ejerce una gran variedad de efectos en las células ciliares y los polimorfonucleares, además de activar la vía clásica del complemento al captar directamente C1q. La inyección de neumolisina en los pulmones de animales de experimentación origina las características histológicas de la neumonía; en el ratón, la vacuna con esta sustancia o el estímulo con mutantes creados por ingenieria genética que no la producen conlleva una reducción considerable en la virulencia. Es probable que la autolisina contribuya a la patogenia de la neumococosis por medio de la lisis de las bacterias, liberando sus componentes y resaltando la reacción con los tejidos humanos. Uno de los factores más importantes para el daño de la neurona es la inflamación del sistema nervioso central (SNC) durante la meningitis. Asimismo, la liberación de metaloproteinasas de la matriz, especies de oxígeno reactivo e intermediarios del nitrógeno reactivo en el tejido neuronal contribuyen a la lesión que causa la meningitis.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Mecanismos de defensa del hospedador

Los mecanismos de defensa del hospedador pueden ser inmunológicamente inespecíficos o específicos. Los inespecíficos comprenden el flujo laminar a través de las capas mucosas que filtran el aire inspirado; el reflejo glótico; la oclusión laríngea; el reflejo tusígeno; la eliminación de los microorganismos de las vías respiratorias inferiores por las células ciliadas y la ingestión por parte de los macrófagos y PMN pulmonares de pequeños inóculos bacterianos que logran alcanzar los espacios alveolares. Estos mecanismos resultan afectados por las infecciones víricas respiratorias, la enfermedad pulmonar crónica o la insuficiencia cardíaca, que predisponen a la aparición de neumonía neumocócica.

El anticuerpo anticapsular confiere la mejor protección específica contra la infección neumocócica. La mayoría de los adultos sanos carece de anticuerpo IgG contra la mayor parte de los polisacáridos de la cápsula neumocócica. Este anticuerpo aparece después de la colonización, infección o vacuna. Durante las primeras semanas después de la colonización, el hospedador se protege de la infección probablemente por mecanismos inespecíficos. De ahí en adelante, los anticuerpos anticapsulares recién producidos confieren un alto grado de protección específica. Los adultos con riesgo de aspirar el contenido de la faringe y aquéllos que poseen un mecanismo deficiente para limpiar las vías aéreas inferiores son los que tienen mayor riesgo de desarrollar neumonía antes de producir los anticuerpos. De igual forma, los niños cuyas mucosas nasales se congestionan repentinamente durante el período de colonización también tienen riesgo de desarrollar otitis media. Las personas con capacidad deficiente para producir anticuerpos siguen siendo propensas durante el período de colonización. En la población predominan los anticuerpos contra PspA y otros componentes neumocócicos, como neumolisinas, y quizá contribuyen a la inmunidad que es específica desde el punto de vista inmunitario, pero inespecífica para cada variedad.

Los individuos con enfermedades que alteran la síntesis de IgG o la función fagocitaria de los polimorfonucleares y macrófagos tienen un mayor riesgo de padecer una infección neumocócica grave; lo mismo sucede en las personas débiles o desnutridas. Prácticamente todos los adultos que se hospitalizan por una neumonía neumocócica padecen por lo menos otra enfermedad predisponente o caen dentro del grupo de alto riesgo epidemiológico (cuadro 119-1). La hospitalización previa predispone a la infección neumocócica o bien constituye un marcador firme de esta afección. La sensibilidad de las personas mayores a la neumonía neumocócica refleja una disminución de los mecanismos de eliminación, así como la presencia de debilidad, malnutrición y

enfermedades asociadas. Aunque la respuesta de la IgG a los polisacáridos capsulares (determinada mediante prueba inmunosorbente ligada a enzimas [*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA]) es más o menos normal en las personas ancianas, parece que la capacidad funcional de los anticuerpos está disminuida. Los enfermos de SIDA tienen una frecuencia excesivamente alta de infecciones neumocócicas (quizá 100 veces mayor que la normal), en gran parte por la formación insuficiente de anticuerpos contra los polisacáridos capsulares.

Cuadro 119-1. Enfermedades que predisponen a la infección por neumococo

Mayor riesgo de exposición	Función defectuosa del complemento
Guarderías diurnas	Depuración defectuosa de la bacteriemia neumocócica[a]
Campos de capacitación militar	Asplenia, hiposplenia congénita
Cárceles	Esplenectomía
Refugios para indigentes	Drepanocitosis
Infección, inflamación de las vías respiratorias	Situaciones multifactoriales
Influenza, otras infecciones virales de las vías respiratorias	Lactancia y senectud
Contaminación aérea	Enfermedades crónicas, hospitalización
Alergias	Alcoholismo
Tabaquismo	Desnutrición
Neumopatía obstructiva crónica	Infección con VIH
Otras causas de inflamación u obstrucción crónica pulmonar	Neumopatía crónica
Lesión anatómica de las meninges (laceración de la duramadre)	Tratamiento con glucocorticoides
Formación defectuosa de anticuerpos	Cirrosis hepática
Hipogammaglobulinemia común variable	Insuficiencia renal
Deficiencia selectiva de la subclase de IgG	Diabetes mellitus
Mieloma múltiple	Anemia
Leucemia linfocítica crónica	Coronariopatía
Linfoma	Fatiga, tensión o exposición al frío

[a] La ausencia de bazo predispone a infecciones más fulminantes (véase el texto).

Una vez iniciada una infección neumocócica, la ausencia de bazo predispone a una evolución fulminante. El hígado es capaz de eliminar neumococos opsonizados (revestidos de anticuerpos) de la circulación; sin embargo, en ausencia de anticuerpos, los únicos mecanismos que conceden el tiempo suficiente para la eliminación bacteriana son el paso lento de la sangre a través de los senos esplénicos y el contacto prolongado con las células reticuloendoteliales en los cordones de Billroth. Algunos pacientes sin bazo fallecen de neumonía neumocócica y septicemia en una fase precoz de

la enfermedad en la que aún no existen signos de consolidación pulmonar en la radiografía; sólo la necropsia revela su existencia.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Infecciones específicas causadas por *S. pneumoniae*

S. pneumoniae origina infección en el oído medio, los senos paranasales, la tráquea, los bronquios y los pulmones (cuadro 119-2) a través de su diseminación directa desde el punto nasofaríngeo de colonización. Las infecciones del sistema nervioso central, las válvulas cardíacas, huesos, articulaciones y cavidad peritoneal casi siempre se originan por diseminación hematógena; la infección peritoneal puede ser producida también por vía ascendente desde las trompas de Falopio. Asimismo, el sistema nervioso central puede infectarse por diseminación contigua de los microorganismos, como sucede en los pacientes con una laceración en la duramadre. La bacteriemia neumocócica primaria (es decir, la presencia de neumococos en la sangre sin un origen evidente) es frecuente en los niños menores de dos años de edad y como un pequeño porcentaje de las bacteriemias neumocócicas en el adulto; si no se administra tratamiento, algunas veces será posible ubicar el origen o el sitio secundario de la infección. La infección pleural es consecuencia de la extensión directa de la neumonía hacia la pleura visceral o de la diseminación hematógena de las bacterias a partir de un foco pulmonar o extrapulmonar hasta el espacio pleural; esta vía de diseminación no es posible definir en todos los casos. Las infecciones enumeradas bajo el tipo de meningitis en el cuadro 119-2 son raras.

Cuadro 119-2. Infecciones más frecuentes causadas por *Streptococcus pneumoniae*

Sinusitis aguda	Artritis septicémica
Neumonía	Peritonitis
Traqueobronquitis aguda purulenta	Endocarditis
Otitis media	Pericarditis
Empiema	Endometritis
Meningitis	Celulitis
Bacteriemia primaria	Absceso cerebral
Osteomielitis	

Nota: Las enfermedades aparecen según su orden aproximado de frecuencia en los adultos.

Otitis media y sinusitis

Cuando se cultiva líquido del oído medio extraído durante una otitis media aguda o líquido de un seno paranasal obtenido en el transcurso de una sinusitis aguda, *S. pneumoniae* es el microorganismo aislado con mayor frecuencia, o el segundo después de *H. influenzae* no tipificable. Tanto entre adultos como entre niños se identifican neumococos en casi 40 a 50% de los casos de otitis en los cuales se aísla un agente causal. Se piensa que la infección previa por un virus respiratorio o la alergia contribuyen de forma importante a estas infecciones neumocócicas, provocando congestión de los orificios de las trompas de Eustaquio o de los senos paranasales. En distintos estudios prospectivos con niños pequeños se ha demostrado que en la mayor parte de los casos la colonización precede a la infección. Por razones que no están claras, los serotipos 6B, 14, 19F y 23F predominan como microorganismos colonizadores e infectantes en los niños.

Neumonía

Los síntomas y signos característicos de la neumonía neumocócica comprenden: 1) tos y expectoración, que reflejan la proliferación de las bacterias y la reacción inflamatoria resultante en los alveolos; 2) fiebre, y 3) detección radiográfica de un infiltrado.

Factores predisponentes

La neumonía neumocócica resulta más frecuente en la infancia y en la vejez. A pesar de que *S. pneumoniae* constituye una de las principales bacterias patógenas de los seres humanos, la inmensa mayoría de los adultos con neumonía neumocócica sufre enfermedades subyacentes que predisponen a la infección. Una excepción a esta regla son los soldados sanos inmersos en algún brote de la infección; sin embargo, muchos de los afectados tienen un antecedente de enfermedad de tipo vírico que puede disminuir la respuesta normal del hospedador. Además de la infección respiratoria vírica previa, los factores predisponentes más comunes comprenden el alcoholismo, la malnutrición, la enfermedad pulmonar crónica de cualquier tipo, el tabaquismo, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la diabetes mellitus, la cirrosis hepática, la anemia, la hospitalización previa por cualquier razón, la insuficiencia renal y la enfermedad coronaria con o sin insuficiencia cardíaca congestiva reconocida. La infección por el VIH tiene tal importancia que algunos expertos recomiendan que se realice una prueba de anticuerpos contra el VIH a todos los adultos jóvenes con neumonía neumocócica.

Síntomas iniciales

Estos pacientes a menudo acuden al médico con una enfermedad respiratoria preexistente que ha empeorado. Cuando el factor predisponente es una infección respiratoria viral, el paciente se habrá sentido mal durante varios días, con coriza o tos no productiva y febrícula. Cuando la neumonía comienza, las molestias se agravan. La temperatura se eleva hasta 38.9 a 39.4°C, pero en una serie de casos se encontraron temperaturas de 33.3 a 40.5°C y sólo 33% de los pacientes con bacteriemia tenían una temperatura de 37.5°C, o mayor, en el momento de su hospitalización. Algunos de ellos producen abundante esputo; en el paciente con bronquitis crónica el volumen del esputo aumenta y éste adquiere una coloración amarilla o verde y aumenta de viscosidad. En un

pequeño número de casos la enfermedad tiene un patrón hiperagudo, en el que el paciente presenta repentinamente un solo acceso de escalofríos, seguido de fiebre sostenida y tos productiva con esputo hemático. A esta característica clínica se le aplica el calificativo poco afortunado de "clásica", un término vago que debe evitarse, puesto que muchos médicos lo interpretan como "la más frecuente", lo cual evidentemente no es el caso. En los ancianos la enfermedad suele ser insidiosa y no sugiere neumonía. Algunos ancianos padecen tos mínima, sin esputo ni fiebre y únicamente se quejan de cansancio o confusión. En otros casos predominan la náusea y el vómito o la diarrea, lo que sucede hasta en 20% de los casos de neumonía neumocócica. En 5% de los casos aparecen síntomas de isquemia miocárdica o un infarto verdadero. La neumonía neumocócica avanza con mayor rapidez en los pacientes sometidos a esplenectomía; puesto que no pueden eliminar fácilmente el neumococo del torrente sanguíneo, estos individuos pueden deteriorarse desde un estado aparentemente sano hasta la muerte en un plazo de apenas 24 h. Con frecuencia la causa es un foco pulmonar oculto. En la neumonía puede haber dolor de tipo pleurítico por extensión del proceso inflamatorio hasta la pleura visceral; si este dolor persiste, en particular después de los primeros dos días de tratamiento, es necesario sospechar un empiema (véase "Complicaciones", más adelante en el presente capítulo). Por supuesto, la gama de síntomas es tan amplia que no existe un cuadro clínico característico que distinga a la neumonía neumocócica de otros tipos de neumonía bacteriana (o de otras neumonías no bacterianas).

Exploración física

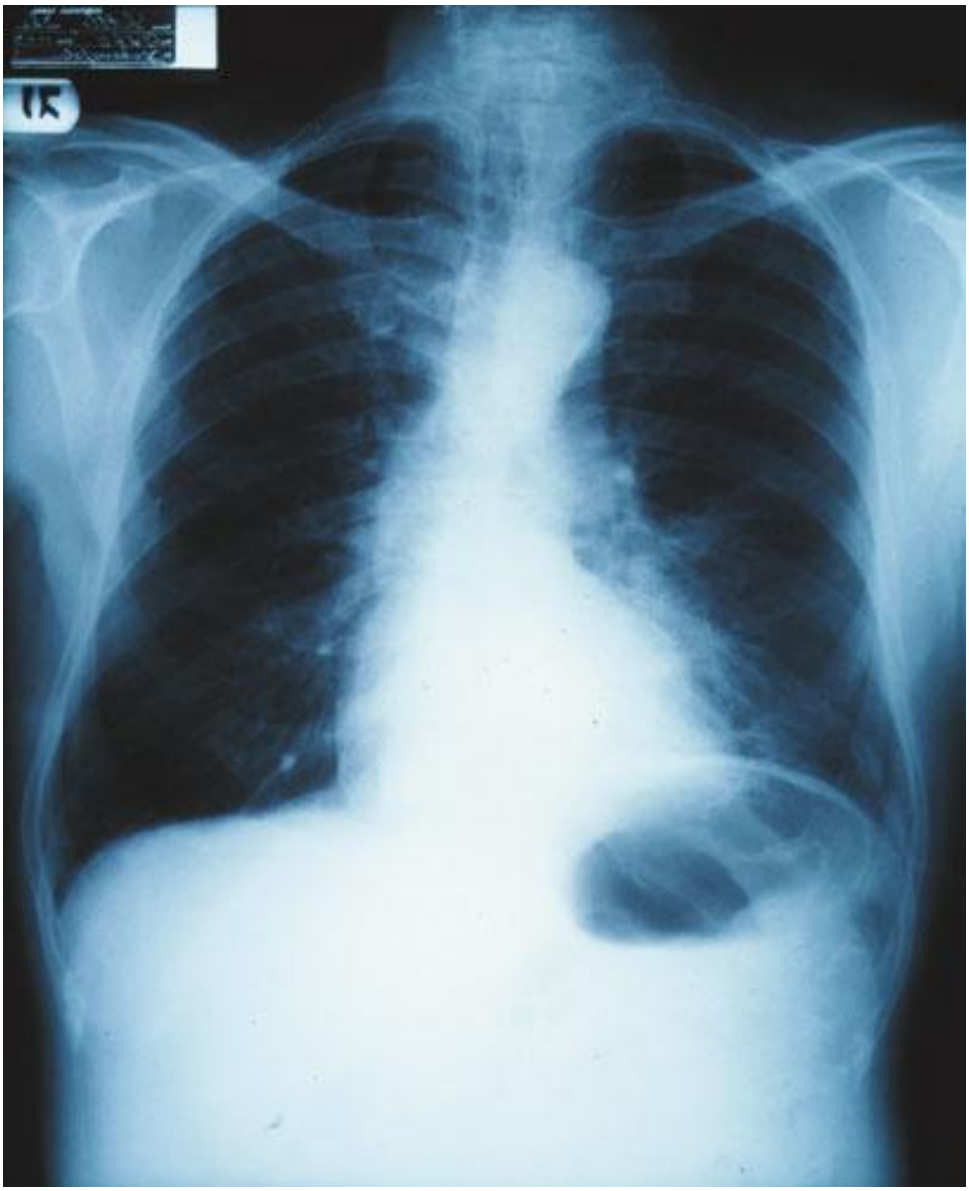
Los pacientes con neumonía neumocócica tienen mal aspecto, muestran ansiedad y su piel adquiere un tono grisáceo; estas características difieren de las propias de la neumonía vírica o por micoplasmas. De ordinario, la temperatura, pulso y la frecuencia respiratoria están típicamente altas. Algunos ancianos presentan sólo una discreta elevación de la temperatura y otros permanecen apiréticos. La hipotermia se vincula con una mayor morbilidad y la mortalidad. En un pequeño porcentaje de casos aparece herpes labial. En ocasiones, el dolor provoca movimiento respiratorio del lado afectado. En cerca de 50% de los casos se aprecia matidez timpánica con la percusión, así como un aumento del frémito vocal. Los sonidos respiratorios pueden ser bronquiales o tubáricos, y se escuchan crepitantes cuando se mueve una cantidad suficiente de aire para generarlos. La presencia de matidez a la percusión en las bases pulmonares, la ausencia de frémito y la motilidad diafragmática reducida sugiere la presencia de líquido pleural, lo que señala la posibilidad de empiema. El dato de un soplo cardíaco, ante todo si no se había detectado antes, suscita cierta preocupación respecto a la existencia de una endocarditis, una complicación rara pero grave. A veces, aparece confusión debido a hipoxia o a la respuesta generalizada a la neumonía, aunque su presencia debe alertar al médico ante una posible meningitis. Si se detectan embotamiento o rigidez del cuello, será preciso descartar de inmediato esta enfermedad.

Datos radiológicos

La neumonía neumocócica afecta sólo a un segmento pulmonar o a una parte de éste en la cuarta parte de los casos, mientras que daña más de un segmento, pero sólo un lóbulo o una parte del

mismo en otra cuarta parte. Así pues, la enfermedad multilobular afecta a 50% de los pacientes. La consolidación alveolar representa el dato predominante y se detecta en 80% de los casos (fig. 119-1). Se observa broncograma aéreo (observación del bronquio lleno de aire frente a un fondo de consolidación en los alveolos) en menos de 50% de los pacientes y resulta más común en la enfermedad bacteriémica que en la no bacteriémica. En casos excepcionales, la neumonía neumocócica se traduce en un absceso pulmonar; asimismo, es probable que exista un tumor maligno o una mezcla de microorganismos aerobios y microaerófilos. Aunque se detecte líquido pleural en 50% de los casos, únicamente 20% de los pacientes presenta una cantidad suficiente para permitir su aspirado y sólo en una minoría de ellos se identifica empiema.

FIGURA 119-1.





Infiltrado retrocardíaco en un paciente con neumonía neumocócica. La consolidación se observa en la proyección posteroanterior *(izquierda)*, pero se observa mejor en la placa lateral de tórax *(derecha)*.

Resultados generales de laboratorio

En 25% de los casos se observa anemia (hemoglobina <10 g/100 ml). La cifra de leucocitos en sangre periférica de la inmensa mayoría de los pacientes con neumonía neumocócica supera los 12 000/μl. Sin embargo, el recuento es inferior a 6 000/μl en 5 a 10% de las personas ingresadas con neumonía neumocócica. Este recuento bajo se asocia claramente con enfermedad letal y se acompaña a menudo, pero no siempre, de una depresión de la médula ósea por ingestión de alcohol; la concentración sérica de bilirrubina se eleva ligeramente; se piensa que la hipoxia, las alteraciones inflamatorias del hígado y la degradación de eritrocitos en el pulmón contribuyen a este incremento. La concentración sérica de albúmina <2.5 g/100 ml en 30% de los pacientes indica cualquiera de dos cosas: que padece desnutrición predisponente o que es secundaria a sepsis. En casi 20% de los pacientes la concentración sérica de sodio es ≤130 meq/L y en otro 20% la concentración sérica de creatinina es ≥2 mg/100 ml. → ***Las anormalidades del líquido pleural en el empiema se describen en el capítulo 239.***

Diagnóstico diferencial

Los pacientes que presentan neumonía contraída en la comunidad pueden sufrir en realidad una infección pulmonar debida a uno de múltiples microorganismos. La lista es extensa y comprende los siguientes: *H. influenzae* o *Moraxella catarrhalis* de las personas que sólo están predispuestas a inflamación crónica o aguda de las vías respiratorias; *Staphylococcus aureus* de los pacientes tratados con glucocorticoides o sometidos a una interrupción anatómica de las vías respiratorias; *Streptococcus pyogenes; Neisseria meningitidis*; especies anaerobias de las personas con convulsiones o que puedan haber aspirado secreciones bucofaríngeas o gástricas por alguna otra razón; *Legionella; Pasteurella multocida* de quienes tienen perros o gatos; bacilos gramnegativos, en particular de las personas con pulmones muy dañados que reciban glucocorticoides; virus, ante todo el virus de la gripe (en invierno), adenovirus o virus respiratorio sincitial; *Mycobacterium tuberculosis*; hongos, incluido *Pneumocystis* (dependiendo de los factores epidemiológicos y de la posible presencia de infección por el VIH); *Mycoplasma; Chlamydia pneumoniae*, especialmente de los adultos mayores, y *Chlamydia psittaci* de las personas que tienen pájaros. Muchos varones ancianos con cáncer de pulmón sufren neumonía, al igual que sucede con otras personas con una enfermedad pulmonar inflamatoria de comienzo agudo y causa desconocida y los que tienen embolia pulmonar e infarto. La magnitud de esta lista pone claramente de manifiesto la dificultad que comporta aplicar un tratamiento empírico de la neumonía contraída en la comunidad (cuadro 119-3). Aún es preciso estudiar muchas de estas enfermedades y se cuenta con tratamiento específico para un número creciente. Asimismo, los neumococos (quizá la causa más común de neumonía contraída en la comunidad) son cada vez más resistentes a los antibióticos comercializados. En conjunto, todos estos factores exigen que se determine la causa de un síndrome por neumonía siempre que sea posible.

Cuadro 119-3. Causas de síndrome neumónico que requirieron la hospitalización de adultos en Houston, Texas[a]

Comunes	Menos comunes
Streptococcus pneumoniae	*Moraxella catarrhalis*
Haemophilus influenzae	*Staphylococcus aureus*
Cáncer pulmonar	Especies de *Legionella*
Mycobacteria tuberculosis	Infarto pulmonar
Pneumocystis	*Klebsiella pneumoniae*
Influenza (estacional)	Virus sincitial respiratorio
	Flora bucal microaerófila y anaerobia
	Pseudomonas aeruginosa
	Chlamydia pneumoniae
	Cryptococcus, Histoplasma

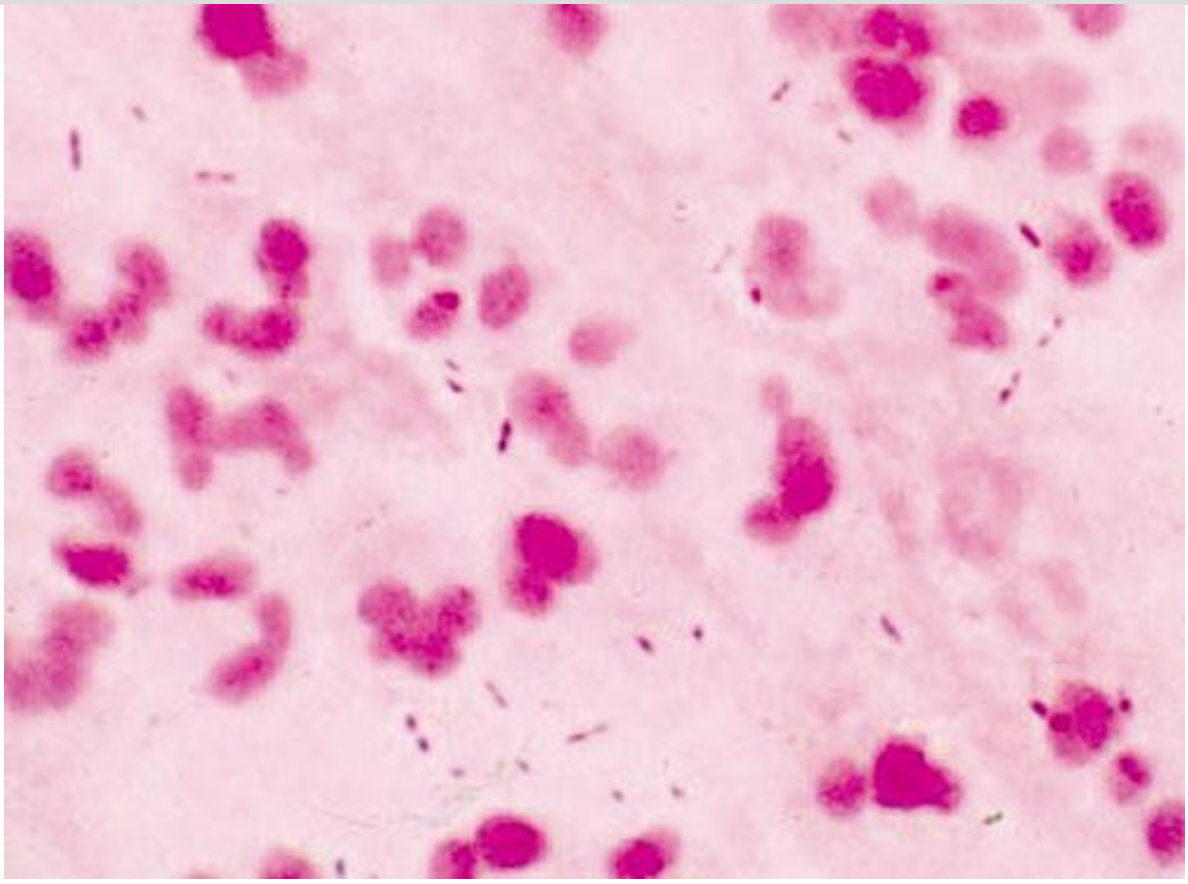
	Síndrome de Hamman-Rich, otros

[a] La neumonía se definió como un síndrome caracterizado por fiebre, tos, esputo y la presencia de una sombra pulmonar anormal en la radiografía de tórax.

Microbiología diagnóstica

La detección microscópica en el esputo de grandes cantidades de polimorfonucleares y la presencia de cocos grampositivos ligeramente alargados dispuestos en parejas y cadenas indican firmemente una causa neumocócica de la neumonía (fig. 119-2). A veces, se observan cápsulas alrededor de las formas bacterianas. La muestra examinada debe estar carente de células epiteliales bucales, que indican la mezcla de saliva y esputo; la saliva puede contener ≥10^7/ml estreptococos viridans por mililitro. Si se observa algún dato microscópico característico y se identifica *S. pneumoniae* en el cultivo del esputo es muy probable que exista una infección neumocócica de las vías respiratorias bajas. En ausencia de tales datos, no siempre resultará posible identificar un neumococo concreto en el cultivo que refleje la colonización de las vías altas. Sin embargo, el cultivo es más sensible que el examen microscópico para identificar los neumococos. Debido a que la mayor parte de los neumococos no produce colonias mucoides características, su identificación en el laboratorio depende de la capacidad de seleccionar de entre los estreptococos hemolíticos alfa de la boca las presuntas colonias neumocócicas para un estudio posterior. En resumen, el diagnóstico de laboratorio mediante el cultivo de esputo se basa en la calidad de la muestra remitida, el cuidado con el que se separa el componente purulento importante para el cultivo y la asiduidad con la que se estudian las colonias hemolíticas alfa. El tratamiento previo con antibióticos también puede eliminar pronto los neumococos del esputo. Es preciso tener en cuenta estos factores cuando en los cultivos de esputo procedentes de enfermos con posible neumonía neumocócica se detecta sólo "microflora bucal normal" y cuando en las publicaciones médicas se describen, en principio, resultados desfavorables del cultivo de esputo. Dada la importancia del examen microscópico para el diagnóstico, los médicos deben consultar a un microbiólogo. En los hemocultivos se detecta *S. pneumoniae* en casi 25% de los casos de neumonía neumocócica, a menudo en el transcurso de las 12 h que siguen a la extracción de la muestra.

FIGURA 119-2.



Esputo sometido a tinción de Gram de un paciente con neumonía neumocócica, que muestra polimorfonucleares sin células epiteliales, lo que indica el origen de la muestra en exudado inflamatorio sin contaminación. Aparecen cocobacilos grampositivos ligeramente pleomórficos, casi siempre en pares. El desplazamiento del material proteináceo de fondo teñido delinea una cápsula rodeando a algunos de los microorganismos. Cuando se obtiene de un paciente con neumonía, una muestra como ésta es altamente específica para identificar neumococo como microorganismo causal.

Complicaciones

La complicación más frecuente de la neumonía neumocócica es el empiema, que se produce aproximadamente en 2% de los casos. Un porcentaje considerable de pacientes presenta líquido en el espacio pleural, pero este derrame paraneumónico suele reflejar una reacción inflamatoria a la infección limitada al pulmón y de remisión espontánea. Cuando las bacterias alcanzan el espacio pleural (por vía hematógena o por diseminación contigua, posiblemente a través de los linfáticos de la pleura visceral) se produce un empiema. El dato de pus, un resultado positivo en la tinción de Gram o la presencia de líquido con un pH ≤7.1 indican la necesidad de aplicar un drenaje enérgico y completo, preferiblemente insertando de inmediato una sonda pleural; se efectuará una tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) para verificar la eliminación del líquido. Si no se extrae la totalidad o la mayor parte del líquido, está indicada la toracotomía. La persistencia de fiebre (aun cuando es baja) y de leucocitosis transcurridos cuatro o cinco días de un tratamiento antibiótico apropiado para la neumonía neumocócica sugiere la existencia de empiema; en esta situación, el diagnóstico es extremadamente probable si la radiografía muestra persistencia del líquido pleural. En esta fase, a menudo se necesita una toracotomía para lograr la curación. Es probable que un drenaje intensivo disminuya la morbilidad y la mortalidad del empiema (cap. 245).

Meningitis

Excepto durante los brotes de infección meningocócica, el agente causal más frecuente de la meningitis bacteriana del adulto es *S. pneumoniae.* Debido al notable éxito de la vacuna contra *H. influenzae* de tipo b, en la actualidad predomina *S. pneumoniae* en los lactantes y en niños en edad de empezar a caminar (pero no en las meningitis de los recién nacidos). La meningitis aparece por la extensión directa de una infección de los senos paranasales o del oído medio, o a causa de una bacteriemia con siembra del plexo coroideo. La primera posibilidad está respaldada por el vínculo entre otitis media aguda y meningitis, así como por la importancia de *S. pneumoniae,* que supone la causa más frecuente de meningitis bacteriana recidivante relacionada con traumatismo craneoencefálico, fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR) o desgarro de la duramadre. Los datos que defienden el segundo mecanismo son la relación entre la bacteriemia neumocócica de cualquier origen y la meningitis y un estudio necrópsico del hueso temporal de niños muertos a consecuencia de una meningitis bacteriana, que no se extendió a partir del oído medio. En el adulto, la meningitis suele ser una complicación de la bacteriemia, que a su vez suele atribuirse a una neumonía.

El peptidoglucano neumocócico estimula una reacción inflamatoria intensa en las meninges y el espacio subaracnoideo que es gobernada por la liberación de citocinas proinflamatorias como IL-8 y proteína inflamatoria de los macrófagos (*macrophage inflammatory protein*, MIP)-1, que se identifican en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con meningitis. Esta reacción inflamatoria eleva la presión intracraneal, produce edema cerebral y reduce la circulación sanguínea, originando meningismo, sopor o coma. Los leucocitos activados migran a través de la barrera hematoencefálica y liberan metaloproteasas de la matriz y especies reactivas de oxígeno y nitrógeno que lesionan a las neuronas. En algunos casos aparecen signos neurológicos focales por vasculitis con trombosis venosa o arterial, neuropatía craneal por atrapamiento o infarto, encefalitis circunscrita, derrame subdural o hernia cerebral (cap. 360).

Ninguna característica clínica o analítica diferencia a la meningitis por *S. pneumoniae* de la debida a otras bacterias. Los pacientes experimentan de forma repentina fiebre, cefalalgia y rigidez o dolor de cuello. Si no se aplica tratamiento el proceso empeora, a lo largo de 24 a 48 h, hasta la confusión y, después, el embotamiento. En la exploración física el paciente parece gravemente enfermo y tiene rigidez de nuca. En tales casos no se debe demorar la punción lumbar para realizar una tomografía computadorizada (CT) de la cabeza, salvo que existan edema de papila o signos neurológicos focales. Los datos típicos del LCR consisten en pleocitosis (de 500 a 10 000 células/μl) con ≥85% de PMN, hiperproteinorraquia (de 100 a 500 mg/100 ml) y disminución del contenido de glucosa (<30 mg/100 ml). Si no se han administrado antibióticos, se detectan grandes cantidades de neumococos en casi todas las muestras de LCR teñidas con Gram y se puede aplicar un tratamiento específico, aunque debido a la similitud física a veces se confunde *Listeria* con el neumococo. Si se ha administrado un antibiótico eficaz, es posible que se observe una notable disminución del número de bacterias y que se obtengan resultados negativos en el examen microscópico de las muestras teñidas con Gram. Cuando sucede esto, los métodos inmunitarios

utilizados para detectar la cápsula neumocócica en el LCR dan resultados positivos hasta en las dos terceras partes de los casos, aunque estos métodos son cada vez menos aceptados.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Otros síndromes

La aparición de infección neumocócica en otros lugares del cuerpo por lo común estériles indica una diseminación hematógena, bien en el transcurso de una neumonía franca o, en un porcentaje menor de casos, a partir de un foco oculto de infección. En los grandes hospitales de atención terciaria se detecta un caso de endocarditis neumocócica cada pocos años. Aún más rara es la pericarditis purulenta por este microorganismo, como entidad independiente o vinculada a endocarditis. A veces, aparece artritis séptica espontánea de una articulación natural o de una prótesis articular, o como complicación de una artritis reumatoide. La osteomielitis de los adultos tiende a afectar a las vértebras. La peritonitis neumocócica ocurre a través de una de tres vías patogénicas: 1) diseminación hematógena cuando existe ascitis o alguna otra enfermedad peritoneal; 2) diseminación local a partir de una víscera hueca (por lo general apendicitis o úlcera perforada), o 3) diseminación por las trompas de Falopio. Puede haber salpingitis con o sin peritonitis concomitante. Una complicación de la sinusitis o la mastoiditis son los abscesos epidurales y cerebrales. La celulitis aparece casi siempre en individuos con trastornos del tejido conectivo o infección por VIH. La aparición de cualquiera de estas infecciones neumocócicas raras constituye una indicación para realizar una prueba de VIH. Por último, por razones que aún se desconocen, el neumococo no encapsulado (pero no el encapsulado) origina conjuntivitis esporádica o epidémica.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

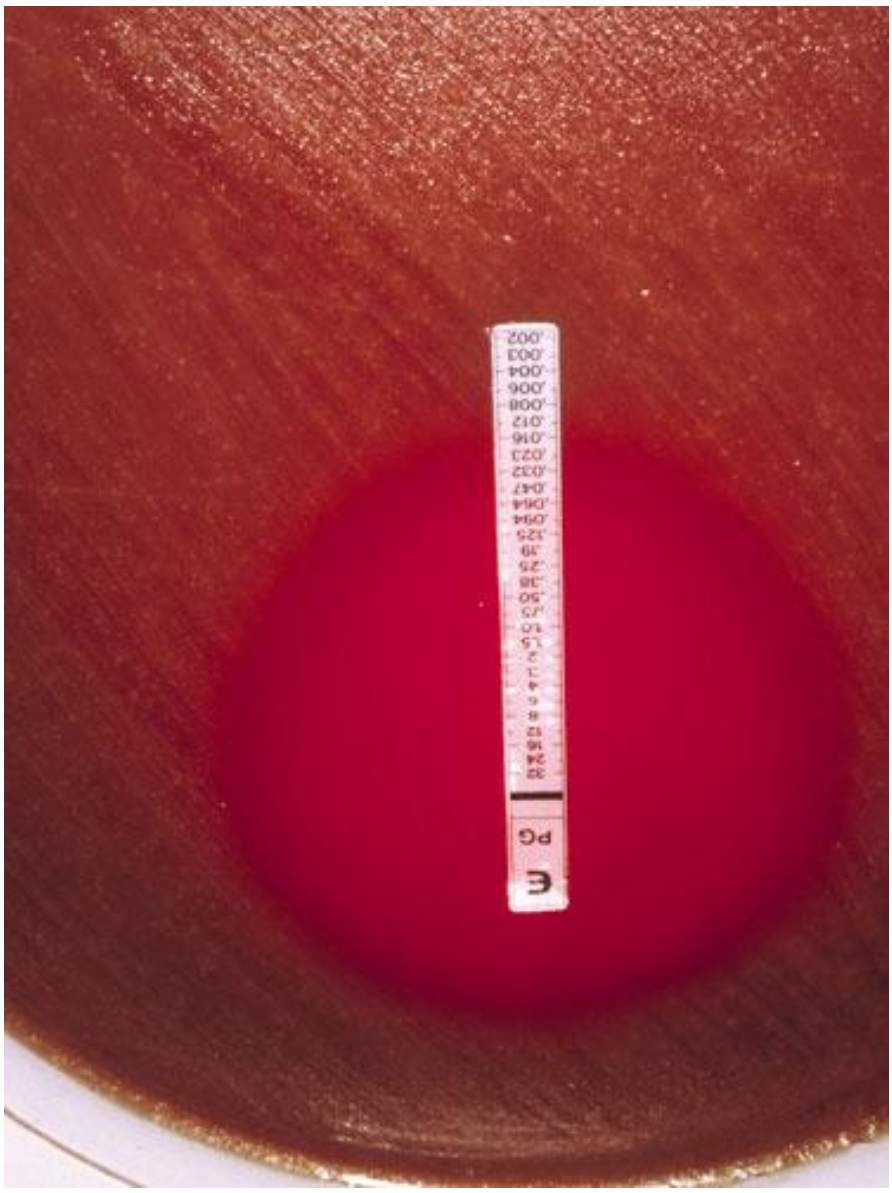
Sensibilidad a los antibióticos

Los antibióticos betalactámicos, base del tratamiento de las infecciones neumocócicas graves, se unen de forma covalente al sitio activo y bloquean de este modo la acción de las enzimas de la membrana celular (endo-, trans- y carboxipeptidasas) responsables de la síntesis de la pared celular. Estas enzimas se identificaron por su reacción con la penicilina marcada con isótopos radiactivos y, en consecuencia, reciben el nombre de *proteínas de unión a penicilina*. En el decenio de 1960, prácticamente todas las cepas de *S. pneumoniae* eran sensibles a la penicilina (es decir, resultaban inhibidas *in vitro* con concentraciones <0.06 μg/ml). A lo largo de los 20 últimos años se ha observado cierto grado de resistencia a la penicilina de un número creciente de cepas neumocócicas. Aparece resistencia cuando una mutación espontánea o la adquisición de nuevo material genético altera las proteínas de unión a penicilina, de forma que se reduce su afinidad por este antibiótico y se precisa una concentración superior para su saturación. La información genética que confiere penicilinorresistencia al neumococo por lo general se adquiere del estreptococo bucal y se extiende también a otros antimicrobianos. Otros factores que han contribuido a la gran frecuencia de resistencia a fármacos múltiples es la elección de cepas resistentes a los antimicrobianos en Estados Unidos (en particular en entornos en que se hace uso extenso de antimicrobianos, como las guarderías) y la importación de cepas de otros países donde se pueden adquirir antimicrobianos sin receta.

En la actualidad, aproximadamente 20% de las cepas clínicas de neumococo en Estados Unidos tiene una sensibilidad intermedia a la penicilina [concentración inhibidora mínima (*minimal inhibitory concentration*, MIC) de 0.1 a 1.0 μg/ml] y 15% es resistente (MIC ≥2.0 μg/ml; fig. 119-3). Estas definiciones se basaron en la concentración del fármaco en el líquido cefalorraquídeo durante el tratamiento de la meningitis, pero la concentración que alcanza en el torrente sanguíneo, pulmones y senos paranasales es bastante mayor. Por tanto, es necesario interpretar la MIC a la luz de la infección que se está tratando. Por ejemplo, la neumonía causada por una cepa resistente a la penicilina probablemente responderá a 24 millones de U de penicilina al día, mientras que la meningitis no lo hará. La definición recién revisada de resistencia a la amoxicilina (sensible, MIC ≤2 μg/ml; resistencia intermedia, MIC = 4 μg/ml; resistente, MIC ≥8 μg/ml) se basa en la concentración sérica, suponiendo que ningún médico trate la meningitis con este medicamento por vía oral. La neumonía por una cepa con resistencia intermedia a la amoxicilina no siempre responde

al tratamiento con este fármaco y la que es producida por una cepa resistente probablemente tampoco responderá. Suponiendo que la concentración del antimicrobiano en el líquido del oído medio o las cavidades de los senos paranasales fuera cercana a la del suero, es posible llegar a las mismas conclusiones sobre el tratamiento de la otitis o sinusitis.

FIGURA 119-3.





Método de la "tira e" (e-strip), utilizado actualmente por la mayor parte de los laboratorios para definir la sensibilidad de *S. pneumoniae* a los antimicrobianos. Una vez que la laminilla se raya con una suspensión de neumococo se coloca en la superficie una tira que ha sido impregnada con concentraciones graduales del antimicrobiano que se está estudiando (en el ejemplo se muestra penicilina) y la placa se incuba durante la noche a 37°C. El microorganismo del lado izquierdo es inhibido con una concentración de penicilina de 0.016 μg/ml, de manera que es muy sensible a este fármaco. El microorganismo en el lado derecho es inhibido únicamente por una concentración de penicilina de 0.25 μg/ml y, por tanto, su resistencia a este fármaco es intermedia.

El neumococo sensible a la penicilina es sensible a todas las cefalosporinas que se utilizan normalmente. Las cepas con sensibilidad intermedia a la penicilina tienden a ser resistentes a las cefalosporinas de primera generación y a muchas de segunda generación (de las cuales la cefuroxima es la más eficaz), pero en su mayor parte son sensibles a ciertas cefalosporinas de tercera generación, como cefotaxima, ceftriaxona, cefepima y cefpodoxina. Casi 50% de los neumococos altamente resistentes a la penicilina lo son también a la cefotaxima, la ceftriaxona y la cefepima, y casi todos son resistentes a la cefpodoxima. Al igual que ocurre con la penicilina, la sensibilidad a la cefotaxima y ceftriaxona se define con base en la concentración del fármaco en el líquido cefalorraquídeo. Por tanto, la neumonía por una cepa de resistencia intermedia (MIC = 2 μg/

ml) responderá bastante bien a la dosis convencional de estos medicamentos y la neumonía originada por un microorganismo resistente (MIC ≥4 μg/ml) probablemente también responderá. La meningitis producida por una cepa con resistencia intermedia no siempre responde, mientras que la meningitis causada por una cepa resistente probablemente no responderá al tratamiento con cefotaxima o ceftriaxona.

Casi 25% de las cepas clínicas de neumococo en Estados Unidos son resistentes a la eritromicina y a los macrólidos más modernos, incluidas la azitromicina y la claritromicina, pero el índice de resistencia es superior en las cepas resistentes a la penicilina. Ciertamente, esta resistencia afectará al tratamiento empírico de la bronquitis, la sinusitis y la neumonía. En Estados Unidos, la mayor parte del neumococo resistente a los macrólidos posee el fenotipo llamado M (MIC de eritromicina = 1 a 8 μg/ml) y es sensible a la clindamicina. En este caso, la resistencia está regida por un mecanismo de bomba; hasta cierto grado, la resistencia de tipo M puede vencerse con la concentración clínica usual de los macrólidos. En Europa, la mayor parte de la resistencia a éstos se debe a una mutación en *ermB*, que confiere gran resistencia no sólo a los macrólidos sino también a la clindamicina; más de 90% de las cepas clínicas de neumococo de Estados Unidos son sensibles a la clindamicina. El índice de resistencia a la doxiciclina en el neumococo con sensibilidad variable a la penicilina es similar al que se observa en los macrólidos. Cerca de 33% de las cepas clínicas de neumococo poseen una sensibilidad reducida a trimetoprim-sulfametoxazol. Las fluoroquinolonas más modernas siguen siendo muy eficaces contra el neumococo y su eficacia contra las sensibles y resistentes a la penicilina es igual; el índice de resistencia suele ser menor de 1%, pero se acerca de 2 a 3% en las regiones donde las quinolonas se utilizan ampliamente y está aumentando. Al parecer, los cetólidos son bastantes eficaces contra el neumococo, al igual que la vancomicina, aunque se teme que la adquisición de resistencia a la vancomicina en el enterococo y otras bacterias grampositivas acabe por generar resistencia en el neumococo. También las oxazolidinonas y los glucopéptidos son eficaces *in vitro*, con MIC similares para las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a los antimicrobianos y para las sensibles a la penicilina. La resistencia a las estreptograminas es similar a la de los macrólidos, lo que limita su utilidad en el tratamiento de la neumonía.

Los patrones de sensibilidad neumocócica varían enormemente entre las distintas comunidades y dentro de ellas y los datos cambian continuamente. No obstante, se observa una tendencia constante hacia una resistencia más amplia.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 15983908]

Otitis media y sinusitis aguda

(cuadro 119-4) Las recomendaciones terapéuticas actuales para la otitis media y la sinusitis aguda (enfermedades con una patogenia y un origen microbiano similares) se basan en los siguientes aspectos: 1) la otitis media aguda constituye la infección más común para la que se prescriben antibióticos en Estados Unidos. 2) Como se mencionó anteriormente, *S. pneumoniae* representa la causa más probable; en conjunto, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*, cuyas cepas producen

betalactamasas, suponen una causa casi tan frecuente como los neumococos. 3) Si no se efectúa una timpanocentesis diagnóstica, el diagnóstico etiológico se basa casi siempre en suposiciones. 4) Dada la necesidad de penetrar en un espacio cerrado, es preciso lograr una concentración sérica alta de un antibiótico eficaz con el fin de tratar la otitis provocada por neumococos de resistencia intermedia o completa. 5) Las complicaciones graves sin un tratamiento específico son más probables con *S. pneumoniae* que con *Haemophilus.* 6) Los antimicrobianos que son eficaces contra neumococo y resisten a las betalactamasas tienden a ser muy caros, comparados con la amoxicilina.

Cuadro 119-4. Esquemas para el tratamiento de la otitis media o sinusitis neumocócica en adultos[a]

Pauta posológica	Medicamento, dosis	Duración	Comentarios
Primera línea	Amoxicilina, 1 g cada 8 h	Otitis: 3-5 días después de la respuesta clínica, sin pasar de 7 días en total; sinusitis: 7-10 días después de la respuesta clínica, sin pasar de dos semanas en total	Cuando esta pauta fracasa, intente la pauta de segunda línea
Segunda línea	Amoxicilina, 1 g cada 8 h + ácido clavulánico[b]	Igual que la anterior	Cuando esta pauta fracasa, intente la pauta de tercera línea
Tercera línea	Ceftriaxona, 1 g cada 6 h	3-5 días para otitis; durante más tiempo para sinusitis	Cuando esta pauta fracasa, considere la posibilidad de complicaciones; consulte a un otorrinolaringólogo y/o un infectólogo

[a] El tratamiento de la otitis media y la sinusitis es empírico, puesto que rara vez se aspira la zona enferma para establecer un diagnóstico causal, con excepción de los protocolos de investigación.

[b] Administre la mitad como amoxicilina y la otra mitad en forma de amoxicilina con ácido clavulánico.

A partir de estas consideraciones, el Otitis Media Working Group de los Centers for Disease Control and Prevention de Estados Unidos (CDC) recomendó que el tratamiento inicial se basara en dosis altas de amoxicilina; es decir, de 80 a 90 mg/kg/día, dividida en dos o tres dosis para lactantes y preescolares, o de 1 g cada 8 h para adultos. Cuando este esquema fracasa la causa puede ser un neumococo altamente resistente a la pencilina, o bien, una bacteria productora de betalactamasa; en estos casos se administra la misma dosis de amoxicilina, pero la mitad en forma de amoxicilina-ácido clavulánico. Si este método falla, lo más probable es que tres dosis de ceftriaxona durante tres días consecutivos sean curativas. En los adultos puede probarse igualmente con alguna

quinolona o cetólido. Debe vigilarse al paciente en busca de alguna respuesta. A pesar de identificar (por medio de análisis molecular) DNA de neumococo en el líquido del oído medio, la otitis serosa crónica ("oído pegado") probablemente no sea causada por una infección activa y no necesite tratamiento con antimicrobianos. El tratamiento de la otitis se debe extender por cinco a siete días, y el de la sinusitis hasta 10 a 14 días.

Neumonía

(cuadro 119-5) Esta sección se ocupará principalmente del tratamiento de la neumonía causada por *S. pneumoniae*. El tratamiento empírico de la neumonía contraída en la comunidad se estudia en detalle en el capítulo 239. No obstante, se incluyen aquí algunos comentarios generales sobre el tratamiento empírico. Si no se obtiene una buena muestra de esputo para someterla a tinción de Gram y examinarla bajo el microscopio, no se conocerá el microorganismo causal en el momento en que deba emprenderse el tratamiento, y tampoco es probable que se conozca más tarde. En estos casos, el tratamiento empírico debe ser eficaz contra *S. pneumoniae*, que sigue siendo el agente causal más probable de la neumonía extrahospitalaria, a menos que los datos epidemiológicos, clínicos y radiográficos sugieran otra causa. Antiguamente, cuando el neumococo era sensible a casi todos los antimicrobianos, no importaba el fármaco que se eligiera, pero las cosas han cambiado ahora que el neumococo es resistente. Si se obtiene una muestra de esputo adecuada y sólo se detecta en ella *S. pneumoniae*, el tratamiento se centrará en este microorganismo, aunque se puede añadir otro fármaco para los patógenos que no se observen con el microscopio, por ejemplo, contra el virus de la gripe de los pacientes hospitalizados durante un brote de esta enfermedad. Aun cuando se sospeche cuál es el neumococo causante de la enfermedad, es preciso aplicar cierto grado de empirismo ya que no se conocerá la sensibilidad de la cepa a los antibióticos hasta que transcurran uno o dos días.

Cuadro 119-5. Pautas posológicas para el tratamiento de la neumonía neumocócica en adultos[a]

Vía de administración, fármaco	Dosis, posología[b]
Tratamiento ORAL	
Amoxicilina	1 g cada 8 h
Quinolona, por ejemplo, gatifloxacina	400 mg diarios
Tratamiento PARENTERAL	
Penicilina[c]	3-4 mU cada 4 h
Ampicilina[d]	1-2 g cada 6 h
Ceftriaxona	1 g cada 12-24 h
Cefotaxima	1-2 g cada 6-8 h

Quinolona, por ejemplo, gatifloxacina	400 mg diarios
Imipenem	500 mg cada 6 h
Vancomicina[e]	500 mg cada 6 h

[a] Estas pautas posológicas se recomiendan cuando se establece el diagnóstico preliminar al examinar una muestra de esputo sometida a tinción de Gram o sustituyendo a un tratamiento empírico de amplio espectro después de comprobar el diagnóstico de neumonía neumocócica por medio de un cultivo. Cuando no es posible obtener una muestra adecuada de esputo, la posibilidad de otros microorganismos probables obligará a seleccionar otros esquemas más amplios.

[b] El tratamiento se prolonga durante cinco días después de que ceden los síntomas, sin pasar de siete a 10 días en total. Se puede cambiar de tratamiento parenteral a la vía oral, en cuanto el paciente tolere esta vía.

[c] Esta pauta posológica se menciona por razones más históricas que prácticas. Su espectro es pequeño, aunque perfectamente aceptable si la muestra de esputo sometida a tinción de Gram presenta sólo neumococos. No obstante, la necesidad de administrar el medicamento frecuentemente, por su vida media tan corta, hace que resulte impráctico.

[d] Por lo general se administra en forma de ampicilina-sulbactam.

[e] No se ha comprobado que sea eficaz en la experiencia clínica extensa que abarca los otros esquemas.

El tratamiento ambulatorio en los pacientes con riesgo reducido (según la calificación PORT derivada de los criterios del Pneumonia Outcomes Research Team; cap. 239) cobra cada vez más importancia. Al parecer, este método es seguro. Sin embargo, cuando el médico duda sobre la gravedad de la enfermedad, sobre las circunstancias sociales que rodean al paciente o sobre la probabilidad de que éste acepte el esquema prescrito, lo mejor será hospitalizarlo, por lo menos brevemente. En lo que se refiere a la neumonía neumocócica, ya se han comprobado las previsiones basadas en la calificación del Pneumonia Outcomes Research Team.

Tratamiento ambulatorio

La amoxicilina (1 g cada 8 h) constituye un tratamiento eficaz en cualquier caso de neumonía neumocócica, con excepción de los producidos por las cepas clínicas más resistentes a la penicilina. Ni la cefuroxima ni la cefpodoxima ofrecen ventajas sobre la amoxicilina, ya que tienen menos posibilidades, incluso en dosis altas, de ser activos contra las cepas altamente resistentes. Por lo contrario, algunas de las fluoroquinolonas más modernas, o un cetólido en las dosis aceptada para la neumonía, suelen ser eficaces. La clindamicina resulta eficaz en 90% de los casos y la doxiciclina, azitromicina o claritromicina en 75% de los casos; estos niveles de resistencia ponen en tela de juicio su aplicación, a menos que se sepa que el microorganismo es sensible. Puesto que 33% de las cepas clínicas en la actualidad son resistentes a trimetoprim-sulfametoxazol, esta combinación ya no se puede recomendar. Ninguno de estos tratamientos brinda el tipo de cobertura que se obtenía en la antigüedad, de manera que es importante explicar al paciente que debe permanecer en contacto con su médico, ante todo si se deteriora.

Tratamiento hospitalario

La neumonía causada por las cepas neumocócicas sensibles o con resistencia intermedia a la penicilina se trata fácilmente con antibióticos betalactámicos. Las dosis que se indican a continuación son aceptables frente a las cepas de resistencia intermedia y contra muchas o casi todas las cepas sensibles, aunque resultan demasiado potentes para las cepas sensibles. No obstante, no se recomienda administrar dosis bajas al principio, ya que la sensibilidad del microorganismo no se conoce hasta transcurridas 48 a 72 h de tratamiento. Los pacientes que precisen hospitalización deben recibir tratamiento de inmediato. La mayoría de los médicos prefiere los antibióticos por vía parenteral, aunque si el paciente no tiene vómito o está hipotenso es aceptable la administración oral de los fármacos con una buena absorción. Los esquemas recomendados consisten en ceftriaxona (1 g cada 12 a 24 h) o cefotaxima (1 a 2 g cada 6 a 8 h); pueden utilizarse dosis menores, con excepción de los casos en los que la causa es una cepa altamente resistente. La ampicilina (1 a 2 g cada 6 h) también se utiliza ampliamente, casi siempre en forma de ampicilina-sulbactam. Las quinolonas son eficaces contra las cepas neumocócicas, salvo un pequeño porcentaje, y se pueden administrar por vía parenteral u oral. La clindamicina muestra eficacia contra casi 90% de las cepas clínicas. Según datos obtenidos *in vitro*, la vancomicina (500 mg cada 6 h) suele ser eficaz contra el neumococo y se debe utilizar al mismo tiempo que una cefalosporina de tercera generación (al igual que una quinolona) como tratamiento inicial en el paciente con probabilidades de padecer una infección con una cepa altamente resistente a los antimicrobianos o que ha padecido una reacción alérgica grave a las penicilinas y cefalosporinas. Como ya se mencionó, siempre han existido fallas terapéuticas independientes de la sensibilidad antimicrobiana del microoganismo; no obstante, la ausencia de respuesta debe sugerir la posibilidad de resistencia para administrar otro medicamento hasta que se haya demostrado la sensibilidad del microorganismo. Por supuesto, también deberán buscarse datos de una infección contenida en celdillas (como un empiema) y de otras causas de la fiebre, para tratarlas en forma correspondiente.

Duración del tratamiento

Aún no se ha determinado la duración óptima del tratamiento de la neumonía neumocócica. Las cepas sensibles a la penicilina desaparecen del esputo varias horas después de administrar la primera dosis de penicilina; si todas las demás cepas son sensibles, una sola dosis de penicilina procaína (que permite mantener un nivel antimicrobiano eficaz durante 24 h) cura la neumonía neumocócica de adultos jóvenes por lo demás sanos. Casi todos los médicos de cierta edad tratan esta enfermedad durante cinco a siete días. Cuando no se comunica fracaso terapéutico, los médicos más jóvenes suelen tratar la infección durante 10 a 14 días. El tratamiento prolongado supone un arma de doble filo, especialmente para los pacientes debilitados, debido a que el riesgo de complicaciones aumenta con cada día de tratamiento antibiótico, ante todo entre los enfermos hospitalizados. El método terapéutico óptimo consiste en unos días de seguimiento y de tratamiento por vía parenteral seguidos de la administración de un antibiótico por vía oral; el ciclo terapéutico no deberá durar más de cinco días cuando remita la fiebre.

Meningitis

(cuadro 119-6) El tratamiento inicial de la meningitis neumocócica debe consistir en ceftriaxona (1 a 2 g cada 12 h), combinada con vancomicina (500 mg cada 6 h o 1 g cada 12 h). En la actualidad, los estudios con animales indican que es útil añadir rifampicina, pero los estudios *in vitro* sugieren que existe antagonismo entre este fármaco y la ceftriaxona o la vancomicina. El autor no recomienda añadir rifampicina. Al principio se administran dos mecamentos, ya que la cefalosporina suele ser eficaz contra la mayor parte de las cepas clínicas y atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica, mientras que el potencial de la vancomicina para cruzar esta barrera es impredecible a pesar de que casi todas las cepas clínicas son sensibles a este fármaco. Cuando se demuestra que la cepa aislada es sensible o posee resistencia intermedia, el tratamiento con ceftriaxona se prolonga y se suspende la vancomicina. Si el microorganismo es resistente está indicado continuar con dos fármacos. Se puede utilizar cefotaxima (2 g cada 6 h), en lugar de ceftriaxona. En los pacientes con una reacción peligrosa a los antimicrobianos betalactámicos se administra imipenem (500 mg cada 6 h). Como ya se señaló, el autor del presente capítulo no recomienda añadir rifampicina. El tratamiento de la meningitis neumocócica se extiende hasta 10 días. Existe un estudio reciente en el que se demuestran claramente los beneficios de añadir glucocorticoides, dada la participación tan importante de la inflamación en la meningitis; sin embargo, los resultados han sido contradictorios desde el inicio (cap. 360). La meningitis debe tratarse en una unidad de cuidados intensivos, con la colaboración de los especialistas correspondientes, casi siempre un neurólogo y un infectólogo.

Cuadro 119-6. Tratamiento de la meningitis neumocócica

Circunstancia	Conducta indicada[a]
Diagnóstico de meningitis neumocócica; se desconoce la sensibilidad a los antimicrobianos	Administrar ceftriaxona, 1 a 2 g cada 12 h, combinada con vancomicina, 500 mg cada 6 h, hasta conocer la sensibilidad del microorganismo a los antimicrobianos
Existen resultados de sensibilidad	Prolongar el tratamiento con ceftriaxona sola, a condición de que el microorganismo sea por lo menos medianamente sensible; continuar ceftriaxona con vancomicina si el microorganismo es resistente
Alergia peligrosa a la penicilina	Administrar imipenem, 500 mg cada 6 h, en lugar de un antibiótico betalactámico

[a] El tratamiento debe administrarse durante cinco a siete días una vez que desaparezcan los síntomas o durante un total de 10 días.

Endocarditis

La endocarditis neumocócica destruye rápidamente las válvulas cardíacas. Por tanto, mientras se obtienen los resultados de los estudios de sensibilidad, el tratamiento se inicia con ceftriaxona o

cefotaxima; conforme aumente la prevalencia de cepas altamente resistentes, será prudente añadir vancomicina hasta obtener los resultados de las pruebas de sensibilidad. No existe ninguna prueba que demuestre los efectos beneficiosos de añadir otro antibiótico al régimen; los aminoglucósidos actúan de forma sinérgica, mientras que la rifampicina o las quinolonas son antagonistas de los betalactámicos. Los casos de endocarditis se tratarán en colaboración con un especialista en enfermedades infecciosas como un cardiólogo y un cirujano cardiovascular.

Otras modalidades terapéuticas

Se conocen diversos fármacos que bloquean la acción del TNF-α, la IL-1 o el factor activador de paquetas: no sólo no han aportado ningún beneficio, sino que además pueden resultar nocivos para la septicemia por neumococos. Se han obtenido resultados similares con los glucocorticoides excepto en casos de meningitis.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Prevención

Las vacunas antineumocócicas contienen 25 µg del polisacárido capsular extraído de los 23 serotipos más frecuentes de *S. pneumoniae*; la vacuna estimula la síntesis de anticuerpos contra casi todos los serotipos en la mayor parte de los casos. En los adultos menores de 55 años, la tasa de protección alcanza a por lo menos 85%, incluso cinco años o más después de la aplicación de la vacuna (cuadro 119-7). El nivel y la duración de la protección disminuyen con la edad, debido tal vez a la menor avidez del anticuerpo por el polisacárido capsular. Por tal motivo, las personas mayores de 80 años presentan una protección de 50% que dura hasta tres años y desaparece casi totalmente con posterioridad. En los subgrupos de la población de alto riesgo (p. ej., personas mayores debilitadas o con enfermedad pulmonar crónica grave) no se ha demostrado de forma concluyente la eficacia de la vacuna. Las personas que más necesitan la vacuna por presentar una respuesta desfavorable a la IgG probablemente no respondan con un incremento notable del título de anticuerpos. No obstante, la tasa de respuestas desfavorables no debe disuadir al médico de vacunar a los pacientes que corren un riesgo alto de infección neumocócica.

Cuadro 119-7. Eficacia protectora de la vacuna polivalente a base de polisacáridos neumocócicos[a]

		Años desde la última vacuna		
Edad, en años	**Número de pares de individuos**	**Menos de tres**	**Tres a cinco**	**Más de cinco**
<55	125	93	89	85
55-64	149	88	82	75
65-74	213	80	71	58
75-84	188	67	53	32
≥85	133	46	22	−13

[a] Resultados de un estudio con casos y testigos que reunió todos los casos de neumococosis invasora registrados en Connecticut durante siete años (1984 a 1990). Los individuos vacunados se compararon con los testigos y el índice de neumococosis invasora se comparó con la edad y el tiempo transcurrido desde la última vacuna. Los resultados, que demuestran eficacia protectora, indican que, en los primeros cinco años que siguieron a la vacuna, el índice de protección desciende con la edad, es decir, de casi 90% en individuos menores de 65 años de edad a menos de 50% en las personas de 85 años o mayores. La protección también desciende al aumentar el tiempo transcurrido entre la vacuna y la infección y este descenso es más pronunciado en los ancianos.

Fuente: *Datos adaptados de Ed Shapiro et al: N Engl J Med 325:1453, 1991; con autorización.*

El Comité Consultivo sobre Prácticas de Vacunación del CDC ha ampliado sus criterios relativos a las vacunas neumocócicas y recomienda su aplicación a todas las personas mayores de dos años que presenten un riesgo notablemente alto de sufrir infección neumocócica o una complicación grave. Quizá los más importantes son los individuos con asplenia anatómica o funcional, por su riesgo de padecer una infección muy grave. Otras personas que caen dentro de estas recomendaciones son: 1) los mayores de 65 años de edad; 2) aquéllos con una fuga de líquido cefaloraquídeo, diabetes mellitus, alcoholismo, cirrosis, insuficiencia renal crónica, neumopatía crónica o cardiopatía avanzada; 3) las personas con alguna enfermedad que origina inmunodepresión, elevando el riesgo de padecer una infección neumocócica, como mieloma múltiple, linfoma, enfermedad de Hodgkin, infección por VIH, trasplante de órganos o uso prolongado de glucocorticoides; 4) los que tienen un mayor riesgo genético como son los indígenas estadounidenses (incluido el estado de Alaska), o 5) quienes viven en ambientes que favorecen los brotes epidémicos, como los asilos de ancianos.

Las recomendaciones para la revacunación son variables. Se recomienda revacunar una sola vez en el caso de personas mayores de 65 años de edad cuando han transcurrido más de cinco años desde la aplicación de la primera vacuna. La concentración de anticuerpos desciende y no existe respuesta anamnésica, de manera que lo más razonable es revacunar a intervalos de cinco años, en particular en los individuos mayores de 65 años, quienes casi nunca muestran reacciones adversas a la vacuna y en los pacientes esplenectomizados, que son los que la necesitan más.

La vacuna a base de polisacárido neumocócico carece de utilidad en los niños menores de dos años de edad, cuyo sistema inmnunitario no responde bien a los antígenos de polisacárido. La conjugación del polisacárido en una proteína altera la forma en que se presenta el antígeno a las células de la respuesta inmunitaria, con lo que se obtiene un inmunógeno eficaz. Existe una vacuna a base de un polisacárido neumocócico conjugado a una proteína heptavalente que se aprobó en el año 2000 y que protege a los lactantes y niños pequeños contra la otitis media, neumonía, bacteriemia y meningitis por neumococo; su eficacia respecto a los serotipos contenidos en la vacuna, que causa cerca de 66% de las infecciones neumocócicas en los niños pequeños, es de 67% para otitis y 97% para bacteriemia y meningitis. También reduce el índice de portadores nasofaríngeos de los serotipos de la vacuna. Gracias a su "efecto ocupativo" (es decir, el efecto que tiene en los miembros no vacunados de la población), el uso extendido de esta vacuna ha reducido la frecuencia global de infecciones neumocócicas invasoras en la población. Se está estudiando una

vacuna a base de un conjugado proteínico que contiene antígeno de los 11 serotipos más comunes. Quizá la utilidad final de estos productos sea limitada, ya que permiten que los serotipos contenidos en la vacuna sean reemplazados por otros. Las vacunas que contienen proteínas expresadas en la superficie del neumococo, como la proteína de superficie neumocócica (PspA) y la adhesina de superficie A (*pneumococcal surface adhesin A*, PsaA) se encuentran en las primeras fases de investigación. Al parecer las vacunas conjugadas no ofrecen mayores ventajas que la vacuna de polisacárido en los adultos sanos o enfermos, si bien la subpoblación de individuos que, por razones genéticas, no responde a la vacuna de polisacárido neumocócico podría responder a la vacuna conjugada.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16598044]

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16598050]

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16609088]

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16517274]

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16249418]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Bartlett JG et al: Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 31:347, 2000 [PMID: 10987697]

Dowell SF et al: Otitis media—management and surveillance in the era of pneumococcal resistance: A report from the Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. Pediatr Infect Dis J 18:1, 1999 [PMID: 9951971]

Fedson DS, Musher DM: Pneumococcal vaccine, in *Vaccines,* 4th ed, SA Plotkin, EA Mortimer Jr (eds). Philadelphia, Saunders, 2003

Hausdorff WP et al: The contribution of specific pneumococcal serogroups to different disease manifestations: Implications for conjugate vaccine formulation and use, part II. Clin Infect Dis 30:122, 2000 [PMID: 10619741]

Heffron R: *Pneumonia: With Special Reference to Pneumococcus Lobar Pneumonia*. A Commonwealth Fund Book, © 1939. Reprinted by Harvard University Press, Cambridge, MA, 1979

Musher DM*Streptococcus pneumoniae,* in *Principles and Practice of Infectious Diseases,* 6th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 2004 (in press)

Musher DM et al: A fresh look at the definition of susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to beta-lactam antibiotics. Arch Intern Med 161:2538, 2001 [PMID: 11718584]

Musher DM et al: Bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia: A prospective study. Medicine 79:210, 2000 [PMID: 10941350]

Paton JC et al: Molecular analysis of putative pneumococcal virulence proteins. Microb Drug Resist 3:1, 1997 [PMID: 9109091]

Rahav G et al: Invasive pneumococcal infections: A comparison between adults and children. Medicine 76:295, 1997 [PMID: 9279335]

Scheld WM et al: Pathophysiology of bacterial meningitis: Mechanism(s) of neuronal injury. J Infect Dis 186(Suppl 2):S225, 2002

Shapiro ED et al: The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. N Engl J Med 325:1453, 1991 [PMID: 1944423]

Thornsberry C et al: Regional trends in antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the United States: Results from the TRUST Surveillance Program, 1999–2000. Clin Infect Dis 34(Suppl 1):S4, 2002

Tuomanen EI et al: Pathogenesis of pneumococcal infection. N Engl J Med 332:1280, 1995 [PMID: 7708073]

Watanakunakorn C et al: Adult bacteremic pneumococcal pneumonia in a community teaching hospital, 1992–1996. A detailed analysis of 108 cases. Arch Intern Med 157:1965, 1997 [PMID: 9308508]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Infecciones estafilocócicas: introducción

Staphylococcus aureus, la más virulenta de las muy diversas especies de estafilococos, ha demostrado su versatilidad al seguir siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad a pesar de contarse con innumerables antibióticos antiestafilocócicos eficaces para combatirlo. *S. aureus* es un patógeno pluripotente que origina enfermedad por mecanismos tanto mediados como no mediados por toxinas. Este microorganismo origina infecciones nosocomiales y de origen comunitario que varían desde procesos relativamente menores de la piel y partes blandas hasta trastornos generalizados que pueden ser mortales.

Los "otros" estafilococos, llamados globalmente *coagulasanegativos* (*coagulase-negative staphylococci*, CoNS), son mucho menos virulentos que *S. aureus*, aunque siguen siendo patógenos importantes en determinadas situaciones clínicas, incluidas (aunque no exclusivamente) las infecciones vinculadas a dispositivos protésicos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

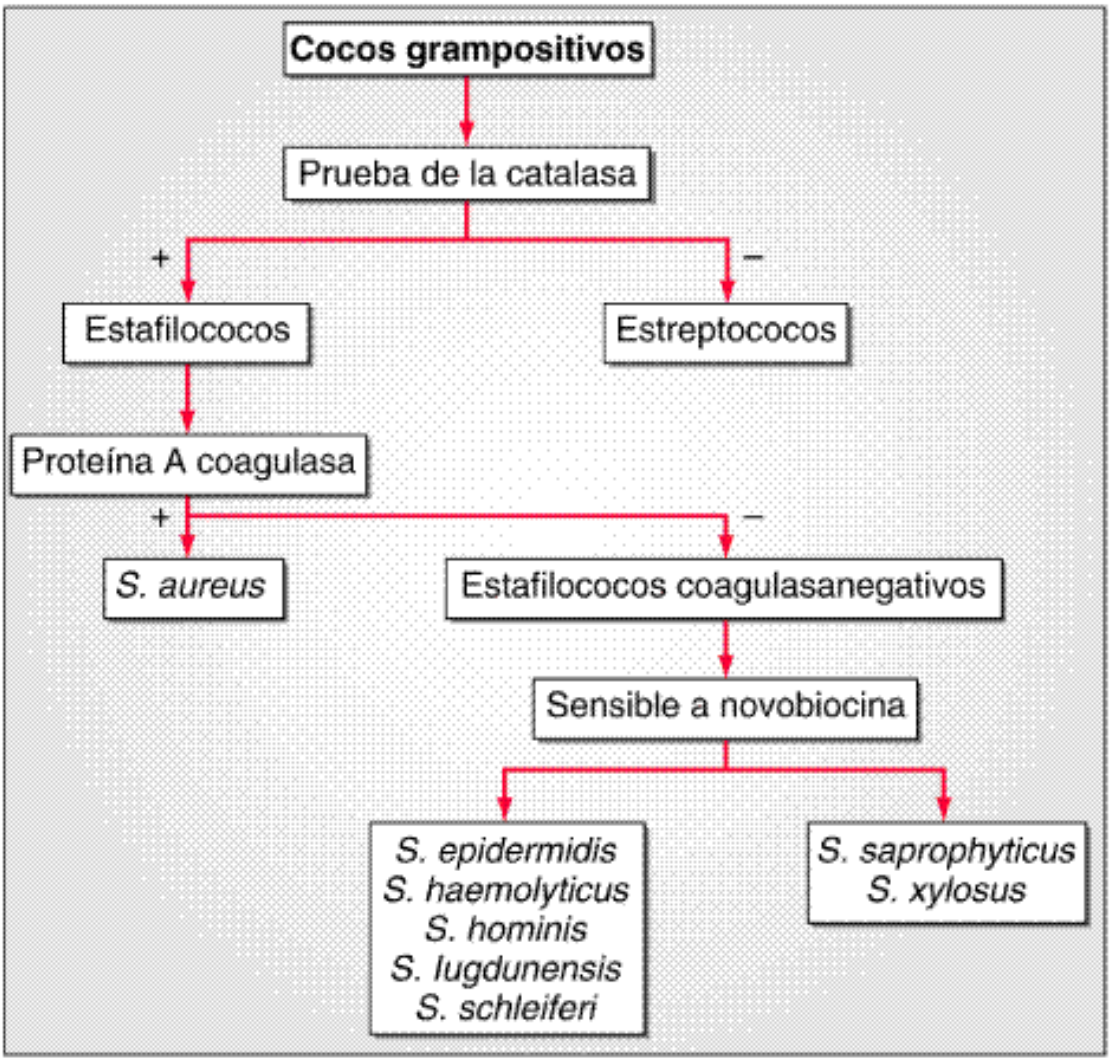
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aspectos microbiológicos y taxonómicos

Las 33 especies de estafilococos (con otras especies más en fase de revisión) son patógenos pertenecientes a la familia Micrococcaceae. En la figura 120-1 se incluye una estrategia sencilla para identificar las especies de mayor importancia clínica. Existen sistemas diagnósticos automatizados y también estuches para la tipificación bioquímica de todas las especies. Un método que ha demostrado ser fiable para diferenciar una especie de otra es el análisis del RNA ribosómico de 16S. Con pocas excepciones, *S. aureus* se distingue de las demás especies de estafilococos por su producción de coagulasa, una enzima superficial que transforma el fibrinógeno en fibrina. La mayor parte de los demás estafilococos de importancia clínica son coagulasanegativos. *S. aureus* también fermenta el manitol, posee proteína A y produce DNasa. En las placas de agar-sangre, *S. aureus* tiende a formar colonias betahemolíticas doradas; por lo contrario, los CoNS producen colonias no hemolíticas de color blanco.

FIGURA 120-1.



Identificación de los estafilococos por medio de estudios bioquímicos: algoritmo de pruebas usadas para diferenciar los estafilococos de mayor importancia clínica. Se necesitan pruebas adicionales para identificar a todas las especies diferentes.

Los estafilococos son cocos grampositivos que se agrupan en forma de racimos de uvas al ser teñidos por el colorante de Gram (fig. 120-2). Poseen catalasa (catalasa-positivos) (a diferencia de las especies de estreptococos) y son inmóviles, aerobios y anaerobios facultativos. Estos microorganismos resistentes pueden vivir mucho tiempo en superficies del entorno y en condiciones diversas.

FIGURA 120-2.



Tinción de Gram para identificar *S. aureus* en una muestra de esputo con polimorfonucleares. (Con autorización de *Lowy, 1998; y de The New England Journal of Medicine. Copyright 1998 Massachusetts Medical Society. Reservados todos los derechos.*)

Un factor que suele ser importante para distinguir los contaminantes de los patógenos genuinos consiste en establecer si los múltiples microorganismos aislados en un paciente dado son iguales o diferentes (ante todo con los CoNS). Establecer si los diversos aislamientos provenientes de distintos enfermos son iguales o diferentes es importante para averiguar si cierto brote nosocomial tuvo un punto de origen común (p. ej., un instrumento médico contaminado). Se han utilizado pruebas bioquímicas, a menudo practicadas junto con pruebas de sensibilidad a antimicrobianos (antibioticogramas), para distinguir de una manera relativamente sencilla las diferentes especies o cepas de estafilococos. Con esta finalidad se han utilizado también técnicas de tipificación molecular de mayor capacidad de discriminación, como la electroforesis en gel de campo pulsado.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Infecciones por *S. aureus*

Aspectos epidemiológicos

S. aureus forma parte de la flora normal del ser humano. El sitio más frecuente de colonización es la zona anterior de las vías nasales, aunque también puede colonizar la piel (en particular si está lesionada), la vagina, las axilas, el perineo y la bucofaringe. Se sabe que 25 a 50% de los sujetos sanos pueden estar colonizados por *S. aureus* de manera persistente o transitoria. La frecuencia de colonización es mayor entre los diabéticos insulinodependientes, los sujetos infectados por el VIH, los usuarios de drogas inyectables, los pacientes sometidos a hemodiálisis y los individuos con lesiones cutáneas. Los sitios de colonización actúan como reservorios de cepas para futuras infecciones por *S. aureus* y las personas colonizadas están expuestas a un mayor riesgo de nuevas infecciones (por la especie colonizadora) que las no colonizadas.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16520472]

En general, *S. aureus* es una causa importante de infecciones nosocomiales. Es la causa más frecuente de infección en las incisiones quirúrgicas y ocupa el segundo lugar, después de los CoNS, como causa de bacteriemia primaria. Los aislados nosocomiales son cada vez más resistentes a múltiples fármacos. A nivel comunitario, *S. aureus* sigue siendo una causa importante de infecciones cutáneas y de partes blandas, de infecciones respiratorias y (en las personas que consumen drogas inyectables) de endocarditis infecciosa. El número de infecciones de tipo comunitario por estafilococos se ha incrementado al aumentar los pacientes sometidos a infusiones terapéuticas domiciliarias.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16087824]

Varios informes han descrito infecciones comunitarias (en medios tanto rurales como urbanos) causadas por *S. aureus* resistente a meticilina (*methicillin-resistant* S. aureus, MRSA) en sujetos sin exposición previa de tipo médico. A diferencia de las cepas de MRSA de origen nosocomial, estos microorganismos aislados en la comunidad han seguido siendo sensibles a muchos antibióticos no betalactámicos. Un aspecto preocupante ha sido la aparente capacidad que poseen las cepas comunitarias de MRSA para causar cuadros graves en personas inmunocompetentes; tal facultad quizá dependa de la presencia de diferentes genes toxígenos en estas especies, y también del empleo de agentes betalactámicos como tratamiento empírico de los pacientes infectados por ellas.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16520479]

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16520471]

Casi todas las personas que terminan por padecer infecciones por *S. aureus* lo hacen a partir de sus propias cepas colonizadoras. Sin embargo, *S. aureus* también puede adquirirse de otras personas o por exposición ambiental. Por lo general, la transmisión se origina en una colonización transitoria de las manos del personal sanitario, que así transfieren estas cepas de un paciente a otro. También se ha señalado la propagación de estafilococos en aerosoles procedentes de las secreciones respiratorias o nasales de individuos intensamente colonizados.

Patogenia

Conceptos generales

S. aureus es un patógeno piógeno conocido por su capacidad de formar abscesos en los focos de infección tanto locales como metastásicos. Esta respuesta patológica clásica a *S. aureus* define el marco dentro del que evolucionará la infección. Las bacterias de este tipo desencadenan una reacción inflamatoria que se caracteriza al principio por una respuesta intensa de leucocitos polimorfonucleares (PMN) y una infiltración ulterior de macrófagos y fibroblastos. Si la respuesta celular del hospedador (incluido el depósito de fibrina y colágena) no frena la infección, ésta se propaga a los tejidos vecinos o al torrente circulatorio.

En la enfermedad por estafilococos mediada por toxinas no siempre surge una infección clínica. Por ejemplo, si, después de secretada, la toxina pasa a formar parte de algún alimento, puede surgir una intoxicación alimentaria por estafilococos en ausencia de bacterias viables. En el síndrome de choque tóxico (*toxic shock syndrome*, TSS) por estafilococos bastan condiciones que permitan la síntesis de la toxina en los sitios de colonización (p. ej., la presencia de un tampón superabsorbente) para que surja la enfermedad clínica.

El genoma de S. aureus

Se conoce la secuencia de todo el genoma de varias cepas de *S. aureus.* Entre los datos más interesantes están los siguientes: 1) se advierte un alto grado de semejanza en cuanto a secuencias de nucleótidos entre las distintas cepas. 2) Se adquiere una cantidad bastante grande de información genética por transferencia horizontal a partir de otras especies bacterianas. 3) *S. aureus* contiene diversos islotes de "patogenicidad" o "genómicos" característicos; se trata de elementos genéticos móviles que contienen cúmulos de genes de enterotoxinas y exotoxinas o determinantes de resistencia antimicrobiana. 4) Entre los genes que están dentro de los islotes en cuestión figuran los que portan *mecA*, el gen encargado de la resistencia a la meticilina; los islotes que contienen esta resistencia reciben el nombre de *cromosomas en* casete *estafilocócicos* (*staphylococcal cassette chromosomes*, SCC*mec*) y su tamaño varía de 20 a 60 kb. Hasta la fecha se han identificado cuatro casetes de este tipo. El SCC*mec* de tipo 4 se ha vinculado con las cepas de MRSA de origen comunitario que han ocasionado muchos brotes.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16517273]

Regulación de la expresión génica de la virulencia

En las enfermedades mediadas y no mediadas por toxinas de *S. aureus*, la expresión de los determinantes de virulencia propios de la infección depende de un conjunto de genes reguladores [como el regulador génico accesorio (*agr*) y el regulador estafilocócico (*sar*)] que controlan en forma coordinada la expresión de los genes de virulencia. El gen regulador *agr* forma parte de una vía de transducción de señales por detección de quórum que capta y reacciona al número de bacterias. Las proteínas de superficie del estafilococo se sintetizan durante la fase de crecimiento exponencial de la bacteria *in vitro*. En cambio, durante la fase de proliferación posexponencial se liberan las proteínas secretadas, como la toxina alfa, las enterotoxinas y enzimas de diverso tipo.

Se ha planteado la hipótesis de que dichos genes reguladores tendrían una función similar *in vivo*. Para que la invasión tenga éxito, se necesita la expresión secuencial de los elementos bacterianos mencionados. Se necesita la presencia de adhesinas bacterianas para iniciar la colonización de las superficies hísticas del hospedador. La posterior liberación de varias enzimas le permite a la colonia obtener elementos nutricionales y a las bacterias propagarse a los tejidos vecinos. En estudios con cepas mutantes que tenían inactivados estos genes reguladores se advirtió una menor virulencia en algunos modelos animales de infección por *S. aureus*.

Patogenia de la infección invasora por *S. aureus*

Los estafilococos son microorganismos oportunistas; para que invadan al hospedador y causen infección, se necesitan algunos de los factores siguientes o todos ellos: inoculación y colonización local de las superficies hísticas, invasión, evasión de la respuesta del hospedador y propagación metastásica. El comienzo de la infección por estafilococos obliga a que haya algún punto de transgresión o penetración de las barreras cutáneas o mucosas. Las cepas o subespecies colonizantes transferidas de una persona a otra se inoculan en la piel lesionada, las heridas o la corriente sanguínea. Salvo las circunstancias mencionadas, por lo común los estafilococos persisten como comensales innocuos.

En las infecciones por *S. aureus* surgen con frecuencia relativa recidivas, al parecer por la capacidad que tienen estos patógenos para sobrevivir, para persistir en estado inactivo en diversos tejidos y para después originar infecciones por recrudescencia, cuando surgen situaciones idóneas para tal fin.

Colonización de las vías nasales

La porción anterior de las vías nasales constituye el sitio principal de colonización por estafilococos en el ser humano. Sorprendentemente, es poco lo que se sabe de los aspectos biológicos de este fenómeno de colonización. Al parecer comprende la adherencia de *S. aureus* a la mucina nasal y las células del epitelio queratinizado que están en la porción anterior de las vías nasales. Otros factores que pueden contribuir a la colonización son la influencia de otros miembros de la flora residente en

las fosas nasales y el número de bacterias, los daños de la mucosa nasal (p. ej, después de la inhalación de drogas), las propiedades antimicrobianas de las secreciones nasales y los factores genéticos del hospedador [p. ej., el tipo de antígeno leucocitario humano (*human leukocyte antigen*, HLA)].

Inoculación y colonización de las superficies hísticas

Los estafilococos pueden penetrar en los tejidos a raíz de excoriaciones leves, de la aplicación de medicamentos como la insulina o de la colocación de una vía intravenosa. Una vez dentro del foco hístico, las bacterias se replican y colonizan las superficies de los tejidos del hospedador. Intervienen de manera importante como mediadores de la adherencia a dichos focos los miembros de una familia de proteínas de superficie de *S. aureus* con semejanza estructural, denominados MSCRAMM (componentes microbianos superficiales reconocedores de moléculas adherentes de la matriz [*microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules*]). Los MSCRAMM, como la proteína de unión de la fibronectina, el factor de agrupamiento y la proteína de unión de la colágena, permiten a las bacterias colonizar diferentes superficies hísticas; las proteínas en cuestión contribuyen a la patogenia de infecciones invasoras como la endocarditis y la artritis, al facilitar la adherencia de *S. aureus* a las superficies en que están al descubierto la fibronectina, el fibrinógeno o la colágena.

Aunque clásicamente se conoce a los CoNS por su capacidad de elaborar biocapas y colonizar prótesis, *S. aureus* también posee los genes encargados de la formación de biocapas, el locus de adherencia intercelular (*ica*). La unión a tales dispositivos suele incluir la adherencia de los estafilococos a los constituyentes del suero que recubren la superficie de la prótesis. En consecuencia, suele aislarse *S. aureus* de las prótesis biomédicas infectadas.

Invasión

Después de la colonización, los estafilococos se replican en el foco inicial de la infección y elaboran enzimas, proteasas, hialuronidasas, termonucleasas y lipasas, que facilitan la supervivencia bacteriana y se propagan localmente por las superficies hísticas, aunque no se ha establecido con exactitud su participación precisa en las infecciones. Las lipasas también pueden facilitar la supervivencia en las zonas con abundantes lípidos, como los folículos pilosos, en que suelen comenzar las infecciones por *S. aureus*. La leucocidina Panton-Valentine, una toxina de *S. aureus,* tiene acción citolítica sobre los polimorfonucleares, los macrófagos y los monocitos. Desde el punto de vista epidemiológico, las cepas que elaboran dicha toxina se han vinculado con infecciones cutáneas como los furúnculos y el ántrax, y también con infecciones pulmonares graves en adolescentes.

Los cuadros generalizados pueden ser consecuencia de infecciones delimitadas o sistémicas. La pared del microorganismo, que consta de unidades alternas de ácido N-acetil murámico y N-acetil

glucosamina en combinación con un componente adicional de la pared, que es el ácido lipoteicoico, puede desencadenar una reacción inflamatoria, incluido un síndrome séptico. La reacción inflamatoria con signos indicativos de sepsis también puede ser desencadenada por la toxina estafilocócica alfa, que forma poros en diversas células eucariotas.

Evasión de los mecanismos de defensa del hospedador

Un factor de máxima importancia para la invasión es la evasión de los mecanismos de defensa del hospedador. Los estafilococos poseen una microcápsula de polisacáridos antifagocíticos. Casi todas las infecciones por *S. aureus* en seres humanos son producidas por los tipos capsulares 5 y 8. La cápsula de *S. aureus* parece desempeñar un papel importante en la inducción de abscesos. Los polisacáridos capsulares se caracterizan por un perfil de carga zwitteriónico (presencia de moléculas de carga negativa y positiva al mismo tiempo) que es de máxima importancia para la formación de abscesos. La proteína A, un MSCRAMM característico de *S. aureus,* actúa como receptor de Fc. Dicha proteína puede unirse a la porción Fc de las subclases 1, 2 y 4 de la inmunoglobulina G, impidiendo que los polimorfonucleares ejerciten su capacidad opsónica y de fagocitosis.

Otro mecanismo más para evadir la respuesta del hospedador por parte de *S. aureus* es su capacidad de supervivencia intracelular. Los fagocitos tanto profesionales como no profesionales son capaces de internalizar los estafilococos (ingerirlos y que queden en su interior). La internalización de estafilococos por las células endoteliales crea un santuario que protege a las bacterias contra las defensas del hospedador; también origina cambios celulares, como la expresión de receptores de integrinas y Fc y la liberación de citocinas. Los cambios celulares en cuestión pueden contribuir a las manifestaciones sistémicas de la enfermedad, incluidas la septicemia y las vasculitis.

El entorno intracelular facilita la expresión fenotípica de variantes de *S. aureus* formadoras de colonias pequeñas. Estos mutantes auxotróficos para menadiona y hemina suelen ser deficitarios en toxina alfa y pueden persistir dentro de las células endoteliales. En condiciones normales, las variantes formadoras de colonias pequeñas sobreviven después de la administración de aminoglucósidos y aparecen con mayor frecuencia en los focos persistentes de infección (p. ej., infecciones crónicas de los huesos) y en las secreciones de las vías respiratorias de los individuos con fibrosis quística. Estas variantes constituyen otro mecanismo de supervivencia estafilocócica a largo plazo capaz de aumentar la posibilidad de recidiva. Por último, *S. aureus* sobrevive dentro de los polimorfonucleares y puede utilizarlos para propagarse y sembrar otros tejidos.

Respuesta del hospedador a la infección por *S. aureus*

La respuesta primaria del hospedador a la infección por *S. aureus* es la proliferación de polimorfonucleares. Los PMN son atraídos a los focos de infección por componentes bacterianos como los péptidos formilados o los peptidoglucanos. También son atraídos por el factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) y las interleucinas (IL) 1 y 6, citocinas que son liberadas por

los macrófagos activados y las células endoteliales.

Aunque la mayoría de las personas tienen anticuerpos antiestafilocócicos, se desconoce si sus niveles son cualitativa o cuantitativamente suficientes para proteger de la infección. Los anticuerpos anticapsulares y anti-MSCRAMM facilitan la opsonización *in vitro* y se han mostrado capaces de proteger contra la infección en varios modelos animales.

Grupos con mayor riesgo de infección

Algunas enfermedades parecen conllevar múltiples factores de riesgo de infección por *S. aureus;* por ejemplo, en el caso de la diabetes, hay una mayor frecuencia de colonización por dicho microorganismo; hay posibilidad de usar insulina inyectable y también de que sea deficiente la función leucocitaria. Los sujetos con defectos cualitativos o cuantitativos de tipo congénito o adquirido en las funciones de los polimorfonucleares también están expuestos a un mayor peligro de mostrar infecciones por el microorganismo mencionado; comprenden los pacientes neutropénicos (p. ej., los que reciben quimioterapéuticos), los individuos con déficit de la capacidad de destrucción de estafilococos dentro de los leucocitos (p. ej., enfermedad granulomatosa crónica) y las personas con síndrome de Job o de Chédiak-Higashi. Otro grupo de sujetos con mayor riesgo lo constituyen quienes presentan anormalidades de la piel (como eccema) y los que utilizan dispositivos protésicos.

Patogenia de la enfermedad mediada por toxinas

S. aureus produce tres tipos de toxinas: citotoxinas (que expusimos en los párrafos anteriores), superantígenos, que son toxinas pirógenas, y toxinas exfoliativas. Los datos epidemiológicos y los obtenidos de animales sugieren que la presencia de anticuerpos antitoxinas protege de la enfermedad en el TSS, la intoxicación alimentaria por estafilococos y el síndrome de dermatitis exfoliativa causado por dicho microorganismo (*staphylococcal scalded-skin syndrome*, SSSS). El cuadro patológico surge después de la síntesis y la absorción de la toxina, y de que ésta inicie la respuesta del hospedador.

Enterotoxina y toxina 1 del síndrome de choque tóxico (toxic shock syndrome toxin 1, *TSST-1*)

Los superantígenos toxínicos de acción pirógena son una familia de proteínas de tamaño molecular pequeño estructuralmente semejantes que originan dos enfermedades: el síndrome de choque tóxico (TSS) y la intoxicación alimentaria. El primero es consecuencia de la facultad que tienen las enterotoxinas y la TSST-1 de actuar como mitógenos en los linfocitos T. En el proceso de presentación de antígenos normal, éstos se procesan al principio en el interior de la célula y, después, los péptidos son presentados en el surco del complejo de histocompatibilidad mayor (*major histocompatibility complex*, MHC) de clase II, lo que desencadena una respuesta medida en los linfocitos T. A diferencia de lo comentado, las enterotoxinas se unen directamente a la región invariable del MHC (por fuera del surco mencionado). Después, las enterotoxinas se unen a los

receptores del linfocito T a través de la cadena vβ, lo que da lugar a una drástica sobreexpansión de los clones de células T (hasta un 20% de la población total de células T).

A consecuencia de dicha expansión celular surge el equivalente de una "tormenta de citocinas", en la que se liberan mediadores de la inflamación como el interferón (IFN) gamma, las interleucinas 1 y 6, y los factores de necrosis tumoral alfa y beta (TNF-α y TNF-β). El resultado es un cuadro multisistémico en el que aparece toda una constelación de signos y síntomas, como mialgias, fiebre, erupciones e hipotensión. Estos datos son similares a los que aparecen en el choque endotoxínico; sin embargo, los mecanismos patógenos son diferentes. Se ha planteado la hipótesis de que uno de los factores que participan en el TSS sería la liberación de endotoxina desde las vías gastrointestinales, lo que podría intensificar por sinergismo los efectos de la toxina.

Otra región de la molécula de enterotoxina es la que ocasiona los síntomas de intoxicación alimentaria. Las enterotoxinas son termoestables y sobreviven en entornos que destruirían a las bacterias. El cuadro patológico aparece por la ingestión de la toxina preformada y, en consecuencia, el período de incubación es breve (1 a 6 h). La toxina estimula el nervio neumogástrico y el centro del vómito en el encéfalo. También parece estimular la actividad peristáltica del intestino.

Toxinas exfoliativas y síndrome exfoliativo estafilocócico

Las toxinas con acción exfoliativa son las que causan el síndrome exfoliativo estafilocócico. Las toxinas que ocasionan enfermedad en los seres humanos se han dividido en dos serotipos: ETA y ETB. Estas toxinas rompen los desmosomas que unen a las células vecinas. No se ha dilucidado el mecanismo por el que se produce tal rotura, pero los estudios sugieren que las toxinas poseen actividad de proteasa serínica, lo que (por mecanismos no dilucidados) desencadenaría la exfoliación. El resultado es la dehiscencia de la epidermis a nivel de la granulosa, fenómeno que desencadena la descamación superficial de la piel que es típica de la enfermedad.

Diagnóstico

Las infecciones por *S. aureus* pueden diagnosticarse fácilmente por medio de la tinción de Gram (fig. 120-2) y por el examen microscópico del contenido del absceso o del tejido infectado. El aspecto de los estafilococos es el de grandes cocos grampositivos que se encuentran aislados, en parejas o formando cúmulos. El cultivo sistemático del material infectado suele generar resultados positivos, y los cultivos de sangre son a veces positivos incluso cuando la infección se localiza en zonas extravasculares. Para el diagnóstico rápido de la infección por el microorganismo mencionado se han aplicado métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR), que se utilizan con frecuencia creciente en los laboratorios de microbiología clínica. Hasta la fecha, los métodos serológicos no han sido útiles para el diagnóstico de las infecciones estafilocócicas. Sigue siendo un gran problema diagnóstico dilucidar si las personas con bacteriemia corroborada por *S. aureus* también tienen endocarditis infecciosa o algún foco metastásico infeccioso (véase "Bacteriemia, sepsis y endocarditis infecciosa" más adelante en el presente capítulo).

Síndromes clínicos

Infecciones de piel y partes blandas

(cuadro 120-1) *S. aureus* origina infecciones cutáneas de diversa índole. Entre los factores predisponentes más frecuentes están las dermatosis, los daños de la piel (como el causado por picaduras de insectos o traumatismos menores), las inyecciones (como en el caso de la diabetes o el consumo de drogas inyectables) y la falta de aseo personal. Las infecciones en cuestión se caracterizan por la formación de vesículas pustulosas que suelen comenzar en los folículos pilosos y se propagan a los tejidos vecinos. La *foliculitis* es una infección superficial que afecta el folículo piloso en la que existe una zona central de purulencia (pus) rodeada de induración y eritema. Los *forúnculos* son lesiones más extensas y dolorosas que suelen aparecer en las regiones pilosas y húmedas del cuerpo, y que se extienden desde el folículo piloso hasta transformarse en un absceso verdadero con una zona de purulencia central. El *ántrax* se sitúa con mayor frecuencia en la mitad inferoposterior del cuello y es todavía más doloroso y grave, porque surge de la coalescencia de otras lesiones que abarcan la capa más profunda del tejido subcutáneo. En términos generales, los forúnculos y el ántrax se identifican fácilmente porque de ellos mana pus al comprimirlos o espontáneamente.

Cuadro 120-1. Enfermedades causadas frecuentemente por *Staphylococcus aureus*

Infecciones de piel y partes blandas
Foliculitis
Furúnculo, ántrax
Celulitis
Impétigo
Mastitis
Infecciones de incisiones quirúrgicas
Hidradenitis supurativa
Infecciones musculoesqueléticas
Artritis séptica
Osteomielitis
Piomiositis
Abscesos del psoas
Infecciones de vías respiratorias
Neumonía por ventiladores o nosocomial
Émbolos pulmonares sépticos

Neumonía posvírica (como influenza)
Empiema
Bacteriemia y sus complicaciones
Sepsis, choque séptico
Focos metastásicos de infección (en riñones, articulaciones, huesos, pulmones)
Endocarditis infecciosa
Endocarditis infecciosa
Por drogas inyectables
En válvulas originales
En prótesis valvulares
Nosocomial
Infecciones en dispositivos (como catéteres intravasculares o prótesis articulares)
Enfermedades mediadas por toxinas
Síndrome de choque tóxico
Intoxicación alimentaria
Síndrome exfoliativo estafilocócico

En 1 a 3% de las mujeres que amamantan a sus hijos surge mastitis. El cuadro infeccioso, que suele aparecer a las dos a tres semanas después del parto, se caracteriza por manifestaciones que van desde la celulitis hasta la formación de abscesos. En los casos más graves suelen surgir signos de tipo general, como fiebre y escalofríos.

Otras infecciones cutáneas por *S. aureus* son el impétigo, la celulitis y la hidradenitis supurada (infecciones foliculares repetitivas en regiones como la axila). *S. aureus* es uno de los microorganismos patógenos más frecuentes en las infecciones de las incisiones quirúrgicas.

Infecciones de tejidos musculoesqueléticos

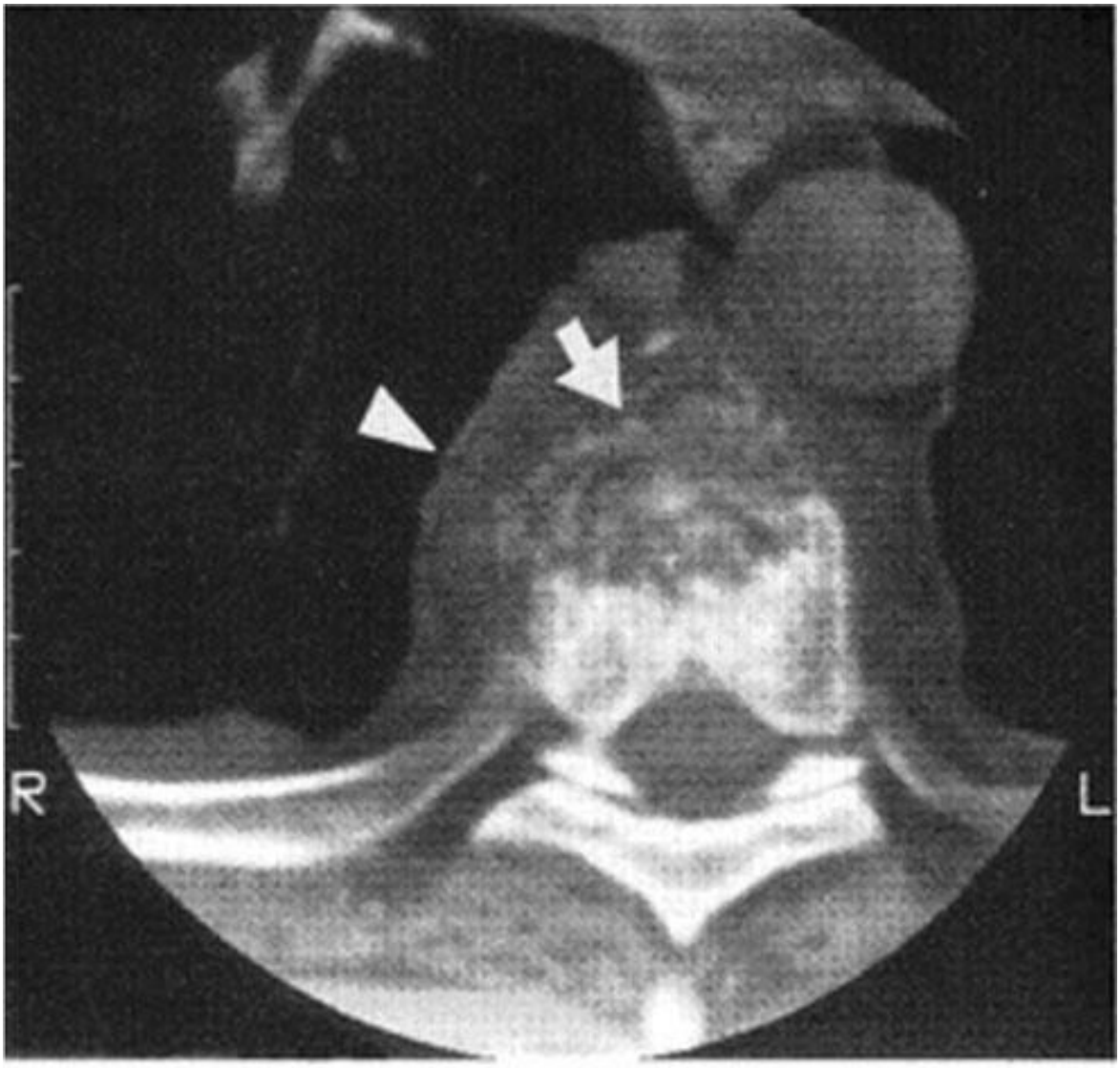
S. aureus es uno de los microorganismos que con mayor frecuencia origina infecciones óseas (por diseminación hematógena y también por propagación de una parte blanda vecina).

En los niños, la *osteomielitis hematógena* afecta muy a menudo a los huesos largos. El cuadro inicial incluye fiebre y dolor óseo o aversión del pequeño a soportar pesos. Suele aumentar el número de leucocitos y la tasa de eritrosedimentación. Los cultivos de sangre son positivos en cerca de 50% de los casos. En caso necesario, normalmente resultan diagnósticos los cultivos y el estudio histopatológico de muestras óseas. Las radiografías corrientes pueden resultar normales incluso 14 días después de comenzar los síntomas. La gammagrafía con fosfonato de ^{99m}Tc suele identificar los primeros signos de la infección. La resonancia magnética es más sensible que las otras técnicas para confirmar el diagnóstico radiológico.

En los adultos, la forma mencionada de osteomielitis que afecta los huesos largos es menos

frecuente. Sin embargo, uno de los cuadros clínicos iniciales más comunes es la *osteomielitis vertebral*. Este trastorno suele observarse en personas con endocarditis, en las sometidas a hemodiálisis, en los diabéticos y en los adictos a drogas inyectables. Las infecciones de las vértebras pueden debutar con dorsalgia y fiebre intensas, pero su presentación también puede ser menos grave, con dorsalgia crónica y febrícula. *S. aureus* es el patógeno que con mayor frecuencia causa abscesos epidurales, complicación que puede originar una afección del sistema nervioso. La persona se queja de dificultad para orinar o caminar, y de dolor radicular, además de los síntomas propios de la osteomielitis. La intervención quirúrgica en estos casos suele constituir una urgencia médica. Por medio de la resonancia magnética se confirma con bastante certeza el diagnóstico (fig. 120-3).

FIGURA 120-3



A



B

Osteomielitis vertebral por *S. aureus* que afecta al disco torácico situado entre T8 y T9 en un varón de 63 años. *A*. La lámina terminal inferior aparece dañada *(flecha)* y se identifica una tumoración paraespinal vecina *(punta de flecha)*. *B*. Resonancia magnética sagital de la columna, ponderada en T_2, en que se observa la parte anterior del cuerpo de la octava vértebra torácica en forma de cuña. (Con autorización de *MA Artinian et al: Images in clinical medicine. Vertebral osteomyelitis. N Eng J Med 329:399, 1993. Copyright 1993 Massachusetts Medical Society. Reservados todos los derechos.*)

Las infecciones óseas que son producto de la propagación desde tejidos vecinos tienden a surgir de infecciones de partes blandas, como en el caso de las úlceras diabéticas o vasculares, las operaciones y los traumatismos. El hecho de que el hueso quede al descubierto, de que haya una fístula húmeda, de que no cicatrice la lesión o de que de ella mane ininterrumpidamente algún tipo de secreción sugiere afección del hueso subyacente. La afección ósea se puede corroborar mediante el cultivo de fragmentos de hueso y el estudio histopatológico. La contaminación del material de cultivo por microorganismos de los tejidos vecinos dificulta el diagnóstico de osteomielitis cuando no se ha logrado la confirmación por métodos histopatológicos. Además, con los medios radiográficos resulta a veces difícil distinguir la osteomielitis de la infección de las partes blandas suprayacentes, con osteítis subyacente.

Staphylococcus aureus es la causa más frecuente de *artritis séptica* en los niños. La infección evoluciona rápidamente y puede acompañarse de destrucción articular extensa si no se trata. El cuadro se presenta con fiebre, hinchazón articular y dolor intenso al mover la articulación afectada. El líquido aspirado de la articulación es turbio, tiene más de 50 000 polimorfonucleares/μl y presenta cocos grampositivos en cúmulos en el estudio con tinción de Gram. En los adultos, la artritis puede deberse a traumatismos, operaciones o diseminación hematógena. Las articulaciones afectadas con mayor frecuencia son las rodillas, los hombros, las caderas y las interfalángicas. El cuadro suele comenzar en articulaciones que ya estaban dañadas por una artrosis o una artritis reumatoide. También se observan infecciones yatrógenas secundarias a aspiraciones o a la inyección de agentes en la articulación. En dichas situaciones la persona siente mayor dolor e hinchazón en la articulación afectada, junto con fiebre.

La *piomiositis* es una infección poco común de los músculos de fibra estriada que se observa más bien en los climas tropicales. Además de afectar a personas con inmunodeficiencias graves, en fecha reciente se ha señalado su presencia en sujetos afectados por el VIH. El cuadro inicial incluye fiebre, hinchazón y dolor sobre el músculo afectado. La aspiración de líquido del tejido lesionado indica la presencia de pus, que contiene innumerables leucocitos y bacterias grampositivas en cúmulos. A veces existe algún antecedente de traumatismo vinculado a la infección, pero en estos casos la patogenia no se conoce en detalle.

Infecciones de vías respiratorias

Las infecciones de vías respiratorias causadas por *S. aureus* se observan en algunas situaciones clínicas precisas. *S. aureus* es la causa de infecciones graves en neonatos y lactantes; estas infecciones se manifiestan al principio por disnea, fiebre e insuficiencia respiratoria. En las radiografías de tórax se advierten neumatoceles (cavidades de pared delgada y contornos filamentosos). El neumotórax y el empiema son complicaciones conocidas de este tipo de infección.

En los adultos, las infecciones pulmonares de tipo nosocomial por *S. aureus* suelen surgir en las personas intubadas (tráquea) o en las atendidas en unidades de cuidados intensivos. El cuadro inicial es similar al que se observa en las infecciones pulmonares por bacterias de otro tipo. Los pacientes generan volúmenes crecientes de esputo purulento y terminan por mostrar un cuadro disneico con fiebre y nuevos infiltrados pulmonares. Distinguir la neumonía bacteriana de las otras causas de insuficiencia respiratoria o nuevos infiltrados pulmonares en los enfermos críticos suele resultar difícil y depende de toda una constelación de datos clínicos, radiológicos y de laboratorio.

Las infecciones de vías respiratorias por *S. aureus* contraídas en la comunidad suelen surgir después de cuadros víricos o por efecto de émbolos pulmonares sépticos (p. ej., en usuarios de drogas inyectables). La influenza es la causa más común del primer tipo de cuadro inicial. Las manifestaciones iniciales son la fiebre, la generación de esputo sanguinolento y la presencia de neumatoceles en 50% de los campos pulmonares o de múltiples infiltrados pulmonares irregulares. El diagnóstico se hace por tinción de Gram y cultivo del esputo. Los cultivos de sangre, a pesar de

resultar útiles, por lo regular no arrojan resultados positivos.

Bacteriemia, sepsis y endocarditis infecciosa

La bacteriemia por *S. aureus* puede complicarse con cuadros como sepsis, endocarditis, vasculitis o siembra metastásica (aparición de acumulaciones de pus o supuración en tejidos de otras localizaciones). Se ha calculado que la frecuencia de siembras metastásicas durante la bacteriemia llega incluso a 31%. Entre los tejidos afectados con mayor frecuencia están los huesos, las articulaciones, los riñones y los pulmones.

La identificación de las complicaciones mencionadas suele ser difícil cuando se usan sólo métodos de diagnóstico clínico y pruebas de laboratorio. Entre los trastornos coexistentes que suelen aparecer junto con la bacteriemia por *S. aureus* y que agravan el riesgo de complicaciones están la diabetes, la infección por VIH y la insuficiencia renal. Otros factores del hospedador que implican un mayor riesgo de complicaciones son el cuadro inicial con bacteriemia por *S. aureus* de origen comunitario (excepto en los consumidores de drogas inyectables), la ausencia de algún foco primario identificable y la presencia de dispositivos protésicos.

Desde el punto de vista clínico, el cuadro inicial de la sepsis por *S. aureus* es semejante al observado en las sepsis por otras bacterias. Normalmente se observa la secuencia de cambios hemodinámicos clásicamente descrita (que comienza con alcalosis respiratoria y manifestaciones clínicas como hipotensión y fiebre). El diagnóstico microbiológico se corrobora por la positividad de los cultivos de sangre.

En los últimos 20 años ha aumentado la incidencia global de endocarditis por *S. aureus*. Según la serie publicada, en la actualidad *S. aureus* origina un 25 a 35% de todos los casos de endocarditis bacteriana; este incremento se debe, por lo menos en parte, al empleo creciente de dispositivos intravasculares; la incidencia de la endocarditis infecciosa en individuos con bacteriemia por *S. aureus* y catéteres intravasculares fue de 25% en un estudio mediante ecocardiografía transesofágica. Otros factores vinculados con un mayor riesgo de endocarditis son el consumo de drogas inyectables, la hemodiálisis, la presencia de prótesis intravasculares y la inmunodepresión. A pesar de contar con antibióticos eficaces, la mortalidad por estas infecciones sigue estando en torno a 20-40%, dependiendo del hospedador y de la naturaleza de la infección. Entre las complicaciones de la endocarditis por *S. aureus* están la insuficiencia valvular cardíaca, los émbolos periféricos, la siembra metastásica y la afección del sistema nervioso central. El absceso cerebral por *S. aureus* es una complicación conocida de la endocarditis de la mitad izquierda del corazón.

La endocarditis por *S. aureus* se observa en cuatro situaciones clínicas: 1) endocarditis de la mitad derecha del corazón, vinculada con el consumo de drogas inyectables; 2) endocarditis de las válvulas originales de la mitad izquierda; 3) endocarditis de las prótesis valvulares, y 4) endocarditis nosocomial. En cada una de las situaciones mencionadas, el diagnóstico se confirma al identificar los estigmas clínicos que sugieren endocarditis, que comprenden manifestaciones cardíacas, como soplos nuevos o cambiantes en las válvulas del corazón; manifestaciones cutáneas

de la endocarditis, como lesiones vasculíticas, nódulos de Osler o lesiones de Janeway; manifestaciones de la enfermedad embólica, y antecedentes que sugieran riesgo de bacteriemia por *S. aureus*. En caso de que no se identifique la antibioticoterapia previa, casi siempre son positivos los cultivos de sangre. La ecocardiografía transtorácica, que es menos sensible que la transesofágica, es menos invasiva y suele señalar la presencia de vegetaciones valvulares.

La endocarditis aguda derecha de la válvula tricúspide por *S. aureus* suele observarse en los adictos a drogas inyectables. El cuadro clásico inicial consiste en fiebre alta, aspecto clínico de intoxicación, dolor pleurítico y generación de esputo purulento (a veces sanguinolento). Las radiografías de tórax muestran datos indicativos de émbolos pulmonares sépticos (lesiones circulares pequeñas y periféricas que con el tiempo pueden mostrar cavidades). Un alto porcentaje de personas afectadas carece de antecedentes de daño valvular. En el comienzo de la enfermedad, el individuo puede mostrar sólo fiebre, sin signos cardiovasculares o de cualquier otra localización. Como consecuencia, resulta esencial para el diagnóstico un índice alto de sospecha clínica.

Las personas con antecedentes de daño valvular cardíaco suelen mostrar al principio una endocarditis valvular izquierda previamente dañada. Tienden a ser de más edad que los que presentan endocarditis del lado derecho, su pronóstico es peor y la incidencia de complicaciones es mayor (émbolos periféricos, descompensación cardíaca y siembra metastásica).

Staphylococcus aureus es uno de los patógenos que con mayor frecuencia origina endocarditis en las prótesis valvulares. La infección causada por este microorganismo es especialmente fulminante en el posoperatorio temprano y conlleva un alto índice de mortalidad. En casi todos los casos, las medidas médicas no son suficientes por sí solas y es necesario sustituir la válvula urgentemente. Los enfermos tienden a presentar insuficiencia valvular o abscesos de miocardio que nacen de la región del implante valvular.

La mayor frecuencia de endocarditis nosocomial (15 a 30% de los casos, según el estudio) refleja en parte el uso cada vez más frecuente de dispositivos intravasculares. La endocarditis causada por ellos suele depender de *S. aureus;* los pacientes están en estado crítico, reciben antibióticos por otras indicaciones y tienen otros cuadros coexistentes, razón por la cual no se identifica fácilmente el trastorno original objeto del diagnóstico.

Infecciones de vías urinarias

Las infecciones de las vías urinarias pocas veces son causadas por *S. aureus*. A diferencia de muchos otros patógenos en esas vías, la presencia de *S. aureus* en la orina sugiere diseminación hematógena. Las infecciones ascendentes por ese microorganismo suelen ser consecuencia de la manipulación instrumental de las vías genitourinarias.

Infecciones por dispositivos protésicos

S. aureus origina una gran proporción de las infecciones por dispositivos protésicos; éstas suelen afectar a catéteres intravasculares, prótesis valvulares, aparatos ortopédicos, catéteres peritoneales

o intraventriculares e injertos vasculares. En fecha reciente se han identificado aislados de *S. aureus* que han ocasionado una porción importante de las infecciones de dispositivos de apoyo del ventrículo izquierdo. A diferencia del cuadro inicial más indolente de las infecciones por CoNS, las causadas por *S. aureus* suelen tener una presentación más aguda y presentan manifestaciones tanto locales como de índole general. Estas últimas infecciones tienden a mostrar una evolución mucho más rápida. Es bastante frecuente que en el foco del dispositivo exista una acumulación piógena. Componentes importantes para establecer el diagnóstico son la aspiración de dichas acumulaciones y la realización de cultivos de sangre. Las infecciones por *S. aureus* tienden a aparecer con mayor frecuencia en la etapa temprana después del implante, salvo que el dispositivo se utilice como vía de acceso a vasos y otros órganos (catéteres intravasculares o de hemodiálisis). En este último caso, las infecciones persisten durante todo el tiempo que se emplea el dispositivo. Como ocurre con casi todas las infecciones de prótesis, suele ser necesario extraerlas para obtener buenos resultados. Si se deja en su sitio, el dispositivo es un posible foco de infecciones repetitivas o persistentes.

Enfermedades mediadas por toxinas

Síndrome de choque tóxico (TSS)

El TSS se identificó por primera vez en niños en 1978. Antes de 1985 ya había despertado la atención a nivel nacional en Estados Unidos, donde se detectó un gran brote en mujeres jóvenes, por lo demás sanas, que tenían la menstruación. Las investigaciones epidemiológicas señalaron que tales casos guardaban un vínculo importante con la menstruación y con el uso de un tampón muy absorbente que se había comercializado en fecha reciente. Estudios ulteriores demostraron la participación de la TSST-1 en la enfermedad. Al retirarse el tampón absorbente del comercio disminuyó rápidamente la incidencia de la enfermedad. Sin embargo, no cesó la notificación de casos menstruales y no menstruales.

El cuadro clínico inicial es semejante en las formas menstrual y no menstrual de TSS, aunque hay una diferencia clara en cuanto a la naturaleza del riesgo. No es necesaria la presencia previa de una infección clínica por *S. aureus* para que surja la enfermedad. El TSS es consecuencia de la elaboración de una enterotoxina o de TSST-1, una toxina parecida a la enterotoxina y estructuralmente similar. Más de 90% de los casos menstruales son causados por la TSST-1, en tanto que un alto porcentaje de los no menstruales son causados por las enterotoxinas.

El TSS comienza con síntomas bastante inespecíficos, similares a los del resfriado. En la variedad menstrual, el cuadro comienza dos a tres días después del inicio de la menstruación con fiebre, hipotensión y eritrodermia de intensidad variable. Es frecuente la afección de las mucosas (p. ej., hiperemia conjuntival). La enfermedad puede evolucionar rápidamente hacia síntomas como vómito, diarrea, confusión, mialgias y dolor abdominal, que reflejan la naturaleza multisistémica del problema y la afección del hígado, los riñones, las vías digestivas, el sistema nervioso central o varios de estos órganos. En la convalecencia, que tiene lugar una o dos semanas después de

comenzar la enfermedad, se descama la piel. Las pruebas de laboratorio muestran hiperazoemia, leucocitosis, hipoalbuminemia, trombocitopenia y anormalidades de la función del hígado.

El diagnóstico del TSS depende aún de la identificación de un conjunto de signos y manifestaciones, más que de un dato específico (cuadro 120-2). Parte de la definición reside en no contar con pruebas de laboratorio que denoten la presencia de otras enfermedades normalmente incluidas en el diagnóstico diferencial (p. ej., fiebre moteada de las Montañas Rocosas, rubeola o leptospirosis). Otras entidades a considerar son los efectos tóxicos de las drogas, los exantemas víricos, la sepsis y la enfermedad de Kawasaki. El trastorno afecta sólo a las personas que no generan anticuerpos contra la TSST-1. Es posible que el cuadro reaparezca si no hay síntesis de anticuerpos después de la enfermedad.

Cuadro 120-2. Definición del síndrome de choque tóxico por *S. aureus*

1. Fiebre: temperatura de 38.9°C o mayor
2. Hipotensión: tensión sistólica de 90 mmHg o menor, o hipotensión ortostática (descenso ortostático de 15 mmHg o mayor en la tensión diastólica, síncope o mareo ortostático)
3. Erupción macular difusa con descamación una a dos semanas después del comienzo (incluidas palmas y plantas)
4. Afección de diversos órganos y sistemas
a. Hígado: niveles de bilirrubina o aminotransferasas dos veces mayores que lo normal (o más)
b. Sangre: recuento plaquetario; 100 000 trombocitos/μl o menos
c. Riñones: nitrógeno ureico en sangre o nivel sérico de creatinina dos veces mayor que el límite superior de lo normal o más
d. Mucosas: hiperemia en vagina, bucofaringe o conjuntivas
e. Vías gastrointestinales: vómito o diarrea desde el comienzo de la enfermedad
f. Aparato muscular: mialgias intensas o nivel sérico de fosfocinasa de creatinina dos veces mayor que el límite superior de lo normal, o más
g. Sistema nervioso central: desorientación o alteración de la conciencia sin signos neurológicos focales y sin fiebre ni hipotensión
5. Negatividad de pruebas serológicas o de otro tipo, como las del sarampión, la leptospirosis o la fiebre moteada de las Montañas Rocosas, y también negatividad de los cultivos de sangre o líquido cefalorraquídeo en cuanto a microorganismos distintos de *S. aureus*

Con autorización de: M. Wharton et al: Case definitions for public health surveillance. MMWR 39:1, 1990.

Intoxicación alimentaria

S. aureus constituye una de las principales causas de brotes de infección de origen alimentario en Estados Unidos; en estos casos, si el microorganismo patógeno es *S. aureus,* proviene de la inoculación de una cepa toxígena en los alimentos por manipuladores colonizados. La toxina queda

después incluida en productos promotores del crecimiento, como natillas, ensaladas de patata o carnes preparadas. Aunque se destruya la bacteria por calentamiento, la toxina termoestable se conserva. La enfermedad comienza en forma rápida y "explosiva", y sus manifestaciones surgen en el plazo de 1 a 6 h después de la ingestión del alimento contaminado. El cuadro se caracteriza por náusea y vómito, aunque también pueden surgir diarrea, hipotensión y deshidratación. Entre las entidades a incluir en el diagnóstico diferencial está la diarrea por otras causas, en particular la causada por toxinas similares (como las elaboradas por *Bacillus cereus*). La rapidez del comienzo, la ausencia de fiebre y la naturaleza epidémica del cuadro inicial deben hacer sospechar la presencia de esta entidad. Los síntomas por lo común se resuelven en un plazo de 8 a 10 h. El diagnóstico se puede corroborar al demostrar la presencia de bacterias o de la enterotoxina en el alimento al que se atribuye el brote. El tratamiento incluye sólo medidas de sostén.

Síndrome exfoliativo estafilocócico (SSSS)

Este síndrome suele afectar a neonatos y niños. El trastorno varía desde la formación de ampollas delimitadas hasta la exfoliación de gran parte de la superficie cutánea. La piel suele ser frágil, duele a la palpación y presenta ampollas de paredes finas llenas de líquido. Se rompen con una presión suave, quedando al descubierto las capas subyacentes (signo de Nikolsky; fig. 120-4). El trastorno no afecta normalmente a las mucosas. En la infección más generalizada hay síntomas de carácter general, como fiebre, letargo e irritabilidad con inapetencia. En los casos más extensos se pierden cantidades notables de líquido. La enfermedad suele surgir después de una infección localizada en alguno de los diversos sitios posibles. El SSSS es menos frecuente en adultos, pero puede aparecer después de infecciones causadas por cepas toxígenas exfoliativas.

FIGURA 120-4



Signos del síndrome exfoliativo estafilocócico en un niño de seis años. Se advierte el signo de Nikolsky, que es la separación de la capa superficial de la porción más externa de la epidermis. (Con autorización de *LA Schenfeld et al: Images in clinical medicine. Staphylococcal scalded skin syndrome. N Engl J Med 42:1178, 2000. Copyright 2000 Massachusetts Medical Society. Reservados todos los derechos.*)

Prevención

Prevenir que se propaguen las infecciones por *S. aureus* en el entorno hospitalario entraña lavarse las manos y prestar atención a los métodos más apropiados de aislamiento. Algunos países de la península escandinava, por medio de prácticas de aislamiento estrictas, han logrado resultados extraordinariamente satisfactorios a la hora de evitar la introducción y diseminación del MRSA en los hospitales. Los resultados no han sido tan convincentes en otros países, como Estados Unidos y Gran Bretaña.

Se ha investigado en diversas situaciones clínicas el empleo de antimicrobianos tópicos (como la mupirocina) para eliminar la colonización de las vías nasales por *S. aureus* y así evitar infecciones ulteriores. La eliminación del estado de portador de *S. aureus* en las vías nasales ha disminuido la incidencia de infecciones en los individuos sometidos a hemodiálisis y diálisis peritoneal. En un estudio aleatorizado y controlado con placebo, se intentó disminuir la cifra de infecciones en las incisiones de los pacientes sometidos a cirugía mediante la aplicación profiláctica de mupirocina en los orificios nasales. Los resultados no lograron demostrar que el empleo de mupirocina ejerciese ningún efecto beneficioso, pero sugirieron que era factible disminuir la incidencia de infecciones si el uso de este antibiótico se circunscribía a los pacientes con colonización por *S. aureus* en dichas vías.

Se estudió la capacidad de una vacuna conjugada de polisacáridos capsulares/proteínas para evitar las infecciones estafilocócicas en individuos sometidos a hemodiálisis. Los resultados, a pesar de no

ser concluyentes, parecen promisorios. Están también en estudio otras vacunas que podrían ser adecuadas, como son las que incorporan los dominios de unión de ligandos de varios MSCRAMM, entre otras.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Infecciones por estafilococos coagulasanegativos

Los CoNS, a pesar de ser mucho menos virulentos que *S. aureus*, constituyen algunos de los microorganismos que con mayor frecuencia originan infecciones en las prótesis. Alrededor de 50% de las 32 especies identificadas de CoNS se han vinculado con infecciones en seres humanos. De las especies en cuestión, *S. epidermidis* ha sido el patógeno por lo general más común en el ser humano; este integrante de la flora humana aparece en la piel (en la que representa la especie bacteriana más abundante) y también en la bucofaringe y la vagina. *S. saprophyticus*, que es una especie resistente a novobiocina, es un patógeno presente en infecciones de las vías urinarias.

Patogenia

Entre los CoNS, *S. epidermidis* es la especie que con mayor frecuencia origina infecciones en los dispositivos protésicos. La infección es un fenómeno bifásico en el que primero se produce la adherencia al dispositivo y después su colonización. *S. epidermidis* está especialmente adaptado para colonizar dichos dispositivos, gracias a su capacidad de elaborar el polisacárido extracelular (sedimento) que facilita la formación de una biocapa protectora en la superficie del dispositivo.

El material protésico implantado suele estar recubierto de constituyentes hísticos o del suero del hospedador, como fibrinógeno o fibronectina. Estas moléculas actúan como ligandos capaces de tender puentes de unión y de facilitar la adherencia de la bacteria a la superficie del dispositivo. La autolisina, una enzima estafilocócica de superficie (AtlE), podría intervenir en la adherencia a otras superficies protésicas, modificadas o no. Además de la AtlE, otras moléculas de superficie, como la proteína de unión del fibrinógeno y el ácido teicoico de la pared celular, parecen intervenir en la adherencia al fibrinógeno y la fibronectina, respectivamente. La adhesina, un polisacárido intercelular, facilita la colonización ulterior por estafilococos y su acumulación en la superficie del dispositivo. También están en *S. aureus* los genes encargados de la síntesis de dicho polisacárido (genes *ica*), aunque su papel podría diferir entre las dos especies. En *S. epidermidis*, los genes mencionados aparecen con mayor frecuencia en las cepas que infectan los dispositivos que en las que colonizan las superficies de las mucosas. La biocapa parece que actúa como una barrera capaz de proteger a las bacterias de los mecanismos de defensa del hospedador y de los antibióticos mientras crean un entorno idóneo para sobrevivir.

Otras dos especies más de estafilococos, *S. lugdunensis* y *S. schleiferi,* originan infecciones más graves (endocarditis en válvulas originales y osteomielitis) que las producidas por otros

estafilococos coagulasanegativos. No se tiene explicación de esta virulencia mayor, aunque las dos especies parecen compartir con *S. aureus* más determinantes de virulencia (p. ej., el factor de agrupación y la lipasa) que otros estafilococos coagulasanegativos.

La capacidad de *S. saprophyticus* para causar infecciones de vías urinarias en las mujeres jóvenes parece vinculada con una mayor capacidad de adherirse a las células uroepiteliales. Pudiera contribuir a esta afinidad la hemaglutinina-adhesina de 160 kilodaltones.

Diagnóstico

No es difícil detectar estafilococos coagulasanegativos en los focos de infección o en la corriente sanguínea por los métodos de cultivo microbiológicos comunes, pero la interpretación de los resultados suele ser problemática. Estos microorganismos aparecen en gran cantidad en la piel, por lo que a menudo contaminan los cultivos. Se ha calculado que sólo un 10 a 25% de los cultivos de sangre en que se identifican CoNS reflejan una bacteriemia verdadera. Surgen problemas similares con los cultivos de material procedente de otros sitios. Entre los datos clínicos que sugieren una bacteriemia verdadera están la fiebre, los signos de infección local (eritema o drenaje purulento en el sitio del catéter intravenoso), la leucocitosis y los signos sistémicos de sepsis. Entre los resultados de laboratorio que sugieren una bacteriemia verdadera están los múltiples cultivos separados positivos para la misma cepa (es decir, la misma especie con el mismo antibioticograma o con una huella de DNA muy similar), la proliferación de la cepa en el plazo de 48 h y la proliferación de las bacterias en recipientes para aerobios y anaerobios.

Síndromes clínicos

Los CoNS pueden originar infecciones de diversa índole en las prótesis de válvulas cardíacas y articulares, los injertos vasculares, los dispositivos intravasculares y las derivaciones en el sistema nervioso central. En todas las situaciones anteriores, el cuadro clínico inicial es semejante. Los signos de infección delimitados suelen ser sutiles, la evolución de la enfermedad es lenta y los signos sistémicos suelen ser escasos. A veces se advierten signos manifiestos de infección, como drenaje purulento, dolor en el sitio afectado o aflojamiento de la prótesis implantada. Es frecuente que surja fiebre, pero no siempre aparece y a veces hay leucocitosis leve.

Son poco frecuentes las infecciones no vinculadas con dispositivos protésicos, aunque los estafilococos coagulasanegativos serían responsables de cerca de 5% de las endocarditis de válvulas originales en algunas revisiones. *S. lugdunensis* parece un patógeno más enérgico en tales circunstancias; origina una mayor mortalidad y una destrucción más rápida de la válvula, con formación de abscesos.

Tratamiento

Principios generales

Además de la selección de antimicrobianos apropiados contra las infecciones por estafilococos, se necesita la incisión quirúrgica y el drenaje de todas las acumulaciones de pus. Existen pocas

probabilidades de obtener buenos resultados con el tratamiento en las infecciones de prótesis si no se las extrae. En las pocas situaciones en que resulte imposible la extracción, o cuando la infección provenga de CoNS, quizá esté justificado ensayar un tratamiento médico sin extraer el dispositivo. Como el riesgo de complicaciones de la bacteriemia de *S. aureus* es bien conocido, el tratamiento es normalmente prolongado (cuatro a ocho semanas), salvo si se detecta que el paciente pertenece al pequeño porcentaje de individuos que tienen un riesgo pequeño de complicaciones, como son los enfermos inmunocompetentes y aquéllos cuya infección por *S. aureus* se vincula con un foco eliminable (como un catéter intravenoso) y cuyo dispositivo se extrae en muy breve plazo.

Duración del tratamiento antimicrobiano

Subsisten los debates en cuanto a la duración del tratamiento contra las infecciones bacteriémicas por *S. aureus*. Ningún estudio prospectivo y con todo cuidado controlado ha abordado esta cuestión. Un metaanálisis de estudios importantes sobre este aspecto concluyó que hoy en día no se cuenta con datos suficientes para definir qué pacientes son aptos para los tratamientos de duración breve (dos semanas en lugar de cuatro a ocho).

Entre las manifestaciones que se vinculan con mayor riesgo de bacteriemia complicada están la persistencia de cultivos sanguíneos positivos a las 48 a 96 h de emprender el tratamiento, el contagio de la infección en la comunidad, la falta de retiro de focos eliminables de infección (p. ej., catéteres intravasculares) y las manifestaciones cutáneas y embólicas de la infección. En los individuos inmunocompetentes en que se planee un tratamiento de corta duración estaría justificada la práctica de un ecocardiograma transesofágico para descartar una endocarditis, ya que ni los datos clínicos ni los de laboratorio bastan para corroborar la afección del corazón. Además, también conviene realizar un estudio radiológico intensivo para identificar posibles acumulaciones metastásicas. Se necesita una evaluación cuidadosa de todos los sitios sintomáticos.

Selección de los antimicrobianos

Cada vez ha resultado más difícil escoger los antimicrobianos para combatir las infecciones por estafilococos coagulasapositivos y CoNS, ante la prevalencia de las cepas resistentes a múltiples fármacos. Los datos reunidos por los Centers for Disease Control and Prevention, obtenidos de unidades de cuidados intensivos de Estados Unidos (1988 a 1998), indican un aumento impresionante del número de cepas aisladas que ya sólo son sensibles a la vancomicina. Esta tendencia fue mucho más manifiesta en el caso de los CoNS: más de 80% de los aislados en hospitales son resistentes a la meticilina, y estas cepas de MRSA también son normalmente resistentes al resto de los antibióticos en su mayoría. La selección de los agentes antimicrobianos para tratar la infección por *S. aureus* es semejante a la que se hace en las infecciones por CoNS; por ambas causas, se exponen juntas las opciones terapéuticas contra dichos patógenos y se resumen en el cuadro 120-3.

Cuadro 120-3. Antimicrobianos contra las infecciones graves por *S. aureus*[a]

Sensibilidad o resistencia del microorganismo aislado	Fármaco más indicado	Otros fármacos	Comentarios
Sensible a penicilina	Penicilina G (4 mU cada 4 h)	Nafcilina (2 g cada 4 h) u oxacilina (2 g cada 4 h), cefazolina (2 g cada 8 h), vancomicina (1 g cada 12 h[b])	Menos de 5% de los microorganismos aislados son sensibles a penicilina
Sensible a meticilina	Nafcilina u oxacilina (2 g cada 4 h)	Cefazolina (2 g cada 8 h[b]), vancomicina (1 g cada 12 h[b])	Las personas con alergia a la penicilina pueden recibir una cefalosporina si dicha alergia no consiste en una reacción anafiláctica o acelerada; la vancomicina sería la alternativa. La desensibilización a los betalactámicos podría estar indicada en ciertos casos de infecciones graves en que se necesitase la máxima actividad bactericida (como sería una endocarditis en una prótesis valvular[c]). La betalactamasa de tipo A puede hidrolizar rápidamente la cefazolina y disminuir su eficacia en la endocarditis
Resistente a meticilina	Vancomicina (1 g cada 12 h[b])	TMP-SMX (TMP, 5 mg/kg cada 12 h[b]), minociclina (100 mg PO cada 12 h[b]), ciprofloxacina (400 mg cada 12 h[b]), levofloxacina (500 mg cada 24 h[b]), quinupristina-dalfopristina (7.5 mg/kg cada 8 h), linezolid (600 mg cada 12 h *excepto*: 400 mg cada 12 h en	Es preciso obtener un antibioticograma (prueba de sensibilidad) antes de recurrir a otro fármaco. Entre los fármacos complementarios (los que se utilizarán únicamente en combinación con otros antimicrobianos) están la gentamicina (1 mg/kg cada 8 h[b]), la rifampicina (300 mg PO cada 8 h) y el ácido fusídico (500 cada 8 h; no se consigue en

		infecciones cutáneas no complicadas); daptomicina (4 mg/kg cada 24 h[b]) en infecciones cutáneas complicadas; fármacos en investigación: oritavancina, tigeciclina	Estados Unidos). La combinación quinupristina-dalfopristina es bactericida frente a los microorganismos resistentes a meticilina, salvo que la cepa sea resistente a eritromicina o clindamicina. Las nuevas quinolonas pueden conservar la actividad *in vitro* contra los microorganismos resistentes a ciprofloxacina; puede surgir resistencia durante el tratamiento. En muchas situaciones no se ha establecido la eficacia de los fármacos complementarios. El linezolid y quinupristina-dalfopristina poseen actividad *in vitro* contra casi todas las cepas VISA y VRSA. Consúltese el pie de este cuadro en cuanto a datos sobre el tratamiento de la endocarditis en prótesis valvulares[c]
Resistente a meticilina, con resistencia intermedia o completa a la vancomicina[d]	Incierta	Igual que en las cepas resistentes a meticilina; corroborar la predisposición a antibióticos	Igual que en el caso de las cepas resistentes a meticilina; corroborar las sensibilidades a antibióticos

Se desconoce (tratamiento empírico)	Vancomicina (1 g cada 12 h)	—	Se emprende un tratamiento empírico cuando se desconoce la sensibilidad del microorganismo aislado. En caso de sospecha de infección por *S. aureus* de origen comunitario o nosocomial, se recomienda usar vancomicina, con un aminoglucósido o sin él, ante la mayor frecuencia con que se identifican cepas resistentes a meticilina en la comunidad

[a] Las dosis recomendadas corresponden a adultos con función renal y hepática normal. La vía de administración es la intravenosa, salvo que se señale otra distinta.

[b] La dosis debe ajustarse en los individuos con menor aclaramiento de creatinina.

[c] En el tratamiento de la endocarditis de prótesis valvulares se recomienda agregar gentamicina (1 mg/kg de peso cada 8 h) y rifampicina (300 mg PO cada 8 h), ajustando la dosis del primer antibiótico si disminuye la eliminación de creatinina.

[d] En fecha reciente se ha señalado la aparición de cepas de *S. aureus* resistentes a vancomicina en las infecciones clínicas.

Con autorización de: *New England Journal of Medicine* (Lowy, 1998). Coppyright 1998 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Nota: TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol; VISA, *S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina; VRSA, *S. aureus* resistente a vancomicina; mU, millones de unidades; PO, vía oral.

Como los plásmidos que contienen la enzima penicilinasa están ampliamente diseminados, son pocas las cepas de estafilococos (<5%) que siguen siendo sensibles a la penicilina. Sin embargo, contra estas cepas sensibles, la penicilina sigue siendo el fármaco preferente. Los aislados resistentes a penicilina se tratan con penicilinas semisintéticas resistentes a la penicilinasa (*semisynthetic penicillinase-resistant penicillins*, SPRP), como la oxacilina o la nafcilina. En la actualidad se usa poco la meticilina, que fue la primera de las SPRP. Otros agentes terapéuticos a los que cabe recurrir en estas infecciones son las cefalosporinas; las de segunda y tercera generación no brindan ventaja terapéutica alguna en comparación con las de primera generación en el tratamiento de las infecciones por estafilococos. El carbapenem imipenem posee una actividad excelente contra el *S. aureus* sensible a meticilina (*methicillin-sensitive* S. aureus, MSSA), pero no contra el *S. aureus* resistente a meticilina.

Un año después de introducirse la meticilina ya se había comunicado el aislamiento de un MRSA. Desde esa fecha, la prevalencia de este microorganismo ha aumentado constantemente. En muchos hospitales, 40 a 50% de los aislados de *S. aureus* son resistentes a meticilina, y este fenómeno

denota resistencia a todos las SPRP y también a todas las cefalosporinas. Muchos aislados de MRSA también son resistentes a otras familias de antimicrobianos, como los aminoglucósidos, las quinolonas y los macrólidos.

La resistencia a la meticilina se explica por la aparición de una nueva proteína de unión a la penicilina ([*penicillin-binding protein*, PBP], la 2a o 2'); esta proteína es sintetizada por el gen *mecA*, que (como comentamos) forma parte de un gran elemento genético móvil (una isla de patogenicidad o genómica), el llamado cromosoma en casete estafilocócico (SCC*mec*). Se ha planteado la hipótesis de que la adquisición de dicho material genético sea consecuencia de la transferencia horizontal desde una especie afín de estafilococos, como *S. sciuri*. La expresión fenotípica de la resistencia a la meticilina puede ser constitutiva (expresada en todos los microorganismos de una población) o heterogénea (expresada por una parte del total de la población de microorganismos). Es difícil detectar la resistencia a dicho antibiótico en un laboratorio de microbiología clínica cuando la cepa expresa una resistencia heterogénea. En estas situaciones se efectúan sistemáticamente pruebas de sensibilidad a temperaturas reducidas (30 a 35°C durante 24 h) y con mayores concentraciones de sal en el medio de cultivo, para intensificar la expresión de la resistencia. Además de las técnicas de PCR, recientemente se han creado métodos rápidos para detectar la resistencia a la meticilina.

La vancomicina es el fármaco preferente para tratar las infecciones por estafilococos resistentes a meticilina. Como su acción bactericida es menor que la de los betalactámicos sólo debe utilizarse después de un análisis cuidadoso y en sujetos con antecedentes de alergia a estos últimos antibióticos. En 1997 se señaló la aparición en Japón de una cepa de *S. aureus* con menor sensibilidad a la vancomicina (*vancomycin-intermediate* S. aureus, VISA). Más tarde se notificó la aparición de microorganismos VISA en sitios alejados geográficamente. Todas las cepas eran resistentes a meticilina y otros antimicrobianos. Las cepas VISA parece que evolucionaron (bajo la presión selectiva de la exposición a la vancomicina) a partir de cepas sensibles a vancomicina pero heterogéneas, y una proporción pequeña de la población bacteriana expresó el fenotipo de la resistencia. No se ha identificado el mecanismo de resistencia propio de los VISA, pero parece consistir en una anomalía de la pared celular, lo que se observó por primera vez mediante microscopia electrónica. La vancomicina queda atrapada en los enlaces cruzados anormales entre peptidoglucanos y no puede llegar al sitio donde actúa normalmente.

En el año 2002 se publicó la identificación del primer aislado clínico de *S. aureus* totalmente resistente a la vancomicina. La resistencia de este y de otro aislado clínico posterior se debía a la presencia de *vanA*, el gen encargado de la expresión de la resistencia a vancomicina en los enterococos. Esta observación sugirió que la resistencia se adquiría por transferencia conyugal horizontal a partir de una cepa de *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina. Los enfermos presentaban MRSA y también enterococos resistentes a vancomicina en los cultivos de material obtenido de los focos de infección. Los microorganismos siguieron siendo sensibles a fármacos como el cloranfenicol, el linezolid, la minociclina, la quinupristina-dalfopristina y el trimetoprim-

sulfametoxazol (TMP-SMX). El gen *vanA* es el responsable de que se sintetice el dipéptido D-Ala-D-Lac en vez de D-Ala-D-Ala. La vancomicina no es capaz de unirse al péptido alterado.

Otros fármacos que pueden utilizarse en el lugar de los betalactámicos y la vancomicina tienen menor actividad antiestafilocócica. Las quinolonas muestran una actividad *in vitro* razonable contra dichos microorganismos, pero ha aumentado poco a poco la frecuencia con que surge la resistencia a las fluoroquinolonas, en particular entre los microorganismos resistentes a la meticilina. Los estafilococos sensibles a meticilina han seguido siendo más sensibles a las fluoroquinolonas que las cepas resistentes a dicho antibiótico. De interés particular entre las cepas resistentes a meticilina es la posible aparición de resistencia a las quinolonas durante el tratamiento. La resistencia a estos fármacos es más bien un fenómeno cromosómico y se debe a mutaciones en los genes de la topoisomerasa IV o la girasa del DNA, aunque podrían contribuir también las bombas de eflujo plurifarmacológicas. Las nuevas quinolonas tienen una mayor actividad *in vitro* contra los estafilococos, pero no se sabe si ello se podría traducir en una intensificación de la actividad *in vivo*. Se han utilizado con buenos resultados otros antibióticos, como la minociclina y el TMP-SMX, para combatir las infecciones por estafilococos resistentes a meticilina en los casos de toxicidad o intolerancia a la vancomicina.

Entre los nuevos agentes antiestafilocócicos la estreptogramina parenteral quinupristina-dalfopristina presenta actividad bactericida frente a todos los estafilococos, incluidas las cepas VISA. Dicho fármaco se ha utilizado con buenos resultados para combatir infecciones graves por MRSA. En los casos de resistencia a la eritromicina o la clindamicina, tiene efecto bacteriostático contra los estafilococos.

El linezolid (el primer miembro de una nueva familia de fármacos, las oxazolidinonas) es bacteriostático frente a los estafilococos, se tolera bien y tiene la ventaja de que su biodisponibilidad es similar después de su administración oral o parenteral. No se han comunicado resistencias cruzadas con otros inhibidores de la síntesis de proteínas. Los casos de resistencia a dicho fármaco han sido escasos, aunque se ha notificado, como mínimo, una cepa clínica resistente. No se ha determinado la eficacia del linezolid en el tratamiento de las infecciones profundas, como la osteomielitis. No hay datos suficientes sobre la eficacia de la quinupristina-dalfopristina y el linezolid en el tratamiento de la endocarditis infecciosa. La daptomicina, un nuevo agente bactericida por vía parenteral con actividad antiestafilocócica, ha sido aprobado en fecha reciente en Estados Unidos para tratar infecciones cutáneas complicadas. Este fármaco rompe la membrana citoplásmica. Está siendo sometida a ensayos clínicos la oritavancina, que es un nuevo glucopéptido.

A veces se utilizan combinaciones de antiestafilocócicos para intensificar la actividad bactericida en el tratamiento de infecciones como la endocarditis o la osteomielitis. En ciertos casos (como la endocarditis de la mitad derecha del corazón) se utilizan combinaciones medicamentosas para acortar la duración del tratamiento. Una de ellas es las de rifampicina, aminoglucósidos (como gentamicina) y ácido fusídico (no se encuentra fácilmente en Estados Unidos). Los agentes mencionados solos no son eficaces, por la aparición frecuente de resistencias a los mismos; sin

embargo, podrían resultar útiles combinados con otros agentes, por poseer actividad bactericida contra los estafilococos.

Los estudios *in vitro* han demostrado que las siguientes combinaciones presentan sinergismo contra los estafilococos: 1) betalactámicos y aminoglucósidos; 2) vancomicina y gentamicina; 3) vancomicina, gentamicina y rifampicina (contra los CoNS), y 4) vancomicina y rifampicina. En varios casos, estas observaciones *in vitro* se han visto respaldadas por estudios que han utilizado modelos experimentales de endocarditis en animales.

Antimicrobianos en situaciones especiales

En las infecciones cutáneas y de partes blandas no complicadas, se obtienen buenos resultados con los agentes antiestafilocócicos orales. En otras infecciones conviene el tratamiento parenteral.

La endocarditis por *S. aureus* suele ser una infección aguda y potencialmente fatal. Por tal razón, es necesario realizar hemocultivos lo antes posible y emprender de inmediato un tratamiento antimicrobiano empírico. En el caso de la endocarditis valvular por *S. aureus*, suele utilizarse una combinación de antimicrobianos. En un gran estudio prospectivo, una SPRP combinada con un aminoglucósido no modificó los resultados clínicos, pero acortó la duración de la bacteriemia por *S. aureus*. Como consecuencia, muchos clínicos comienzan el tratamiento de las infecciones potencialmente mortales con un betalactámico y un aminoglucósido (gentamicina, 1 mg/kg por vía intravenosa cada 8 h) durante tres a cinco días. Si se aísla una cepa de MRSA, habrá que administrar vancomicina, 30 mg/kg cada 24 h en dos dosis iguales, hasta alcanzar un total de 2 g. Los pacientes reciben tratamiento durante cuatro a seis semanas, según su respuesta clínica.

En la endocarditis de prótesis valvulares suele ser necesaria una operación, además de la antibioticoterapia. Se recomienda combinar un agente betalactámico (o en caso de resistencia del microorganismo, vancomicina, 30 mg/kg cada 24 h, en dos dosis iguales, hasta alcanzar un total de 2 g) con un aminoglucósido (gentamicina, 1 mg/kg por vía intravenosa cada 8 h) y rifampicina oral, 300 mg cada 8 h. Esta combinación se utiliza para que no surja una posible resistencia a la rifampicina durante el tratamiento si se usan sólo dos fármacos.

En caso de osteomielitis hematógena o artritis séptica en los niños, por lo común se obtienen resultados satisfactorios con un ciclo de cuatro semanas de tratamiento. En los adultos, este ciclo suele ser más largo. En las formas crónicas de osteomielitis se necesita un desbridamiento quirúrgico en combinación con los antimicrobianos. En las infecciones articulares, un componente crítico de tratamiento es la aspiración repetida o la artroscopia de la articulación afectada, para evitar el daño causado por los leucocitos. Se ha utilizado con buenos resultados la combinación de rifampicina y ciprofloxacina, en particular para tratar las infecciones de las prótesis articulares y cuando resulta imposible extraer el dispositivo. La eficacia de esta combinación podría reflejar una mayor actividad contra los estafilococos de las biopelículas, así como la consecución de concentraciones intracelulares eficaces.

La selección del tratamiento empírico contra las infecciones por estafilococos depende en parte de

los datos de sensibilidad (antibioticogramas) de cada región geográfica. Cada vez más, la vancomicina (en combinación con un aminoglucósido o rifampicina contra las infecciones graves) es el fármaco preferente para las infecciones de origen tanto comunitario como nosocomial.

Tratamiento del síndrome de choque tóxico

El elemento básico del tratamiento del TSS son las medidas de sostén, para revertir la hipotensión. Se necesitan líquidos y vasopresores. Los tampones y demás materiales de taponamiento deben extraerse a corto plazo. La utilidad de los antibióticos es menos clara. Algunos investigadores recomiendan combinar la clindamicina con una penicilina semisintética. La primera se recomienda porque, al ser inhibidora de la síntesis de proteínas, aminora la síntesis de toxinas *in vitro*. Se sugiere el uso de una penicilina semisintética para eliminar cualquier foco posible de infección y para erradicar el estado de portador, que podría aumentar la probabilidad de una recidiva. Informes aislados corroboran el empleo provechoso de la inmunoglobulina intravenosa para combatir el TSS. La utilidad de los glucocorticoides en el tratamiento de esta enfermedad no está clara hoy en día.

Tratamiento de otras enfermedades mediadas por toxinas

El tratamiento de la intoxicación alimentaria por estafilococos es totalmente de apoyo. En el SSSS, el tratamiento antiestafilocócico se orienta hacia el foco primario de infección.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Baba T et al: Genome and virulence determinants of high virulence community-acquired MRSA. Lancet 359:1819, 2002 [PMID: 12044378]

Chambers HF: Methicillin resistance in staphylococci: Molecular and biochemical basis and clinical implications. Clin Microbiol Rev 10:781, 1997 [PMID: 9336672]

Fowler VG Jr et al: Role of echocardiography in evaluation of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: Experience in 103 patients. J Am Coll Cardiol 30:1072, 1997 [PMID: 9316542]

Hiramatsu K et al: The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Trends Microbiol 9:486, 2001 [PMID: 11597450]

Huebner J, Goldmann DA: Coagulase-negative staphylococci: Role as pathogens. Annu Rev Med 50:223, 1999 [PMID: 10073274]

Ing MB et al: Bacteremia and infective endocarditis: Pathogenesis, diagnosis, and complications, in *The Staphylococci in Human Disease*, KB Crossley, GL Archer (eds). New York, Churchill Livingstone, 1997, pp 331–354

Kuroda M et al: Whole genome sequencing of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet 357:1225, 2001 [PMID: 11418146]

Lowy FD: *Staphylococcus aureus* infections. N Engl J Med 339:520, 1998 [PMID: 9709046]

Lowy FD: Antimicrobial resistance: The example of *Staphylococcus aureus*. J Clin Invest 111:1265, 2003 [PMID: 12727914]

McCormick JK et al: Toxic shock syndrome and bacterial superantigens: An update. Annu Rev Microbiol 55:77, 2001 [PMID: 11544350]

Mylotte JM, Tayara A: *Staphylococcus aureus* bacteremia: Predictors of 30-day mortality in a large cohort. Clin Infect Dis 31:1170, 2000 [PMID: 11073748]

von Eiff C et al: Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci. Lancet Infect Dis 2:677, 2002

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Infecciones estreptocócicas y enterocócicas: introducción

La microflora humana normal que coloniza las vías respiratorias, digestivas y genitourinarias se compone de muchas variedades de estreptococos. Algunas de estas especies suponen causas importantes de enfermedad para el ser humano. El estreptococo del grupo A, o *S. pyogenes*, es el microorganismo responsable de la faringitis estreptocócica, una de las infecciones bacterianas más frecuentes de los niños en edad escolar, y de dos síndromes posinfecciosos: la fiebre reumática aguda y la glomerulonefritis posestreptocócica. El estreptococo del grupo B, o *S. agalactiae*, es la principal causa de septicemia y meningitis bacterianas de los recién nacidos y una de las más importantes de endometritis y fiebre de las parturientas. Los enterococos provocan infecciones urinarias, bacteriemia hospitalaria y endocarditis. Los estreptococos viridans son los causantes más comunes de endocarditis bacteriana.

Los estreptococos son bacterias grampositivas esféricas u ovoideas que, de modo característico, forman cadenas cuando crecen en medios líquidos. La mayor parte de los estreptococos que causan infecciones humanas son anaerobios facultativos, aunque se conocen algunos anaerobios estrictos. Los estreptococos son patógenos bastante exigentes, que precisan medios enriquecidos para crecer en el laboratorio. No existe ningún esquema de clasificación de los estreptococos que resulte totalmente satisfactorio. En consecuencia, los médicos y microbiólogos clínicos suelen identificarlos según cualquiera de los diversos sistemas de clasificación, como el perfil de hemólisis, el grupo de Lancefield, el nombre de la especie o un nombre común o trivial. Muchos de los estreptococos vinculados a infección del ser humano producen una zona de hemólisis completa alrededor de la colonia bacteriana cultivada en agar, patrón que se denomina *hemólisis beta.* Los estreptococos hemolíticos beta se clasifican según el sistema de Lancefield, una ordenación serológica basada en la reacción de antisueros específicos con antígenos hidrocarbonados de la pared celular bacteriana. Salvo raras excepciones, todos los microorganismos encuadrados en los grupos A, B, C y G de Lancefield son hemolíticos beta y cada uno de ellos se vincula con patrones característicos de infección humana. Otros estreptococos originan una zona de hemólisis parcial (alfa) que a menudo confiere una tonalidad verdosa al agar. La identificación posterior de estos estreptococos hemolíticos alfa se basa en las pruebas bioquímicas; se conocen, entre otros, *S. pneumoniae*, causa importante de neumonía, meningitis y otras infecciones, y diversas especies de estreptococos denominadas en conjunto *estreptococos viridans*, que forman parte de la microflora bucal normal y constituyen importantes agentes causales de la endocarditis bacteriana subaguda. Por último,

existen algunos estreptococos que no producen hemólisis; este patrón se denomina a veces *hemólisis gamma*. La clasificación de los principales grupos de estreptococos responsables de infecciones humanas se esboza en el cuadro 121-1. Entre los estreptococos clasificados serológicamente dentro del grupo D, los enterococos se consideran en la actualidad un género independiente basándose en los estudios de homología del DNA. Por tanto, las especies denominadas anteriormente *S. faecalis* y *S. faecium* reciben ahora los nombres de *Enterococcus faecalis* y *E. faecium*, respectivamente. → ***Véase en el capítulo 119 el estudio detallado de las infecciones neumocócicas.***

Cuadro 121-1. Clasificación de los estreptococos

Grupo de Lancefield	Especie representativa	Perfil de hemólisis	Infecciones típicas
A	*S. pyogenes*	Beta	Faringitis, impétigo, celulitis, escarlatina
B	*S. agalactiae*	Beta	Sepsis y meningitis del recién nacido, infección puerperal, infección urinaria, infección de úlceras en diabéticos, endocarditis
C	*S. equisimilis*	Beta	Celulitis, bacteriemia, endocarditis
D	Enterococos: *E. faecalis E. faecium*	Por lo común no hemolíticos	Infección urinaria, bacteriemia hospitalaria, endocarditis
	No enterococos: *S. bovis*	Por lo común no hemolíticos	Bacteriemia, endocarditis
G	*S. canis*	Beta	Celulitis, bacteriemia, endocarditis, artritis séptica
Variables o no agrupables	Estreptococos viridans: *S. sanguis; S. mitis*	Alfa	Endocarditis, absceso dentario, absceso cerebral
	Grupo *intermedius, milleri* o *anginosus: S. intermedius, S. anginosus, S. constellatus*	Variable	Absceso cerebral, absceso visceral
	Estreptococos anaerobios: *Peptostreptococcus magnus*	Por lo común no hemolíticos	Sinusitis, neumonía, empiema, absceso cerebral, absceso hepático

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Estreptococos del grupo A

El grupo A de Lancefield consta de una sola especie de *S. pyogenes*. Como indica su nombre, este microorganismo se vincula con diversas infecciones supurativas. Además, los estreptococos del grupo A pueden desencadenar los síndromes posinfecciosos de la fiebre reumática aguda (asociada exclusivamente a la infección por *S. pyogenes;* cap. 302) y la glomerulonefritis posestreptocócica (cap. 264).

Patogenia

Los estreptococos del grupo A elaboran distintos componentes de la superficie celular y productos extracelulares importantes tanto para la patogenia de la infección como para la respuesta inmunitaria del anfitrión humano. La pared celular contiene un antígeno polisacarídico que se libera si se trata el microorganismo con ácido. La reacción de estos extractos ácidos con el antisuero específico del grupo A constituye la base para la clasificación definitiva de una cepa estreptocócica como *S. pyogenes.* La principal proteína de superficie de los estreptococos del grupo A es la proteína M, de la que se conocen más de 100 tipos antigénicamente diferenciados y en la que se basa la serotipificación de las cepas con antisueros específicos. Las moléculas de la proteína M son estructuras fibrilares ancladas en la pared celular del microorganismo que se proyectan en forma de pelo hacia el exterior de la superficie celular. La secuencia aminoácida del extremo distal o aminoterminal de la molécula de la proteína M es bastante cambiante y explica la variación antigénica de los distintos tipos de proteína M, mientras que las regiones más proximales están relativamente conservadas. Se ha desarrollado una nueva técnica para asignar el tipo M a las cepas estreptocócicas del grupo A que se basa en el empleo de la reacción en cadena de la polimerasa para amplificar la región variable del gen de la proteína M. El análisis secuencial del DNA del segmento génico amplificado se puede comparar con una amplia base de datos [creada en los Centers for Disease Control and Prevention (CDC)] para la asignación del tipo M. Con este método se evita la necesidad de tipificar los sueros, técnica disponible sólo en algunos laboratorios de referencia. La presencia de proteína M en una cepa estreptocócica del grupo A guarda correlación con su capacidad para resistir la destrucción fagocitaria en la sangre humana fresca; parece que este fenómeno obedece, por lo menos en parte, a la unión del fibrinógeno plasmático a las moléculas de proteína M sobre la superficie estreptocócica, que dificulta la activación del complemento y el depósito de fragmentos opsónicos del complemento en la célula bacteriana. Esta resistencia a la fagocitosis se supera con anticuerpos específicos de la proteína M, por lo que las

personas que portan anticuerpos contra un tipo determinado de proteína M debido a una infección previa quedan protegidos frente a las infecciones posteriores por microorganismos del mismo tipo M, pero no de otros tipos.

Los estreptococos del grupo A también elaboran, en diversos grados, una cápsula de polisacárido compuesta de ácido hialurónico. La síntesis de grandes cantidades de cápsulas de ácido hialurónico por la acción de determinadas cepas confiere un aspecto mucoide característico a las colonias bacterianas. El polisacárido capsular también interviene en la protección de los microorganismos, evitando su ingestión y destrucción fagocitarias. A diferencia de lo que sucede con la proteína M, la cápsula del ácido hialurónico es un inmunógeno débil, y los anticuerpos anti-hialuronato no son importantes para la inmunidad protectora; probablemente, este hecho obedece a la estructura en apariencia idéntica del ácido hialurónico de los estreptococos y del de los tejidos conectivos de los mamíferos. El polisacárido capsular también toma parte en la colonización de la faringe por los estreptococos del grupo A al unirse a CD44, una proteína de unión al ácido hialurónico que se expresa en las células epiteliales de la faringe humana.

Los estreptococos del grupo A sintetizan un amplio número de productos extracelulares esenciales para la toxicidad local y general y para la propagación de la infección en los tejidos. Estos productos comprenden las estreptolisinas S y O, toxinas que lesionan las membranas celulares y explican la hemólisis producida por los microorganismos; la estreptocinasa; las desoxirribonucleasas; la proteasa y las exotoxinas pirógenas A, B y C. Estas últimas, denominadas anteriormente toxinas eritrógenas, ocasionan el exantema de la escarlatina. Desde mediados de 1980, las cepas pirógenas y productoras de exotoxina de los estreptococos del grupo A se han relacionado con infecciones invasoras de una gravedad inusitada, como fascitis necrosante y un síndrome general denominado *síndrome del choque tóxico estreptocócico.* Existen diversos productos extracelulares que estimulan respuestas específicas de los anticuerpos de gran utilidad para el serodiagnóstico de las infecciones estreptocócicas recientes. Las pruebas de este tipo se emplean ante todo para detectar una infección estreptocócica previa cuando se sospecha la presencia de fiebre reumática aguda o glomerulonefritis posestreptocócica.

Manifestaciones clínicas

Faringitis

Aunque afecta a pacientes de todas las edades, la faringitis por estreptococos del grupo A supone una de las infecciones bacterianas infantiles más comunes y representa 20 a 40% de los casos de faringitis exudativa en los niños, aunque es rara antes de los tres años. Entre los niños más pequeños la infección estreptocócica se manifiesta por un síndrome de fiebre, malestar general y linfadenopatía sin faringitis exudativa. La infección se contrae debido al contacto con una persona que porte el microorganismo. Las gotículas respiratorias constituyen el mecanismo habitual de diseminación, aunque se han descrito otras vías, como los brotes propagados en los alimentos.

El período de incubación dura de uno a cuatro días. Los síntomas comprenden dolor de garganta,

fiebre y escalofríos, malestar general y, en ocasiones, molestias abdominales y vómito, ante todo en los niños. Tanto los síntomas como los signos son bastante variables y oscilan entre una molestia leve de la garganta acompañada de signos físicos mínimos, hasta la presencia de fiebre alta y dolor intenso de garganta asociados con eritema y tumefacción de la mucosa faríngea y la presencia de exudado purulento en la pared posterior de la faringe y los pilares amigdalinos. Cuando la faringitis es exudativa a menudo se detectan también adenopatías cervicales, dolorosas con la palpación.

El diagnóstico diferencial de la faringitis estreptocócica comprende otras muchas causas bacterianas y víricas de faringitis (cuadro 121-2). No parece probable que obedezca a una infección estreptocócica cuando existen síntomas y signos notables que indiquen una infección vírica (conjuntivitis, rinitis alérgica, tos, ronquera o lesiones ulcerosas leves de la mucosa bucal o faríngea). Entre las infecciones que a menudo provocan faringitis exudativa cabe citar la mononucleosis infecciosa y la infección por adenovirus. La seudomembrana de la difteria adopta un aspecto similar, aunque en la actualidad es rara en Estados Unidos. La corinebacteria *Arcanobacterium haemolyticum* causa también faringitis, a menudo relacionada con un exantema escarlatiniforme (cap. 122). Otras causas de faringitis, de ordinario sin exudado purulento, son el virus coxsackie, el virus de la gripe, los micoplasmas y *Neisseria gonorrhoeae* y la infección aguda por el VIH. Debido a la variedad de presentaciones clínicas de la faringitis estreptocócica y al amplio número de agentes que pueden producir un cuadro clínico idéntico, el diagnóstico basado únicamente en pruebas clínicas no resulta fiable.

Cuadro 121-2. Causas infecciosas de la faringitis aguda

Microorganismo	Síndrome clínico
VIRUS	
Rinovirus	Resfriado común
Coronavirus	Resfriado común
Adenovirus	Fiebre faringoconjuntival
Virus de influenza	Influenza
Virus de parainfluenza	Resfriado, laringitis
Virus coxsackie	Herpangina, enfermedad mano-pie-boca
Virus del herpes simple	Gingivoestomatitis (infección primaria)
Virus de Epstein-Barr	Mononucleosis infecciosa
Citomegalovirus	Síndrome similar a la mononucleosis
VIH	Síndrome de infección aguda (primaria)
BACTERIAS	
Estreptococo del grupo A	Faringitis, fiebre escarlatina
Estreptococo del grupo C o G	Faringitis

Anaerobios mixtos	Angina de Vincent
Arcanobacterium haemolyticum	Faringitis, eritema escarlatiniforme
Neisseria gonorrhoeae	Faringitis
Treponema pallidum	Sífilis secundaria
Francisella tularensis	Tularemia faríngea
Corynebacterium diphtheriae	Difteria
Yersinia enterocolitica	Faringitis, enterocolitis
Yersinia pestis	Peste
Clamidia	
Chlamydia pneumoniae	Bronquitis, neumonía
Chlamydia psittaci	Psitacosis
Micoplasmas	
Mycoplasma pneumoniae	Bronquitis, neumonía

El cultivo faríngeo aún constituye el método de diagnóstico fundamental. El cultivo de una muestra faríngea extraída correctamente (frotando enérgicamente ambos pilares amigdalinos con una torunda estéril) y procesada de forma adecuada es el método más sensible y específico disponible para establecer un diagnóstico definitivo. Los equipos de diagnóstico rápido que emplean la aglutinación con látex o el inmunoanálisis enzimático de las muestras del exudado complementan el cultivo. Las cifras exactas relativas a la sensibilidad y la especificidad varían en los distintos estudios, mientras que los equipos de diagnóstico rápido suelen tener una especificidad mayor de 95%. Así pues, un resultado positivo permite establecer de forma fiable el diagnóstico definitivo y no resulta necesario efectuar un cultivo faríngeo. No obstante, las pruebas de diagnóstico rápido son menos sensibles que el cultivo faríngeo (sensibilidad relativa comprendida entre 55 y 90% según los estudios comparativos), por lo que los resultados negativos deben confirmarse con un cultivo de faringe.

Tratamiento

Si la faringitis estreptocócica no complicada sigue su curso, los síntomas remiten en tres a cinco días. El tratamiento apenas acorta la evolución y se aplica ante todo para evitar las complicaciones supurativas y la fiebre reumática. La prevención de la fiebre reumática se basa en la erradicación del microorganismo de la faringe y no sólo en la remisión de los síntomas y precisa farmacoterapia con penicilina durante 10 días: una sola dosis intramuscular de bencilpenicilina (penicilina G) benzatínica o un ciclo de 10 días de penicilina por vía oral (cuadro 121-3). Las personas alérgicas a este fármaco pueden recibir eritromicina en su lugar. Una alternativa más conveniente pero cara es la azitromicina una vez al día. Aunque ya se ha aprobado un esquema de administración de cinco días, son muy limitadas las pruebas que indiquen una eficacia de éste similar a la del esquema tradicional de 10 días . En las cepas clínicas de varios países, como España, Italia, Finlandia, Japón

y Corea frecuentemente se observa resistencia a la eritromicina y otros macrólidos. Quizá este fenómeno es resultado del uso indiscriminado de esta clase de antimicrobianos. En las regiones donde el índice de resistencia es mayor de 5 a 10% se deben evitar los macrólidos a menos que se conozcan los resultados de la prueba de sensibilidad. Ya no se recomienda de manera sistemática practicar un cultivo de seguimiento después del tratamiento, aunque está justificado en algunos casos, como en los pacientes o familias con infecciones estreptocócicas frecuentes o en las situaciones con riesgo alto de fiebre reumática (p. ej., cuando se han descrito casos recientes de fiebre reumática en la comunidad).

Cuadro 121-3. Tratamiento de las infecciones por estreptococo del grupo A

Infección	Tratamiento[a]
Faringitis	Penicilina G benzatínica, 1.2 mU IM; *o* penicilina V, 250 mg PO cada 8 h o 500 mg PO cada 12 h x 10 días
	(Niños <27 kg; penicilina G benzatínica, 600 000 U IM *o* penicilina V, 250 mg PO cada 8-12 h x 10 días)
Impétigo	Igual que la faringitis
Erisipela y celulitis	Grave: penicilina G, 1-2 mU IV cada 4 h
	Leve a moderada: penicilina procaínica, 1.2 mU IM cada 12 h
Fascitis y miositis necrosante	Desbridación quirúrgica; *más* penicilina G 2-4 mU IV cada 4 h; *más* clindamicina[b] 600-900 mg cada 8 h
Neumonía y empiema	Penicilina G, 2-4 mU IV cada 4 h; *más* drenaje del empiema
Síndrome de choque séptico estreptocócico	Penicilina G, 2-4 mU IV cada 4 h; *más* clindamicina,[b] 600-900 mg cada 8 h; *más* inmunoglobulina intravenosa,[b] 2 g/kg en dosis única

[a] Alergia a la penicilina: eritromicina (10 mg/kg PO cada 6 h hasta un máximo de 250 mg por dosis) en lugar de penicilina oral. Otras opciones para el tratamiento parenteral son las cefalosporinas de primera generación, a condición de que la naturaleza de la alergia no sea una reacción de hipersensibilidad inmediata (anafilaxis o urticaria) o alguna otra manifestación grave (p. ej., eritema y fiebre acentuados) o vancomicina.

[b] Eficacia no comprobada, pero recomendada por varios expertos. Véase el texto para su descripción.

Complicaciones

Las complicaciones supurativas de la faringitis estreptocócica resultan muy poco frecuentes desde que se extendió el uso de los antibióticos para tratar la infección estreptocócica sintomática. Las complicaciones obedecen a la diseminación de la infección desde la mucosa faríngea hasta los tejidos más profundos mediante extensión directa o por vía hematógena o linfática; comprenden linfadenitis cervical, absceso periamigdalino o retrofaríngeo, sinusitis, otitis media, meningitis, bacteriemia, endocarditis y neumonía. Se descartará la presencia de complicaciones locales, como

formación de abscesos en el espacio periamigdalino o parafaríngeo, de los pacientes con síntomas excepcionalmente graves o prolongados o con dolor local aunado a fiebre alta y postración. Dos complicaciones no supurativas son la fiebre reumática aguda (cap. 302) y la glomerulonefritis posestreptocócica (cap. 264), las que se consideran resultado de las respuestas inmunitarias a la infección estreptocócica. Se ha demostrado que el tratamiento de la faringitis estreptocócica con penicilina reduce la probabilidad de fiebre reumática aguda pero no de glomerulonefritis posestreptocócica.

Fallo del tratamiento antibacteriano y estado de portador asintomático

En los cultivos de seguimiento se ha comprobado que hasta 20% de los habitantes de determinadas poblaciones presenta colonización faríngea asintomática por estreptococos del grupo A. No se ha publicado ninguna directriz definitiva sobre el tratamiento de estos portadores asintomáticos y de las personas asintomáticas que vuelven a obtener un cultivo faríngeo positivo tras recibir un ciclo completo de tratamiento de la faringitis sintomática. Una estrategia razonable consiste en administrar un solo ciclo de 10 días de penicilina para tratar la faringitis sintomática y, si persisten los cultivos positivos, no aplicar ningún otro tratamiento salvo que recidiven los síntomas. Según los estudios sobre la evolución natural de la condición de portador y de la infección estreptocócica, el riesgo de llegar a sufrir fiebre reumática y de transmitir la infección a otras personas es notablemente inferior entre los portadores asintomáticos que entre los pacientes con faringitis sintomática. Por consiguiente, casi nunca está justificado recurrir a medidas demasiado enérgicas para erradicar el estado de portador, salvo si el portador asintomático supone una fuente de infección para los demás. Los brotes de infección transmitida por los alimentos y de infección puerperal hospitalaria se han atribuido a portadores asintomáticos que quizá alberguen los microorganismos en la faringe, la piel, la vagina o el ano.

Tratamiento

Cuando un portador está transmitiendo la infección a otras personas, están justificados los esfuerzos por erradicar la condición de portador, aunque los datos disponibles se refieren exclusivamente al régimen óptimo que se debe emplear para eliminar el microorganismo cuando fracasa la monoterapia con penicilina. La combinación de penicilina V (500 mg cuatro veces al día durante 10 días) y rifampicina (600 mg dos veces al día en los últimos cuatro días) se utiliza para suprimir la condición de portador faríngeo. Un ciclo de 10 días de vancomicina por vía oral (250 mg cuatro veces al día) y rifampicina (600 mg dos veces al día) erradica la colonización rectal. No obstante, la experiencia con estos regímenes es limitada.

Escarlatina

La escarlatina es una infección estreptocócica, a menudo una faringitis, acompañada de un exantema característico (fig. 121-1). El exantema aparece por los efectos de una de las tres toxinas denominadas en la actualidad exotoxinas pirógenas estreptocócicas A, B y C, que antiguamente recibían el nombre de toxinas eritrógenas o de la escarlatina. En el pasado, se creía que la

escarlatina reflejaba la infección de una persona que carecía de inmunidad específica por una cepa de estreptococos del grupo A productora de toxinas. La sensibilidad a la escarlatina guardaba relación con los resultados de la prueba de Dick. Una pequeña cantidad de toxina eritrógena inyectada por vía intradérmica producía eritema local a las personas sensibles, mientras que no provocaba ninguna reacción a las que tenían inmunidad específica. Sin embargo, según los estudios posteriores, la aparición de escarlatina refleja una reacción de hipersensibilidad tras una exposición previa a la toxina. Por razones que aún se desconocen, la frecuencia de la escarlatina ha disminuido en los últimos años, aunque todavía prevalecen en la población algunas cepas de los estreptococos del grupo A que secretan exotoxinas pirógenas.

FIGURA 121-1.



Exantema de la escarlatina. El eritema finamente punteado ha confluido (escarlatiniforme); en ocasiones aparecen petequias con configuración lineal en el exantema de los pliegues corporales (líneas de Pastia). (De *Fitzpatrick, Johnson, Wolff: Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, 4a ed., New York, McGraw-Hill, 2001, con autorización.*)

Los síntomas de la escarlatina son los de la faringitis sola. El exantema aparece de ordinario el primer o segundo día de la enfermedad en la parte superior del tronco y se extiende hasta las extremidades, aunque respetando las palmas de las manos y las plantas de los pies. El exantema

está formado por pápulas minúsculas que confieren a la piel un tacto característico de "papel de lija". Los signos asociados consisten en palidez peribucal, "lengua en frambuesa" (aumento de tamaño de las papilas en una lengua cubierta que más tarde se descarna) y acentuación del exantema en los pliegues cutáneos (líneas de Pastia). El exantema remite en seis a nueve días, y algún tiempo después las palmas y las plantas se descaman. El diagnóstico diferencial de la escarlatina comprende otras causas de fiebre y exantema generalizado, como sarampión y otros exantemas víricos, enfermedad de Kawasaki, síndrome del choque tóxico y reacciones alérgicas generales (p. ej., erupciones por fármacos).

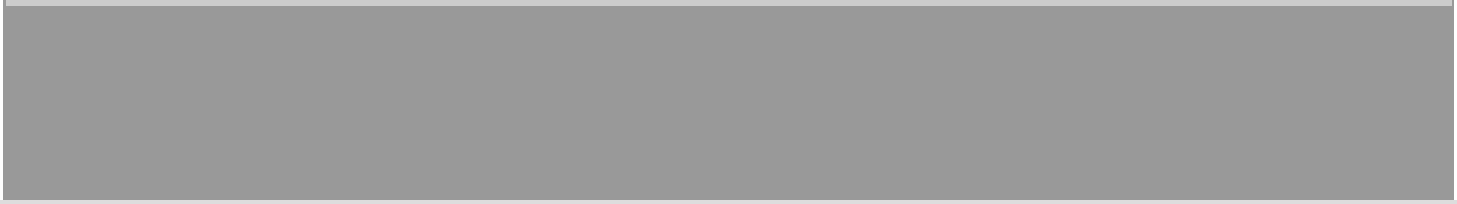
Infecciones de la piel y las partes blandas

Los estreptococos del grupo A (y en ocasiones otras especies estreptocócicas) provocan distintas infecciones que afectan a la piel, las partes blandas, los músculos y las fascias. Diversos síndromes clínicos que se reconocen por los tejidos afectados ofrecen una clasificación útil de las infecciones cutáneas y de las partes blandas, pero no todos los casos encajan exactamente en una sola categoría. Se recomienda utilizar los síndromes clásicos como guías generales a la hora de pronosticar el grado de afección hística de un paciente concreto, la posible evolución clínica y las probabilidades de tener que practicar una intervención quirúrgica o de aplicar medidas intensivas.

Impétigo (piodermia)

El impétigo es una infección superficial de la piel causada principalmente por estreptococos del grupo A y, en ocasiones, por otros estreptococos o por *Staphylococcus aureus*. El impétigo afecta ante todo a los niños pequeños, suele producirse durante los meses cálidos y es más común en los países semitropicales o tropicales que en las regiones más frías. La infección es más frecuente en los niños que viven rodeados de falta de higiene. En los estudios prospectivos se ha comprobado que la colonización de la piel intacta por los estreptococos del grupo A precede a la infección clínica. Un traumatismo leve, como un arañazo o la picadura de un insecto, bastan para inocular los microorganismos en la piel. Por consiguiente, la mejor forma de evitar el impétigo consiste en mantener una higiene adecuada. Las zonas que suelen resultar afectadas son la cara (particularmente alrededor de la nariz y de la boca) y las extremidades inferiores, aunque también se detectan lesiones en otras partes del cuerpo. Cada lesión comienza como un grupo de pápulas rojas que pronto se convierten en vesículas y pústulas que se rompen y se funden formando las características costras con forma de panal (fig. 121-2). De ordinario, las lesiones son indoloras y los pacientes no parecen enfermos. La fiebre no es una de las características del impétigo y, si aparece, indica que la infección se ha extendido a los tejidos profundos o un diagnóstico alternativo.

FIGURA 121-2.





El impétigo contagioso es una infección superficial causada por estreptococo o *Staphylococcus aureus* que consiste en costras color miel y erosiones eritematosas serosas. Algunas veces conlleva lesiones bulosas. (Cortesía de *Mary Spraker, MD.*)

La presentación clásica del impétigo apenas entraña dificultades diagnósticas. En los cultivos de las lesiones impetiginosas se obtienen a menudo *S. aureus* y estreptococos del grupo A, pero según diversos estudios longitudinales, en casi todos los casos al principio se aíslan estreptococos y, más tarde, aparecen estafilococos, probablemente como microflora colonizadora secundaria. En el pasado, la penicilina casi siempre resultaba eficaz contra estas infecciones; sin embargo, en los últimos años son comunes los fracasos del tratamiento con este fármaco, lo que indica que las cepas de *S. aureus* se han convertido en una causa más destacada de impétigo. El *impétigo ampolloso* provocado por *S. aureus* se distingue de las infecciones estreptocócicas típicas por la presencia de lesiones ampollosas más extensas que se rompen y originan costras similares al papel en vez de las gruesas costras de color ámbar características del impétigo estreptocócico. Otras lesiones cutáneas que pueden confundirse con el impétigo comprenden las de tipo herpético, tanto el herpes simple bucolabial, como la varicela o el herpes zoster. Por lo general, las lesiones herpéticas se distinguen por la presencia de vesículas agrupadas más diferenciadas y por los

resultados positivos de la prueba de Tzanck. En los casos más difíciles se detectan estreptococos del grupo A en los cultivos del líquido vesicular cuando se trata de impétigo y el *virus del herpes* si la infección es herpética.

Tratamiento

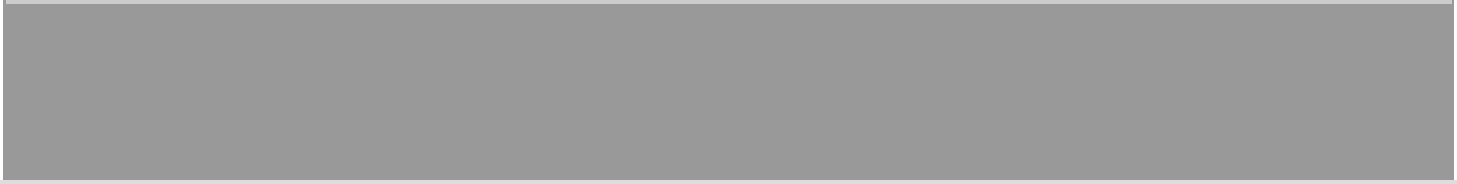
El tratamiento del impétigo estreptocócico es el mismo que el de la faringitis estreptocócica. Teniendo en cuenta que *S. aureus* se ha convertido en una causa relativamente frecuente de impétigo, los regímenes empíricos deben cubrir la acción de los estreptococos y de *S. aureus.* Por ejemplo, se puede administrar dicloxacilina o cefalexina a razón de 250 mg cuatro veces al día durante 10 días. También resulta eficaz la pomada de mupirocina por vía tópica. La fiebre reumática no constituye una secuela de las infecciones cutáneas estreptocócicas, aunque en ocasiones aparece glomerulonefritis posestreptocócica tras una infección cutánea o faríngea. Se desconoce la razón de esta diferencia, aunque una hipótesis propone que la respuesta inmunitaria necesaria para la aparición de fiebre reumática tiene lugar únicamente tras la infección de la mucosa faríngea. Asimismo, los tipos de proteína M vinculados a las cepas de los estreptococos del grupo A que provocan faringitis difieren por lo general de los que se asocian con las lesiones cutáneas; así pues, las cepas que ocasionan faringitis pueden resultar reumatógenas, pero no así las cepas relacionadas con las infecciones cutáneas.

Celulitis

La inoculación de microorganismos en la piel ocasiona una infección de la piel y los tejidos subcutáneos, llamada también *celulitis*. La vía de acceso puede ser una herida traumática o quirúrgica, la picadura de un insecto o cualquier otra herida cutánea. La vía de acceso casi nunca resulta evidente.

Una de las formas de la celulitis estreptocócica, la *erisipela*, se caracteriza por la tonalidad roja oscura de la piel afectada, que forma una meseta claramente limitada por la piel normal circundante (fig. 121-3). La lesión es cálida al tacto, a veces resulta dolorosa con la palpación y presenta un aspecto brillante y tumefacto. La piel tiene a menudo una textura de *piel de naranja* que se atribuye a la afección de los vasos linfáticos superficiales; a veces se forman vesículas o ampollas superficiales, de ordinario tras dos o tres días. Por lo general, la lesión aparece en algunas horas y se vincula con fiebre y escalofríos. La erisipela suele afectar a determinadas regiones: la zona malar del rostro (que a menudo se extiende sobre el puente de la nariz o a la región malar contralateral) y las extremidades inferiores. Tras el primer episodio, no son infrecuentes las recidivas en el mismo punto, a veces varios años después.

FIGURA 121-3.





La erisipela es una infección estreptocócica de la capa superficial de la dermis y se compone de placas calientes bien delimitadas, eritematosas y edematosas.

Los casos clásicos de erisipela, caracterizados por los rasgos anteriores, obedecen casi siempre a los estreptococos hemolíticos beta, a menudo del grupo A y, en ocasiones, de los grupos C o G. Sin embargo, el aspecto de la celulitis estreptocócica no suele ser lo bastante distintivo para permitir un diagnóstico específico basado en las pruebas clínicas. A veces, la zona afectada no es uno de los lugares típicos de la erisipela, la lesión tiene un color menos intenso de lo habitual y se funde con la piel circundante y el paciente no parece muy enfermo. En estos casos, parece prudente ampliar el espectro de los antimicrobianos empíricos e incluir algunos que actúen sobre patógenos, en especial *S. aureus,* que puedan provocar celulitis. Se debe sospechar una infección estafilocócica si la celulitis rodea una herida o una úlcera.

La celulitis estreptocócica suele aparecer en las regiones que han sufrido una alteración del drenaje linfático normal: lugares afectados por un episodio previo de celulitis, el brazo homolateral a una mastectomía y a la disección del ganglio linfático axilar, una extremidad inferior que haya sufrido trombosis venosa profunda o linfedema crónico o tras la extracción de la vena safena para una derivación aortocoronaria. El microorganismo puede penetrar por una rotura de la barrera dérmica

situada a cierta distancia del punto en el que aparecerá la celulitis clínica. Por ejemplo, algunos pacientes con episodios recidivantes de celulitis de las piernas secundaria a la extracción de la vena safena únicamente dejarán de sufrir recidivas si se trata la tiña del pie homolateral a la extremidad afectada, es decir, las fisuras cutáneas por las que hayan accedido los estreptococos que, con posterioridad, produjeron la infección en una localización más proximal a la lesión previa. La celulitis estreptocócica puede afectar también a heridas quirúrgicas recientes. Los estreptococos del grupo A figuran entre los pocos patógenos bacterianos que pueden producir signos de infección y celulitis circundante de una herida en las 24 h posteriores a la intervención. Estas infecciones de heridas suelen incluir un exudado ligero y se propagan con rapidez, en forma de celulitis de la piel y los tejidos subcutáneos o como una infección de los tejidos más profundos (véase más adelante en el presente capítulo). La infección de una herida o la celulitis circunscrita provocadas por estreptococos también pueden asociarse a *linfangitis,* que se manifiesta por la presencia de estrías rojas que se extienden de forma proximal por los vasos linfáticos superficiales a partir del foco infeccioso.

Tratamiento

Véanse el cuadro 121-3 y el capítulo 110.

Infecciones de las partes blandas profundas

La *fascitis necrosante,* denominada también *gangrena por estreptococos hemolíti*cos, se define como una infección de las fascias superficiales o profundas que recubren los músculos de una extremidad o del tronco. La fuente de la infección puede ser la piel (los microorganismos se introducen en el tejido debido a un traumatismo [en ocasiones trivial]) o la microflora intestinal; en este caso, los patógenos se liberan durante una intervención quirúrgica abdominal o a partir de una fuente intestinal oculta, como un absceso diverticular o del apéndice. En ambas formas de fascitis necrosante, no siempre se hace patente el lugar de la inoculación y, a menudo, se encuentra a cierta distancia del punto de afección clínica; por ejemplo, la introducción de microbios a través de un traumatismo leve de la mano puede asociarse con la infección clínica de los tejidos que recubren el hombro o el tórax. En los casos relacionados con la microflora intestinal, la infección suele ser polimicrobiana y estar provocada por una mezcla de bacterias anaerobias (como *Bacteroides fragilis* o estreptococos anaerobios) y por microorganismos facultativos (de ordinario, bacilos gramnegativos). Los casos que no guardan relación con la contaminación por microorganismos intestinales son causados a menudo por estreptococos del grupo A, solos o combinados con otros patógenos (casi siempre, *S. aureus*). En general, los estreptococos del grupo A participan en 60% de los casos de fascitis necrosante. El inicio de los síntomas suele ser bastante agudo y está caracterizado por dolor intenso en el lugar afectado, malestar general, fiebre, escalofríos y postración general. En la exploración física, en especial al principio del proceso, no se observa ningún dato sorprendente, sólo eritema mínimo de la piel. El dolor y la sensibilidad con la palpación suelen ser intensos. En cambio, cuando la celulitis es más superficial, el aspecto de la piel parece más anómalo, mientras que el dolor espontáneo y con la palpación tienen carácter leve o

moderado. A medida que avanza la infección (a menudo en cuestión de horas), la intensidad y la magnitud de los síntomas se agravan, las lesiones cutáneas se tornan más evidentes y aparecen un eritema oscuro o moteado y edema. El notable dolor con la palpación de la zona afectada evoluciona hasta la anestesia y la propagación del proceso inflamatorio produce el infarto de los nervios cutáneos.

Aunque la miositis está causada casi siempre por una infección por *S. aureus,* los estreptococos del grupo A ocasionan a veces abscesos de los músculos estriados *(miositis estreptocócica)* sin apenas afectar a las fascias circundantes ni a la piel de la superficie. La presentación suele ser subaguda, aunque también se ha descrito una forma fulminante vinculada a intoxicación general, bacteriemia y una tasa de mortalidad alta. La forma fulminante refleja la misma enfermedad subyacente observada en la fascitis necrosante, aunque en este caso el proceso inflamatorio necrosante se extiende hasta los propios músculos y no se limita a las capas fasciales.

Tratamiento

Si se sospecha la presencia de fascitis necrosante, está indicada una exploración quirúrgica precoz con fines diagnósticos y terapéuticos. La cirugía revela necrosis y la presencia de líquido inflamatorio en las fascias (por encima y entre los músculos), aunque no se detecta afección de los propios músculos. El proceso se extiende a menudo más allá de la zona afectada y se precisa desbridamiento. El drenaje y el desbridamiento son básicos para tratar la fascitis necrosante; la antibioticoterapia constituye un medio coadyuvante de utilidad (cuadro 121-3), pero la cirugía puede salvar la vida del paciente.

El tratamiento de la miositis estreptocócica consiste en el drenaje quirúrgico (de ordinario, mediante procedimiento abierto que permita evaluar la magnitud de la infección y garantice un desbridamiento apropiado de los tejidos afectados) y la administración de dosis altas de penicilina (cuadro 121-3).

Neumonía y empiema

Los estreptococos del grupo A provocan en ocasiones neumonía, por lo general, de personas previamente sanas. Los síntomas aparecen de forma súbita o gradual y suelen consistir en dolor precordial pleurítico, fiebre, escalofríos y disnea. Casi siempre se observa tos, aunque no suele ser un rasgo destacado. Alrededor de 50% de los pacientes con neumonía por estreptococos del grupo A sufre un derrame pleural asociado. A diferencia de lo que sucede con los derrames paraneumónicos estériles característicos de la neumonía neumocócica, los que complican la neumonía estreptocócica casi siempre se infectan. Al principio de la enfermedad se detecta en la radiografía de tórax la presencia del líquido del empiema, cuyo tamaño aumenta rápidamente. Estas acumulaciones pleurales deben drenarse, ya que tienden a enclaustrarse pronto, lo que se traduce en una reacción fibrótica crónica que debe eliminarse mediante toracotomía.

Bacteriemia, septicemia puerperal y síndrome del choque tóxico

estreptocócico

La bacteriemia por estreptococos del grupo A se vincula a menudo con una infección local identificable. Aparece de forma excepcional con faringitis no complicada; en ocasiones, con celulitis o neumonía y, con relativa frecuencia, con fascitis necrosante. La bacteriemia sin una fuente identificada eleva la probabilidad de endocarditis, un absceso oculto u osteomielitis. La bacteriemia estreptocócica puede seguirse de distintas infecciones focales, como endocarditis, meningitis, artritis séptica, osteomielitis, peritonitis y abscesos viscerales.

Los estreptococos del grupo A provocan en ocasiones complicaciones infecciosas del parto, a menudo, endometritis y bacteriemia asociada. Antes del descubrimiento de los antibióticos, la septicemia puerperal solía obedecer a los estreptococos del grupo A, pero en la actualidad está causada con mayor frecuencia por los del grupo B. Distintos brotes nosocomiales de infección puerperal provocada por estreptococos del grupo A se han atribuido a un portador asintomático, a menudo una persona presente en el parto. El microorganismo puede alojarse en la piel, la garganta, el ano o la vagina.

Al final de 1980, comenzaron a describirse casos de infección por estreptococos del grupo A vinculadas a choque y a insuficiencia multiorgánica. Este síndrome se ha denominado síndrome del choque tóxico (*toxic shock syndrome*, TSS) estreptocócico porque comparte algunas características con el TSS estafilocócico. En 1993 un grupo de médicos, microbiólogos y epidemiólogos definió en colaboración con el CDC los casos de síndrome del choque tóxico por estreptococos del grupo A (cuadro 121-4). Los rasgos generales de la enfermedad comprenden fiebre, hipotensión, alteración renal y síndrome disneico. Se han comunicado distintos tipos de exantema, aunque sólo aparecen en raras ocasiones. Las anomalías de laboratorio consisten en una desviación notable a la izquierda del recuento leucocitario, en el que se detectan muchos granulocitos inmaduros; hipocalcemia, hipoalbuminemia y trombocitopenia, que a menudo se agrava al segundo o tercer día de enfermedad. A diferencia de lo que sucede con los enfermos con choque tóxico estafilocócico, la mayoría de los pacientes con el síndrome estreptocócico sufre bacteriemia. La infección asociada más común es la de los tejidos blandos (fascitis necrosante, miositis o celulitis) aunque se han descrito otras muchas de tipo local, como neumonía, peritonitis, osteomielitis y miometritis. El síndrome del choque tóxico estreptocócico se vincula con una tasa de mortalidad de 30% y la mayor parte de los fallecimientos son secundarios a choque e insuficiencia respiratoria. Debido a esta evolución, de avance rápido y mortal, resulta esencial reconocer este síndrome cuanto antes. Se aplicarán medidas enérgicas de sostén, consistentes en reposición de líquidos, administración de vasotensores y ventilación mecánica, además de antimicrobianos; en los casos vinculados a fascitis necrosante, se efectúará un desbridamiento quirúrgico. Se ignora la razón exacta por la que determinados pacientes sufren este síndrome fulminante, aunque en los primeros estudios de las cepas estreptocócicas aisladas de estos enfermos se demostró un estrecho vínculo con la síntesis de exotoxina pirógena A. Esta relación ha sido fluctuante en las series sucesivas de casos. La exotoxina pirógena A y otras exotoxinas estreptocócicas actúan como superantígenos para desencadenar la

liberación de citocinas inflamatorias a partir de los linfocitos T. La fiebre, el choque y la disfunción orgánica en la TSS estreptocócica quizá reflejan, por lo menos parcialmente, los efectos sistémicos de la liberación de citocinas gobernada por superantígenos.

Cuadro 121-4. Definición propuesta del síndrome de choque tóxico estreptocócico[a]

I. Aislamiento de estreptococos del grupo A *(S. pyogenes)*
A. A partir de una localización normalmente estéril (p. ej., sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural o peritoneal, biopsia de tejido, herida quirúrgica)
B. A partir de una localización no estéril (p. ej., faringe, esputo, vagina, lesión cutánea superficial)
II. Signos clínicos de gravedad
A. Hipotensión: presión arterial sistólica ≤90 mmHg en adultos o en el quinto centil para la edad en los niños *y*
B. Dos o más de los signos siguientes:
1. Afección renal: valor de creatinina sérica ≥177 μmol/L (≥ 2 mg/100 ml) de los adultos o por lo menos el doble del límite superior de lo normal para la edad; para pacientes con nefropatía preexistente, una elevación sobre el nivel basal del doble o más
2. Coagulopatía: recuento plaquetario: ≤100 x 10^9/L (100 000/μl) *o* coagulación intravascular diseminada definida por la prolongación de los tiempos de coagulación, bajo nivel de fibrinógeno y presencia de productos de degradación de la fibrina
3. Afección hepática: concentración de aminotransferasa de alanina (SGOT), de aminotransferasa de aspartato (SGPT) o de bilirrubina total por lo menos dos veces mayor que el límite superior de la normalidad para la edad; para pacientes con hepatopatía preexistente, una elevación sobre el nivel basal del doble o más
4. Síndrome apneico del adulto, definido por la instauración aguda de infiltrados pulmonares difusos, e hipoxemia en ausencia de insuficiencia cardíaca; *o* datos de aumento difuso de la permeabilidad capilar que se manifiesta por edema generalizado de comienzo agudo; *o* derrames pleurales o peritoneales con hipoalbuminemia
5. Exantema maculoso eritematoso generalizado que a veces se descama
6. Necrosis de las partes blandas, incluidas fascitis o miositis necrosante, *o* gangrena

[a] Un caso que cumpla los criterios IA, IIA y IIB se considera *confirmado*. Un cuadro que cumple los criterios IB, IIA y IIB se considera *probable* si no se descubre otra causa.

Abreviaturas: SGOT, transaminasa sérica glutámica oxalacética (*serum glutamic oxalo-acetic transaminase*); SGPT, transaminasa sérica glutámica pirúvica (*serum glutamic pyruvic transaminase*).

Fuente: Working Group on Severe Streptococcal Infections, 1993.

Tratamiento

Teniendo en cuenta la posible función de las exotoxinas o de otras toxinas estreptocócicas en el síndrome del choque tóxico estreptocócico, algunas autoridades recomiendan tratar a los pacientes

afectados con clindamicina, ya que (gracias a su acción directa sobre la síntesis proteínica) interrumpe pronto la producción de toxinas con mayor eficacia que la penicilina, fármaco que actúa en la pared celular (cuadro 121-3). Esta recomendación está respaldada por estudios de un modelo experimental de miositis estreptocócica, en el que los ratones tratados con clindamicina presentaron una tasa de supervivencia más alta que los que recibieron penicilina. No se cuenta con datos comparables sobre el tratamiento de las infecciones humanas. Aunque la resistencia a la clindamicina es infrecuente entre los estreptococos del grupo A (<2% en las cepas aisladas en Estados Unidos), se han documentado algunos casos. Así pues, si se administra clindamicina como tratamiento inicial de un paciente en estado crítico, se debe aplicar también penicilina hasta que se conozca la sensibilidad antibiótica de la cepa estreptocócica.

Se ha propuesto la administración de inmunoglobulina por vía intravenosa como tratamiento coadyuvante del choque tóxico estreptocócico; es probable que los preparados a base de mezclas de inmunoglobulina contengan anticuerpos capaces de neutralizar los efectos de las toxinas estreptocócicas (cuadro 121-3). En algunos informes aislados se han comunicado respuestas clínicas favorables a la inmunoglobulina intravenosa, pero aún no se han practicado ensayos controlados con esta modalidad terapéutica.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Estreptococos de los grupos C y G

Los estreptococos de los grupos C y G son bacterias hemolíticas beta que en ocasiones provocan infecciones humanas similares a las causadas por los del grupo A, como faringitis, celulitis e infecciones de los tejidos blandos, neumonía, bacteriemia, endocarditis y artritis séptica. Se han señalado también septicemia puerperal, meningitis, absceso epidural, absceso intraabdominal, infección urinaria y septicemia neonatal. Los estreptococos del grupo C suponen una causa común de infección de los animales domésticos, en particular los caballos y bovinos, y algunas infecciones humanas se contraen por el contacto con animales o por el consumo de leche sin pasteurizar. La bacteriemia y la artritis séptica son causadas por estreptococos del grupo G con mayor frecuencia que por los del grupo C. La bacteriemia por estreptococos de los grupos C o G afecta casi siempre a pacientes ancianos o a enfermos crónicos y (si no existe una infección local evidente) es probable que refleje endocarditis. La artritis séptica, a veces de diversas articulaciones, en ocasiones aparece sola y en otras complica la endocarditis.

Tratamiento

La penicilina constituye el fármaco preferente para el tratamiento de las infecciones por estreptococos de los grupos C y G. La antibioticoterapia es la misma que para los pacientes con síndromes similares provocados por estreptococos del grupo A (cuadro 121-3). Se debe administrar penicilina por vía intravenosa (2 a 4 mU cada 4 h) a los pacientes con bacteriemia o artritis séptica. Todos los estreptococos de los grupos C y G son sensibles a este fármaco y casi todos resultan inhibidos *in vitro* con concentraciones ≤0.03 μg/ml. Algunos aislamientos muestran tolerancia: aunque son inhibidos con concentraciones reducidas de penicilina, sólo se destruyen con cifras notablemente altas. Se ignora la importancia clínica de la tolerancia. Dada la escasa respuesta clínica de algunos pacientes a la penicilina sola, algunos autores recomiendan añadir gentamicina (1 mg/kg cada 8 h para los pacientes con una función renal normal) para el tratamiento de la endocarditis o de la artritis séptica causada por estreptococos de los grupos C o G; no obstante, no se ha demostrado que el tratamiento combinado resulte superior a la penicilina sola. Los pacientes con infecciones articulares precisan a menudo aspiraciones repetidas o drenaje abierto y desbridamiento; la respuesta al tratamiento es lenta, en especial la de los pacientes debilitados y la de los que presentan afección de más de una articulación. La infección de las prótesis articulares casi siempre exige la extracción de la prótesis además de la administración de antibióticos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Estreptococos del grupo B

En un primer momento, los estreptococos del grupo B de Lancefield se identificaron como una causa de mastitis vacuna, pero desde entonces han supuesto una de las principales causas de septicemia y meningitis de los niños recién nacidos. Los estreptococos del grupo B son también causantes comunes de fiebre durante el parto y provocan, en ocasiones, infecciones graves en adultos que no guardan relación con el embarazo. El grupo B de Lancefield consta de una sola especie, *S. agalactiae,* identificada definitivamente con antisuero específico contra el antígeno del carbohidrato del grupo B relacionado con la pared celular. Un aislamiento estreptocócico se puede clasificar de forma provisional dentro del grupo B basándose en las pruebas bioquímicas, como la hidrólisis del hipurato sódico (resultados positivos en 99% de las cepas), la hidrólisis de agar de esculina y bilis (99 a 100% negativos), la sensibilidad a la bacitracina (resistencia en 92% de las cepas) y la producción de factor CAMP (resultados positivos en 98 a 100%). El factor CAMP es una fosfolipasa sintetizada por los estreptococos del grupo B que se traduce en hemólisis sinérgica con la lisina beta producida por determinadas cepas de *S. aureus*. Su presencia se demuestra por la extensión cruzada de la cepa analizada de otra cepa estafilocócica adecuada en una placa de agar sangre. Los estreptococos del grupo B que causan infecciones humanas están encapsulados por uno de nueve polisacáridos antigénicamente distintos. Se ha demostrado de forma experimental que el polisacárido capsular resulta esencial para la virulencia del microorganismo. Los anticuerpos contra el polisacárido capsular confieren protección frente a los estreptococos del grupo B del mismo tipo capsular (pero no de un tipo distinto).

Infección de los neonatos

Existen dos tipos generales de infección por estreptococos del grupo B que afectan a los lactantes y se definen por la edad del paciente en el momento de su aparición. Las *infecciones precoces* tienen lugar en la primera semana de vida y comienzan a una mediana de edad de 20 h. Alrededor de 50% de estos lactantes presentan signos de enfermedad por estreptococos del grupo B cuando nacen. La infección se contrae durante el parto o momentos antes a partir de microorganismos que colonizan las vías genitales maternas. Según los estudios de seguimiento, 5 a 40% de las mujeres portan estreptococos del grupo B en la vagina o el recto. Cerca de 50% de los niños nacidos por vía vaginal de madres portadoras resultan colonizados, aunque sólo 1 a 2% de ellos llega a sufrir una infección clínicamente evidente. El parto prematuro y los factores de riesgo materno (parto prolongado, complicaciones obstétricas y fiebre materna) constituyen otros factores. La

presentación de la infección precoz coincide con la de otras formas de septicemia neonatal. Los datos típicos comprenden apnea, letargo e hipotensión. Casi todos los lactantes con enfermedad precoz sufren además bacteriemia, entre la tercera parte y la mitad presentan neumonía o síndrome apneico y otra tercera parte tiene meningitis.

Las *infecciones tardías* afectan a los lactantes de entre una semana y tres meses de edad, y aparece a una edad promedio de tres o cuatro semanas. El microorganismo infeccioso se contrae durante el parto (como sucede en las infecciones precoces) o con posterioridad, por el contacto con la madre o con el personal de la sala de recién nacidos que estén colonizados o por otra fuente. La meningitis supone la manifestación más común de infección tardía y en casi todos los casos se vincula con una cepa de tipo III capsular. Los niños presentan fiebre, letargo o irritabilidad, comen mal y sufren crisis convulsivas. Los otros tipos de infección tardía comprenden bacteriemia sin una causa identificada, osteomielitis, artritis séptica y celulitis facial vinculada a adenitis submandibular o preauricular.

Tratamiento

La penicilina constituye el tratamiento preferente de todas las infecciones por estreptococos del grupo B. Por lo general, se administra un tratamiento empírico de amplio espectro para tratar la posible septicemia bacteriana, formado por ampicilina y gentamicina, hasta disponer de los resultados del cultivo. Cuando se detectan estreptococos del grupo B, muchos pediatras siguen aplicando gentamicina junto con ampicilina o penicilina durante algunos días hasta observar una mejoría clínica. Los lactantes con bacteriemia o infección de las partes blandas deben recibir penicilina a razón de 200 000 U/kg por día en dosis divididas; la meningitis se trata con 400 000 U/kg por día durante, al menos, 14 días debido al riesgo de recidiva si se administran ciclos más breves.

Prevención

La incidencia de infecciones por estreptococos del grupo B es excepcionalmente alta en los lactantes nacidos de mujeres con factores de riesgo: parto prematuro, rotura precoz de las membranas (>24 h antes del parto), parto prolongado, fiebre o corioamnionitis. La fuente habitual de los microorganismos que infectan a los recién nacidos es la vía del parto, por lo que se ha intentado prevenir las infecciones por estreptococos del grupo B identificando a las madres portadoras de alto riesgo y tratándolas con distintas formas de antibiótico o inmunoprofilaxis. La administración profiláctica de ampicilina o penicilina a estas pacientes durante el parto ha reducido el riesgo de infección en los recién nacidos. Este método se ha visto entorpecido por las dificultades logísticas que entraña la identificación de las mujeres colonizadas antes del parto, dado que los resultados de los cultivos vaginales efectuados al comienzo del embarazo apenas predicen al condición de portadora en el parto. Los CDC recomiendan realizar detecciones sistemáticas de colonización anogenital en las mujeres a las 35 a 37 semanas de embarazo obteniendo una muestra con hisopo del tercio inferior de la vagina y la región anorrectal para someterla a cultivo. En las mujeres con un

cultivo positivo y en las que han dado a luz previamente a un lactante con una infección por estreptococo del grupo B o con antecedente de bacteriuria por estreptococo del grupo B durante el embarazo se recomienda quimioprofilaxis durante el parto. Las mujeres cuyo resultado del cultivo se desconoce y que comienzan con trabajo de parto prematuro (<37 semanas), ruptura prolongada de membranas (>18 h) o fiebre durante el parto también deben recibir quimioprofilaxis durante el parto. El esquema recomendado para esta quimioprofilaxis consta de 5 millones de U de penicilina G seguidos de 2.5 millones de U cada 4 h hasta el parto. Otra opción en las mujeres con antecedente de alergia a la penicilina que no tienen riesgo de padecer anafilaxis es la cefazolina. En las mujeres con antecedente de hipersensibilidad inmediata se puede utilizar clindamicina o eritromicina, pero sólo si se ha demostrado que las cepas clínicas son sensibles. Cuando no existen pruebas de sensibilidad o bien éstas indican resistencia se recurre a la vancomicina.

El tratamiento de todas las gestantes colonizadas o con factores de riesgo para la infección neonatal se traducirá en una exposición de 15 a 25% de las embarazadas y los recién nacidos a los antibióticos, lo que implica un riesgo de reacciones alérgicas y de desarrollo de microorganismos resistentes. Aunque todavía se encuentra en fase de desarrollo, la vacuna contra los estreptococos del grupo B ofrecerá en el futuro una mejor solución. La transmisión de anticuerpos maternos a través de la placenta induce títulos protectores en el recién nacido, por lo que se está intentado crear una vacuna contra los estreptococos del grupo B que pueda administrarse a las mujeres en edad fértil antes o durante el embarazo. Los resultados obtenidos en los ensayos clínicos en fase 1 con vacunas conjugadas con proteínas del polisacárido capsular de los estreptococos del grupo B indican que una vacuna conjugada y polivalente resultaría innocua y sumamente inmunógena.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 15994562]

Infección de los adultos

La mayor parte de las infecciones por estreptococos del grupo B de los adultos guarda relación con el embarazo y el parto. La fiebre durante el parto (la manifestación más común) se acompaña a veces de síntomas y signos de endometritis o corioamnionitis (distensión abdominal y dolor del útero o los anexos con la palpación). Tanto los hemocultivos como los exudados vaginales suelen ser positivos. La bacteriemia tiene a menudo carácter transitorio, pero en ocasiones determina la aparición de meningitis o endocarditis. Las infecciones de los adultos que no guardan relación con el período puerperal afectan de ordinario a personas ancianas o con alguna enfermedad crónica de base, como la diabetes mellitus o un tumor maligno. Entre las infecciones descritas con cierta frecuencia en los adultos cabe citar la celulitis y la infección de las partes blandas (incluidas las úlceras cutáneas diabéticas infectadas), la infección urinaria, la neumonía, la endocarditis y la artritis séptica. Se han descrito también meningitis, osteomielitis y abscesos intraabdominales o pélvicos.

Tratamiento

Los estreptococos del grupo B son menos sensibles a la penicilina que los del grupo A y precisan

dosis algo más altas. Los adultos con infecciones circunscritas graves (neumonía, pielonefritis, absceso) deben recibir dosis aproximadas de 12 millones de U de penicilina G al día, mientras que aquéllos con endocarditis o meningitis han de tratarse con 18 a 24 millones de U al día en dosis divididas. La vancomicina constituye una alternativa aceptable para las personas alérgicas a la penicilina.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enterococos y estreptococos no enterocócicos del grupo D

Enterococos

En el grupo D de Lancefield se encuadran los enterococos, microorganismos clasificados en la actualidad como género independiente, y los estreptococos del grupo D no enterocócicos. Los enterococos se diferencian de los estreptococos del grupo D no enterocócicos por su capacidad para crecer en presencia de cloruro sódico a 6.5% y por los resultados de otras pruebas bioquímicas. Los patógenos importantes para la especie humana son *E. faecalis* y *E. faecium.* Estos microorganismos suelen producir infección de los pacientes ancianos o debilitados o de las personas que han sufrido una alteración de la barrera mucosa o epitelial o que han recibido tratamiento antibiótico que haya alterado el equilibrio de la microflora normal. Las infecciones urinarias provocadas por los enterococos son bastante comunes, en especial entre los pacientes que han recibido antibióticos o se han sometido a una manipulación de las vías urinarias. Los enterococos suponen una causa frecuente de bacteriemia hospitalaria para las personas que portan catéteres intravasculares. Estos microorganismos provocan 10 a 20% de los casos de endocarditis bacteriana de las válvulas nativas y protésicas. La presentación de la endocarditis enterocócica suele ser subaguda, aunque a veces resulta aguda y se sigue de una destrucción valvular que avanza con rapidez. Los enterococos se aíslan a menudo de la bilis y contribuyen a las complicaciones infecciosas de la cirugía biliar y a los abscesos hepáticos. Es más, se aíslan a menudo de infecciones polimicrobianas originadas en la microflora intestinal (p. ej., abscesos intraabdominales), de heridas quirúrgicas abdominales y de úlceras de los pies en los diabéticos. Estas infecciones mixtas remiten a menudo tras la administración de antimicrobianos sin actividad contra los enterococos, aunque está justificado el tratamiento dirigido específicamente contra estos patógenos cuando constituyen la especie predominante o se aíslan de hemocultivos.

Tratamiento

A diferencia de lo que sucede con otros estreptococos, los enterococos no son destruidos de forma fiable por la penicilina ni la ampicilina solas en las concentraciones sanguíneas o hísticas que se logran en clínica. La ampicilina alcanza concentraciones urinarias lo bastante altas para constituir una monoterapia adecuada para las infecciones urinarias no complicadas. Las pruebas *in vitro* han demostrado la destrucción sinérgica de casi todas las cepas enterocócicas con la combinación de penicilina o ampicilina con un aminoglucósido, por lo que se recomienda aplicar un tratamiento

combinado para tratar la endocarditis y la meningitis enterocócicas; el régimen está formado por penicilina (3 a 4 millones de U cada 4 h) o ampicilina (2 g cada 4 h) más una dosis intermedia de gentamicina (1 mg/kg cada 8 h para los pacientes con función renal normal). La endocarditis enterocócica debe tratarse durante, como mínimo, cuatro semanas y a lo largo de seis semanas si los síntomas han durado tres meses, o más, o si la infección afecta a una válvula cardíaca protésica. En cuanto a la bacteriemia sin endocarditis y otras infecciones enterocócicas graves, no se sabe si la eficacia de la monoterapia con un betalactámico mejora añadiendo gentamicina, pero muchos especialistas en enfermedades infecciosas utilizan el tratamiento combinado para tales infecciones, en particular en pacientes en estado crítico. Si existe alergia, la penicilina puede sustituirse por vancomicina combinada con gentamicina. Los enterococos son resistentes a todas las cefalosporinas, por lo que no se recomienda emplear esta clase de antibióticos para tratar las infecciones enterocócicas.

Se efectuarán pruebas de sensibilidad antimicrobiana de forma sistemática con las cepas enterocócicas aisladas de pacientes con infecciones graves, y el tratamiento se ajustará según los resultados (cuadro 121-5). Casi todos los enterococos son resistentes a la estreptomicina, por lo que este fármaco no debe administrarse para tratar la infección enterocócica salvo que se haya comprobado la sensibilidad de la cepa en pruebas *in vitro*. Es frecuente (aunque se encuentra menos extendida que la resistencia a la estreptomicina) la resistencia alta a la gentamicina, con una concentración inhibitoria mínima (*minimum inhibitory concentration*, MIC) mayor de 2 000 µg/ml. Resulta preciso comprobar si los enterococos resistentes a la gentamicina son sensibles a la estreptomicina, como sucede en algunas ocasiones. Si el aislamiento muestra resistencia a todos los aminoglucósidos, a veces resulta eficaz el tratamiento con penicilina o ampicilina sola. La administración prolongada (al menos durante seis semanas) de dosis altas de ampicilina (p. ej., 12 g/ día) se recomienda para la endocarditis debido a estos enterococos tan resistentes.

Cuadro 121-5. Opciones terapéuticas para las infecciones enterocócicas resistentes a los antibióticos

Patrón de resistencia	Tratamiento recomendado
Producción de betalactamasa	Gentamicina más ampicilina-sulbactam, amoxicilina-ácido clavulánico, imipenem o vancomicina
Resistencia a los betalactámicos, pero sin producción de betalactamasa	Gentamicina más vancomicina
Resistencia de alto nivel a la gentamicina	Aislamiento sensible a la estreptomicina: estreptomicina más ampicilina o vancomicina
	Aislamiento resistente a la estreptomicina: no existe ningún tratamiento de eficacia demostrada (infusión continua de ampicilina, tratamiento prolongado)
Resistencia a la vancomicina	Ampicilina más gentamicina

Resistencia a la vancomicina y a los betalactámicos	No existen fármacos con actividad bactericida uniforme; linezolid (todos los enterococos) o quinupristina-dalfopristina (sólo *E. faecium*)

La resistencia de los enterococos a las penicilinas se basa en dos mecanismos distintos. El primero consiste en la producción de betalactamasa (que regula la resistencia a la penicilina y a la ampicilina), comunicada en diversas cepas de *E. faecalis* aisladas en distintas regiones de Estados Unidos y otros países. La cantidad de betalactamasa sintetizada por los enterococos es escasa y no siempre se detecta mediante las pruebas habituales de sensibilidad antibiótica, por lo que en los aislamientos de infecciones graves resulta preciso efectuar pruebas de detección específicas para la betalactamasa empleando cefalosporina cromógena u otros métodos. Se puede añadir gentamicina a la vancomicina, la ampicilina-sulbactam, la amoxicilina-ácido clavulánico o el imipenem para el tratamiento de las cepas productoras de betalactamasa.

El segundo mecanismo de resistencia a la penicilina no está mediado por la betalactamasa y puede obedecer a una alteración de las proteínas de unión a la penicilina. Esta resistencia intrínseca a la penicilina es común en los aislamientos de *E. faecium* que, de ordinario, son más resistentes a los antibióticos betalactámicos que las cepas de *E. faecalis.* Algunos enterococos con resistencia moderada (MIC de la penicilina y la ampicilina, 16 a 64 μg/ml) son sensibles a las dosis altas de penicilina o ampicilina más gentamicina; en cambio, las cepas con MIC ≥200 μg/ml se consideran resistentes a los títulos de anticuerpos betalactámicos, como el imipenem, que se obtienen en clínica. El régimen recomendado para las infecciones provocadas por enterococos con resistencia intrínseca alta a los betalactámicos es la vancomicina más gentamicina.

Los enterococos con resistencia a la vancomicina, descritos por primera vez a partir de fuentes clínicas a finales de 1980 son comunes en muchos hospitales. Se han descrito tres fenotipos principales de resistencia a la vancomicina: VanA, VanB y VanC. El fenotipo VanA se vincula con una resistencia de alto nivel a la vancomicina y a la teicoplanina, un antibiótico glucopeptídico que aún no se comercializa en Estados Unidos. Las cepas de VanB y VanC son resistentes a la vancomicina, pero sensibles a la teicoplanina, aunque algunos aislamientos de VanB desarrollan resistencia durante el tratamiento con teicoplanina. Por lo que se refiere a los enterococos resistentes a la vancomicina y a los betalactámicos, no existe ningún tratamiento establecido con actividad bactericida uniforme. Los regímenes administrados con cierto éxito a pacientes o de forma experimental comprenden ciprofloxacina más rifampicina más gentamicina; ampicilina más vancomicina (en especial, si las pruebas *in vitro* muestran actividad bacteriostática sinérgica) y cloranfenicol o tetraciclina (si la cepa es sensible *in vitro*). Los fármacos nuevos con actividad contra enterococo resistente a la vancomicina son la quinupristina-dalfopristina y el linezolid, que fueron aprobados en Estados Unidos en 1999 y el año 2000, respectivamente. La quinupristina-dalfopristina es una combinación de estreptogramina con actividad bacteriostática *in vitro* contra *E. faecium*, incluyendo a las cepas clínicas resistentes a la vancomicina, pero no contra *E. faecalis* ni otras especies de enterococos. Se han obtenido respuestas clínicas favorables en casi 75% de los

pacientes que reciben este fármaco. El linezolid es una oxazolidinona con actividad bacteriostática satisfactoria casi contra cualquier enterococo, incluyendo a las cepas resistentes a la vancomicina. La experiencia clínica limitada sugiere que el linezolid es por lo menos tan eficaz como la quinupristina-dalfopristina.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16007529]

Otros estreptococos del grupo D

La principal especie de los estreptococos del grupo D no enterocócicos que provoca infecciones humanas es *S. bovis.* La endocarditis por este microorganismo se relaciona a menudo con neoplasia del aparato digestivo, casi siempre carcinoma o pólipos de colon, aunque también se ha descrito vinculada a otras lesiones intestinales. Cuando se buscan con todo cuidado lesiones digestivas ocultas, se encuentran anomalías en ≥60% de los pacientes con endocarditis por *S. bovis.* A diferencia de lo que sucede con los enterococos, los estreptococos del grupo D no enterocócicos como *S. bovis* se destruyen por la acción de la penicilina administrada en monoterapia, que constituye el fármaco preferente para las infecciones por *S. bovis*.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Viridans y otros estreptococos

Estreptococos viridans

Los estreptococos viridans (que comprenden muy diversas especies de estreptococos hemolíticos alfa) constituyen un grupo heterogéneo de microorganismos que son agentes importantes de la endocarditis bacteriana (cap. 109). Se conocen diversas especies de estreptococos viridans, como *S. salivarius*, *S. mitis, S. sanguis* y *S. mutans,* que forman parte de la microflora normal de la boca, donde viven muy cerca de los dientes y las encías. Algunas especies contribuyen a la aparición de las caries dentales. La bacteriemia transitoria por estreptococos viridans producida por la masticación, el cepillado dental, el uso de seda dental y otras fuentes de traumatismo leve, además de la adherencia a las superficies biológicas, explican por qué estos microorganismos causan endocarditis (véase la fig. 109-1). También se aíslan estreptococos viridans, a menudo formando parte de una microflora mixta, de regiones de sinusitis, absceso cerebral y absceso hepático.

La bacteriemia por estreptococos viridans afecta con relativa frecuencia a los pacientes neutropénicos, en especial tras un trasplante de médula ósea o después de recibir dosis altas de quimioterapia para el cáncer. Algunos de estos pacientes sufren un síndrome septicémico con fiebre alta y choque. Los factores de riesgo para la bacteriemia por estreptococos viridans comprenden la quimioterapia con dosis altas de citarabina, el tratamiento previo con trimetoprim-sulfametoxazol o con una fluoroquinolona, la administración de antiácidos o antagonistas de la histamina y la presencia de mucositis y neutropenia profunda.

El grupo de *S. milleri* (denominado también grupo de *S. intermedius* o *S. anginosus*) consta de tres especies que provocan enfermedades en el ser humano: *S. intermedius, S. anginosus* y *S. constellatus*. Estos microorganismos se clasifican a menudo como estreptococos viridans, aunque difieren de las demás clases en su perfil hemolítico (pueden ser hemolíticos alfa o beta o bien no hemolíticos) y por las enfermedades que provocan. Este grupo causa a menudo infecciones supurativas, en especial abscesos del cerebro y de las vísceras abdominales, e infecciones relacionadas con la cavidad bucal o el aparato respiratorio, como absceso periamigdalino, absceso pulmonar y empiema.

Tratamiento

Los aislamientos de los pacientes neutropénicos con bacteriemia suelen ser resistentes a la penicilina, por lo que, en principio, deben recibir tratamiento con vancomicina hasta disponer de los

resultados de las pruebas de sensibilidad. Los estreptococos viridans aislados en otras situaciones clínicas son sensibles a menudo a la penicilina.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Especies de abiotrophia (variantes nutricionales de los estreptococos)

Algunas cepas aisladas y cultivadas de la sangre de pacientes con endocarditis no crecen cuando se subcultivan en medios sólidos. Estas *variantes nutricionales* de los estreptococos precisan compuestos suplementarios de tiol o formas activas de vitamina B_6 (piridoxal o piridoxamina) para crecer en el laboratorio; se agrupan, en general, con los estreptococos viridans porque causan tipos similares de infecciones. No obstante, según las comparaciones de la secuencia de RNA 16S se han clasificado de nuevo como un género independiente, *Abiotrophia,* que consta de dos especies: *A. defectivus* y *A. adjacens*.

Tratamiento

Los fracasos terapéuticos y las recidivas parecen más comunes en los casos de endocarditis provocada por las variantes nutricionales de los estreptococos que por los estreptococos viridans habituales, por lo que se recomienda añadir gentamicina (1 mg/kg cada 8 h para los pacientes con función renal normal) al régimen de penicilina administrado para tratar la endocarditis debida a estos patógenos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Otros estreptococos

S. suis es un patógeno importante del cerdo, y se ha comunicado que causa meningitis en la especie humana, a menudo de personas que trabajan con estos animales. Las cepas de *S. suis* relacionadas *con* las infecciones humanas han reaccionado de ordinario con el suero R de tipificación de Lancefield y a veces también con el de tipo D. Los aislamientos pueden ser hemolíticos alfa o beta y son sensibles a la penicilina. *S. iniae,* un patógeno de los peces, se ha vinculado con infecciones de personas que han manipulado peces vivos o muertos recientemente. La celulitis de la mano supone la forma más común de infección humana, aunque también se han descrito bacteriemia y endocarditis. Los *estreptococos anaerobios,* o *peptostreptococos,* forman parte de la microflora normal de la boca, el intestino y la vagina. Las infecciones provocadas por los estreptococos anaerobios se estudian en el capítulo 148.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Bisno AL, Stevens DL et al: Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Clin Infect Dis 35:113, 2002 [PMID: 12087516]

Bisno AL, Stevens DL: Streptococcal infections of skin and soft tissues. N Engl J Med 334:240, 1996 [PMID: 8532002]

Bradley SF et al: Group C streptococcal bacteremia: Analysis of 88 cases. Rev Infect Dis 13:270, 1991 [PMID: 2041960]

Bruckner LB et al: High incidence of penicillin resistance among α-hemolytic streptococci isolated from the blood of children with cancer. J Pediatr 140:20, 2002 [PMID: 11815759]

Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of perinatal group B streptococcal disease. MMWR 51(RR-11):1, 2002

Edwards MS, Baker CJ: *Streptococcus agalactiae* (group B *Streptococcus*), in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 2000

Gold HS: Vancomycin-resistant enterococci: Mechanism and clinical observations. Clin Infect Dis 33:210, 2001 [PMID: 11418881]

Jackson LA et al: Risk factors for group B streptococcal disease in adults. Ann Intern Med 123:415, 1995 [PMID: 7639440]

Kaul R et al: Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome—a comparative observational study. The Canadian Streptococcal Study Group. Clin Infect Dis 28:800, 1999 [PMID: 10825042]

Moellering RC Jr: Emergence of *Enterococcus* as a significant pathogen. Clin Infect Dis 14:1173, 1992 [PMID: 1623072]

Working Group on Severe Streptococcal Infections: Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome: Rationale and consensus definitions. JAMA 269:390, 1993

Zurawski CA et al: Invasive group A streptococcal disease in metropolitan Atlanta: A population-based assessment. Clin Infect Dis 27:150, 1998 [PMID: 9675469]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

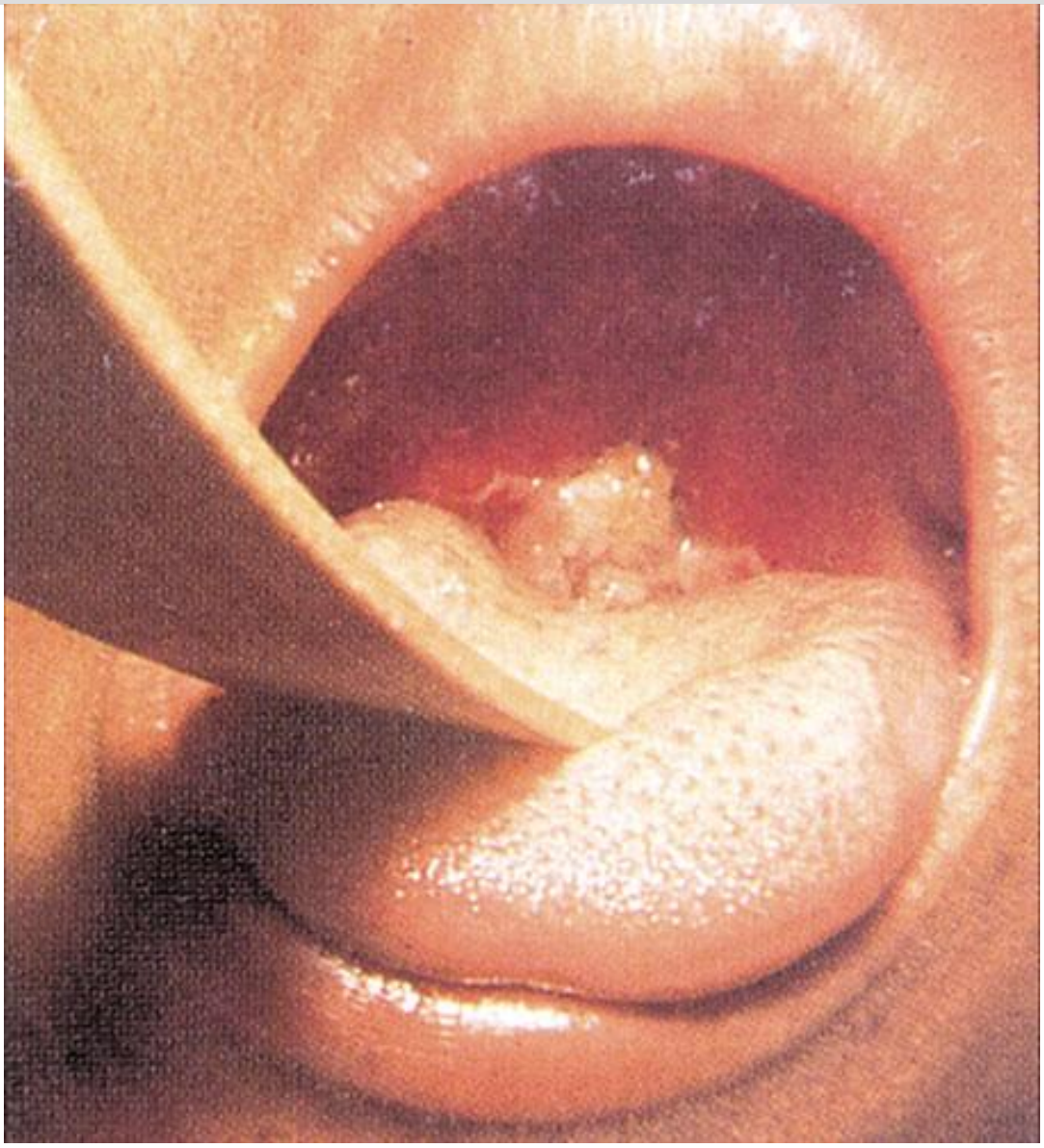
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Difteria

Definición

La difteria es una infección circunscrita de las mucosas o la piel, causada por *Corynebacterium diphtheriae* y a veces aunada a la formación de seudomembranas características en la parte afectada (fig. 122-1). Algunas cepas de *C. diphtheriae* producen toxina diftérica, proteína que ocasiona miocarditis, polineuropatía y otros efectos tóxicos sistémicos. La difteria respiratoria casi siempre es producida por *C. diphtheriae* toxinógena (tox^+), pero las infecciones de la piel (difteria cutánea) y de otros sitios anatómicos suelen ser producidas por *C. diphtheriae* no toxinógena (tox^-). En Estados Unidos, la difteria respiratoria causada por cepas clínicas, ya sea tox^+ o tox^-, de *C. diphtheriae* (pero no la difteria cutánea) es una enfermedad de notificación obligatoria.

FIGURA 122-1



Seudomembrana de la difteria. La difteria constituye en la actualidad una causa rara de faringitis exudativa en Estados Unidos, pero siguen apareciendo brotes en los países y regiones con programas deficientes de vacunación. La faringitis comienza repentinamente, se caracteriza por disfagia acentuada y conlleva la presencia de un exudado espeso y de color blanco grisáceo sobre las amígdalas, úvula y faringe. Al coagularse, el exudado forma la llamada seudomembrana, que puede causar obstrucción respiratoria.

[De *Upper Respiratory and Head and Neck Infections, Vol. IV, I. Brook (ed), in Atlas of Infectious Diseses, GL Mandell (ed). Philadelphia, Current Medicine, Inc., con autorización.*]

Etiología

C. diphtheriae es un bacilo grampositivo aerobio, inmóvil, no esporulador, que se tiñe de manera irregular. La bacteria tiene forma de bastón y suele disponerse en racimos *(como caracteres chinos)* o en retículas paralelas *(en "empalizada")*. Para cultivar a *C. diphtheriae* se recomienda utilizar medios selectivos que contienen ya sea telurita o colisitina y ácido nalidíxico. Los biotipos *gravis, mitis* e *intermedius* se distinguen por la morfología de sus colonias y con ciertas pruebas de laboratorio. Las cepas tanto tox^+ como tox^- son contagiosas, pero las tox^+ que producen difteria toxémica son las que suelen originar seudomembranas. La toxina diftérica es codificada por corinéfagos específicos y algunas especies de *C. diphtheriae* tox^- (u otras especies de *Corynebacterium* como *C. ulcerans* y *C. pseudotuberculosis*) pueden adquirir la facultad de producir

toxina diftérica a través de la infección por bacteriófagos tox+ *(conversión del bacteriófago)*. Cuando *C. diphtheriae* se cultiva con poco hierro simulando el ambiente de los tejidos del hospedador, se estimula la producción de toxina diftérica y la expresión de sistemas para la captación de hierro supeditada a sideróforos, utilización de hierro a partir del grupo hem (hemo) y otras funciones reguladas por el hierro.

Inmunidad

Si se trata la toxina diftérica con formaldehído, pierde su toxicidad pero se obtiene un producto inmunógeno (*toxoide diftérico*). La vacunación con el toxoide desencadena la producción de anticuerpos (*antitoxinas*) que neutralizan la toxina y evitan la difteria. Las tasas de ataque y de mortalidad de la difteria entre los sujetos inmunizados con títulos de antitoxina de >0.01 U/ml son bajas. La antitoxina no impide la colonización por *C. diphtheriae* ni erradica el *estado de portador*. Si la mayoría de las personas de una población concreta posee valores protectores de antitoxina (*inmunidad focal*), la tasa de portadores de cepas *tox*+ de *C. diphtheriae* disminuye hasta un grado reducido y el riesgo de que las personas sensibles se expongan a *C. diphtheriae tox*+ desciende de manera espectacular. Las personas sensibles podrían contraer una difteria si viajan a las regiones donde existe la enfermedad o si se introducen cepas *tox*+ de *C. diphtheriae* en la comunidad.

Epidemiología e inmunidad

El ser humano constituye el reservorio principal de *C. diphtheriae.* La enfermedad se transmite básicamente por contacto personal. El riesgo de que *C. diphtheriae* se transmita de un paciente con difteria a una persona susceptible es mayor que el riesgo de que lo transmitan los portadores. El período de incubación de la difteria respiratoria es de dos a cinco días (límites de uno a 10 días). La difteria cutánea suele ser una infección secundaria cuyos signos y síntomas comienzan unos siete días (límites de uno a más de 21 días) después de que aparecen otras lesiones dermatológicas primarias.

La difteria afecta, en los climas templados, principalmente a la vía respiratoria; sucede en todas las estaciones del año, pero ante todo en los meses más fríos y suele obedecer a *C. diphtheriae tox*+. Antes de que se procediera a la vacunación, la difteria afligía en particular a los niños; hasta 10% de los niños padecían la enfermedad y algunas epidemias tenían efectos desastrosos. La mayor parte de los lactantes se encuentra inmunizada debido al paso de la antitoxina materna IgG por la placenta; el riesgo empieza a partir de los seis a 12 meses de edad. Alrededor de 75% de las personas se inmunizan a los 10 años de edad por contacto con *C. diphtheriae.* Si la enfermedad no se trata, no es raro que la tasa de mortalidad fluctúe entre 30 y 40%; en las epidemias pueden exceder de 50%. El tratamiento con la antitoxina reduce la tasa de mortalidad hasta 5 a 10 por ciento.

La vacunación sistemática de los niños en Estados Unidos favoreció el descenso progresivo de la frecuencia de difteria desde un punto máximo de 206 939 casos (incidencia de 191 casos por 100 000 habitantes) en 1921 hasta cinco casos o menos cada año desde 1980. La circulación de cepas

tox$^+$ de *C. diphtheriae* en la población general se redujo en grado extraordinario durante ese período, pero en Dakota del Sur y Ontario, durante los últimos 25 años, han persistido focos endémicos de cepas tox$^+$ y tox$^-$ emparentadas desde el punto de vista clonal, que pertenecen principalmente al complejo ET215. Al disminuir la frecuencia de la difteria, una mayor proporción de casos ocurrió en ancianos (que nunca fueron vacunados o cuya inmunidad se deterioró al no recibir refuerzos o no tener contacto con *C. diphtheriae*), pero la razón de casos a muertes permaneció estable en valores de 5 a 10%. El índice de vacunación que se logra con el ingreso en la escuela primaria es muy alto (>96%), pero en niños más pequeños es bastante menor. La inmunidad contra la difteria en el adulto desciende en forma gradual con la edad y sólo 30% de los varones de 60 a 69 años poseen una concentración protectora de antitoxina diftérica. En los adultos, la inmunidad contra la difteria es típicamente menor en la mujer que en el varón; asimismo, es menor entre el grupo de estadounidenses de origen mexicano que en otros grupos raciales o étnicos. El mayor brote reciente de difteria registrado en Estados Unidos (cerca de 1 100 casos) ocurrió en Seattle, Washington, entre 1972 y 1982. Algunos de los factores de riesgo más importantes en este brote fueron el alcoholismo, el nivel socioeconómico bajo, el hacinamiento y la ascendencia indígena estadounidense.

Durante el decenio de 1990 se produjo en Rusia y en algunos otros estados de la antigua Unión Soviética, una epidemia masiva de difteria (>157 000 casos y >5 000 muertes) que constituyó más de 80% de los casos de difteria publicados en el mundo durante ese decenio. Esta epidemia, que comenzó en 1990 con 1 436 casos (0.49 por 100 000 habitantes), alcanzó su punto máximo en 1995, con 50 425 casos (17.29 por 100 000 habitantes). Las cepas de *C. diphtheriae* tox$^+$ vinculadas desde el punto de vista clonal del compejo ET8, que constituían sólo un pequeño porcentaje de las cepas clínicas de *C. diphtheriae* en Rusia antes de la epidemia, aumentaron en forma espectacular hasta representar más de 80% de las cepas clínicas, hacia 1994. El análisis molecular de los alelos del gen *tox* obtenidos de cepas clínicas del complejo ET8 demostraron que la vacuna existente a base de toxoide diftérico seguía siendo suficiente como inmunógeno protector, y el programa masivo de vacunación redujo el número de casos hasta 2 720 en 1998 (0.93 por 100 000 habitantes). La mayor parte de los casos de esta epidemia afectaron a personas con una edad de ≥15 años y las tasas de incidencia y de mortalidad fueron muy altas entre los adultos de 40 a 49 años. Las tasas de mortalidad variaron en 1994 de 2.8% en la Federación Rusa hasta 23% en Lituania y Turkmenistán. Entre los factores que facilitaron la extensión de la epidemia se encuentran los grandes desplazamientos de la población, la inestabilidad socioeconómica, el deterioro de la infraestructura sanitaria, el retraso en la adopción de medidas radicales de control de la epidemia, la información inadecuada a los médicos y al público en general y la escasez frecuente de medios para prevenir y tratar la enfermedad. El factor más importante de riesgo para la difteria en la República de Georgia fue la falta de vacunación (razón ajustada de posibilidades de 19.2), si bien la exposición a la difteria en el domicilio, la exposición a lesiones cutáneas, la presencia de amígdalas, los antecedentes de eccema, los antecedentes de fiebre con mialgias, compartir el lecho, compartir los vasos y las copas y bañarse con una frecuencia mayor que la

semanal representaron otros factores importantes de riesgo. Un número reducido de casos, importados a partir de la epidemia citada, afectaron a los países europeos occidentales pero ninguno siguió al contacto de difteria pese al alto porcentaje de adultos vulnerables entre los países con casos importados. La vacunación primaria de los niños de los estados de la antigua Unión Soviética durante los años que precedieron a la epidemia era insuficiente y, por otro lado, los adultos tampoco disponían de una inmunidad idónea mantenida con dosis de refuerzo; todo ello pudo facilitar por vía sinérgica la transmisión de la difteria y la aparición de una epidemia masiva en esta región.

La difteria cutánea es más común en el trópico que la respiratoria, tiene una incidencia en todo el año y suele aparecer de manera secundaria como complicación de otras dermatosis. Las cepas de *C. diphtheriae* que se aíslan con mayor frecuencia en las lesiones de la piel corresponden a *tox*$^-$ y no a *tox*$^+$. La difteria cutánea sobreviene cada vez más en los climas templados y representa 86% de los 1 100 casos de la epidemia de Seattle de 1972 a 1982. A partir de 1980, la difteria cutánea ha dejado de ser una enfermedad de notificación obligatoria en Estados Unidos y en las últimas estadísticas sobre salud tan sólo se incluye la difteria respiratoria.

En el decenio de 1990 a 2000, las cepas *tox*$^-$ de *C. diphtheriae* se asociaron con infecciones desconocidas. En el Reino Unido, estas cepas provocaron una faringitis sintomática, ante todo entre varones homosexuales, acompañada a veces de exudado amigdalino. En Suiza, se aislaron cepas con una gran capacidad invasora de 38 adictos a drogas por vía intravenosa; estas cepas tenían un parentesco clonal de acuerdo con la ribotipificación. Dichas cepas ocasionaron infecciones de la piel (15 casos), la vía respiratoria (10 casos) y la sangre (13 casos). Entre los enfermos con infecciones de la sangre, nueve sufrieron endocarditis y cuatro de los nueve fallecieron.

Anatomía patológica y patogenia

C. diphtheriae infecta las mucosas, casi siempre del árbol respiratorio, e invade asimismo las heridas cutáneas abiertas causadas por picaduras de insectos o traumatismos. A menudo, el edema y la hiperemia iniciales de las infecciones causadas por *C. diphtheriae* tox$^+$ van seguidos de necrosis epitelial e inflamación aguda. La coagulación del exudado fibrinopurulento denso forma una seudomembrana (fig. 122-1) y la reacción inflamatoria, acompañada de la congestión vascular, se extiende a los tejidos subyacentes. La seudomembrana contiene un gran número de microorganismos *C. diphtheriae,* pero las bacterias casi nunca se aíslan en la sangre o en los órganos internos.

La toxina diftérica actúa de manera local y general y la dosis mortal para el ser humano corresponde a casi 0.1 mg/kg. La toxina favorece la formación local de la seudomembrana y, por vía general, provoca miocarditis, neuritis y necrosis local de diversos órganos, entre otros los riñones, el hígado y las glándulas suprarrenales. Las alteraciones miocárdicas consisten en una tumefacción opaca de las fibras musculares y edema intersticial. Semanas más tarde, estas lesiones se siguen de degeneración hialina y granular (e incluso, de degeneración grasa) y se advierte

avance hacia la miólisis y, por último, sustitución del músculo destruido por fibrosis. Por consiguiente, la difteria es causa de lesiones cardíacas permanentes. Las lesiones anatomopatológicas de la polineuritis diftérica se caracterizan por una rotura segmentaria de las vainas de mielina de los nervios periféricos y autonómicos, pero, si el enfermo sobrevive, casi siempre se recupera del daño nervioso.

La toxina diftérica producida por *C. diphtheriae* es un polipéptido extracelular. La escisión proteolítica de la toxina intacta da una toxina mellada formada por los fragmentos A y B. El fragmento B se une a un receptor de la membrana citoplásmica (un precursor del factor de crecimiento que se une a la heparina y remeda el factor de crecimiento epidérmico) y luego, la toxina ligada se mete dentro de la célula (internaliza) a través de endocitosis mediada por el receptor. El fragmento A se transloca por la membrana endosómica y se libera en el citoplasma donde cataliza la transferencia del grupo difosfato de adenosina y ribosa del dinucleótido de nicotinamida y adenina (*nicotinamide adenine dinucleotide*, NAD) hacia un residuo modificado de histidina (diftamida) del factor de elongación 2 (*elongation factor 2*, EF-2); de este modo, se inactiva EF-2 y se inhibe la síntesis de proteínas. Una sola molécula del fragmento A presente en el citoplasma puede destruir una célula. Las demás alteraciones metabólicas dependen de la inhibición de la síntesis de proteínas.

Cuadro clínico

Difteria respiratoria

La definición epidemiológica actual de la difteria que utilizan los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) se basa tanto en un síndrome clínico (trastornos de las vías respiratorias superiores con odinofagia, febrícula y la presencia de una membrana adherente en las amígdalas, faringe y/o nariz) y criterios de laboratorio (que consisten en aislar a *C. diphtheriae* de una muestra clínica o del diagnóstico histopatológico de difteria). Los casos compatibles desde el punto de vista clínico se clasifican como *confirmados* cuando se demuestran por medio de estudios de laboratorio o desde el punto de vista epidemiológico al vincularlo con un caso confirmado por medio de laboratorio y como *probable* si ni se confirman por medio de laboratorio ni están vinculados con un caso confirmado por medio de laboratorio. Según estos criterios, tanto las personas asintomáticas como los pacientes con datos respiratorios pero sin seudomembranas se clasifican como *portadores* cuando *C. diphtheriae* se obtiene de su aparato respiratorio. Según la clínica, la difteria se clasifica como *amigdalina* cuando aparecen seudomembranas en las amígdalas, como *combinada* o como *diagnóstico tardío* cuando aparecen seudo-membranas más extensas y como *grave* cuando se acompaña además de adenopatía o edema cervical. El comienzo suele ser gradual y casi todos los pacientes acuden al médico unos días después de enfermar. Los síntomas habituales consisten en fiebre de 37.8 a 38.9°C, dolor de garganta y debilidad, mientras que la disfagia, la cefalalgia y los cambios vocales afectan a menos de la mitad. El edema de cuello y las dificultades respiratorias afligen a ≤10% de los enfermos y comportan un mayor riesgo de muerte. Las manifestaciones generales son consecuencia, en particular, de los efectos tóxicos de la toxina diftérica. Los enfermos

sin signos de intoxicación se encuentran molestos y con el malestar propio de la infección local, mientras que aquéllos con una toxicidad grave están abatidos y pálidos, y presentan una taquicardia que puede progresar en seguida hasta un colapso vascular.

La primoinfección respiratoria casi siempre es amigdalofaríngea pero también se observa difteria laríngea, nasal y traqueobronquial (en orden decreciente). Muchas veces, la difteria afecta a varias regiones; la infección faríngea puede ascender de forma secundaria hasta la mucosa nasal o descender hasta la laringe y el árbol traqueobronquial; este tipo de lesión es bastante más común que la primoinfección de dichas zonas. La toxicidad general se acentúa si una seudomembrana grande se extiende a partir de las amígdalas faríngeas hacia las regiones contiguas. Un porcentaje reducido de pacientes sufre la difteria maligna ("cuello de bisonte") caracterizada por una extensa formación de seudomembranas, aliento desagradable, tumefacción masiva de las amígdalas y de la úvula, habla pastosa, linfadenopatías cervicales, edema llamativo de la región submandibular de la parte anterior del cuello y signos de intoxicación grave.

La difteria amigdalofaríngea puede presentarse tan sólo como manchas aisladas de un exudado gris o blanco. Estas manchas se suelen extender y fundir en el plazo de un día formando una seudomembrana confluente (fig. 122-1), de bordes nítidos, que se espesa progresivamente y va adhiriéndose cada vez más al tejido subyacente, tomando un color gris más oscuro. A diferencia del exudado de la faringitis estreptocócica, la seudomembrana diftérica se propaga casi siempre más allá de los límites amigdalinos hasta los pilares amigdalinos, el paladar o la úvula. Si se desprende la membrana, es muy fácil que sangre. La difteria laríngea se manifiesta muchas veces por ronquera y tos. La presencia de una seudomembrana laríngea en la laringoscopia ayuda a separar la difteria de otros tipos de laringitis infecciosa. Los enfermos con difteria nasal presentan a veces secreciones nasales serosanguinolentas unilaterales o bilaterales junto con irritación de las alas de la nariz o de los labios. La infección diftérica primaria o secundaria también se observa en otras mucosas, como las conjuntivas y las mucosas de los aparatos genitourinario y digestivo.

Difteria cutánea

La difteria cutánea se presenta, de ordinario, como una infección por *C. diphtheriae* de una dermatosis previa de los miembros inferiores, miembros superiores, cabeza o tronco. Las manifestaciones clínicas son similares a las de otras infecciones bacterianas cutáneas secundarias. La difteria cutánea del trópico puede aparecer como una lesión cutánea primaria, casi siempre como una úlcera de morfología clara en "sacabocados" cubierta por un esfacelo o membrana necrótica y con bordes perfectamente delimitados.

Otras presentaciones clínicas

C. diphtheriae representa una causa esporádica de infecciones invasoras del tipo de endocarditis y arteritis séptica. Los factores que favorecen estas infecciones son las anomalías cardíacas previas, el abuso de drogas por vía intravenosa y la cirrosis alcohólica.

Complicaciones

La obstrucción respiratoria puede obedecer a una seudomembrana extensa y a la tumefacción de las primeras fases de la enfermedad o a la descamación de una seudomembrana que queda atrapada después en la vía respiratoria. El riesgo aumenta cuando la infección afecta a la laringe o al árbol traqueobronquial, así como entre los niños por el menor tamaño de la vía respiratoria.

La miocarditis y la polineuritis constituyen las manifestaciones tóxicas primordiales de la difteria y su riesgo es proporcional a la gravedad de la lesión local. La miocarditis afectó a 22% y la neuritis a 5% de 656 enfermos hospitalizados (54% mujeres, 70% con edad ≥15 años) con difteria en la República de Kyrgyz en 1995; 7% de los enfermos de miocarditis y 2% de aquéllos sin miocarditis fallecieron. La mediana de tiempo entre la hospitalización y la muerte resultó de 4.5 días (intervalo de cero a 13 días). Algunas de las manifestaciones de la miocarditis diftérica son disritmias diversas, trastornos de la conducción y miocardiopatía dilatada. Antes de la introducción de los marcapasos cardíacos temporales, el bloqueo cardíaco completo que producía la miocarditis diftérica era casi siempre fatal, pero en la actualidad cerca de 25% de los pacientes con esta complicación pueden tratarse en forma satisfactoria.

La polineuropatía comienza entre tres y cinco semanas después de comenzada la difteria y su evolución es lenta. Aparece antes en los pacientes que experimentan las anormalidades neurológicas más graves y prolongadas. Al principio comprende adormecimiento gingival, lingual o facial, acompañado de disfonía, disfagia y parestesias de las extremidades. Más tarde aparecen paresias de los pares craneales motores, debilidad de los músculos respiratorios o abdominales que a veces hace necesario el uso de respirador, cuadriparesias o cuadriplejía, trastornos sensoriales periféricos, ataxia sensorial, dolor de las extremidades y una gran variedad de alteraciones del sistema autónomo. La disfunción de los pares craneales comienza antes que los trastornos motores del tronco y las extremidades. En los pacientes graves, las paresias o parálisis del tronco y las extremidades empeoran durante el segundo mes, conforme la disfunción de los pares craneales mejora, hasta alcanzar su punto máximo entre siete y nueve semanas después de iniciada la polineuropatía. Entre cuatro y siete semanas después de comenzar la polineuropatía surge hipotensión arterial acentuada que se atribuye a difunción autonómica y tiene una duración de tres a 10 días. La polinenuropatía casi siempre desaparece por completo en los pacientes que sobreviven.

La neumonía afecta a más de 50% de los casos de difteria mortal. Otras complicaciones más raras son insuficiencia renal, encefalitis, infarto cerebral, embolia pulmonar y bacteriemia o endocarditis por una infección invasora por *C. diphtheriae.* El tratamiento con antitoxina puede inducir una enfermedad del suero.

Evolución y pronóstico

Casi todos los casos de difteria afectan a enfermos no inmunizados. La tasa de ataque, la gravedad de la enfer-medad y el riesgo de las complicaciones se reducen mucho entre los enfermos inmunizados. La seudomembrana crece, en ocasiones, durante el primer día después de administrar

la antitoxina. En los siguientes días o semanas, la seudomembrana se reblandece, pierde adherencia, deja de confluir y acaba por desaparecer. En la era preantibiótica, *C. diphtheriae* persistía en la faringe de cerca de 50% de los pacientes durante unas dos semanas y en la de una quinta parte durante un mes o más. La mortalidad se acentúa con la gravedad de la lesión local, la extensión de la seudomembrana y el retraso entre el comienzo de la enfermedad local y la administración de la antitoxina. La tasa de mortalidad alcanza el máximo en la primera semana de la enfermedad; entre los enfermos con "cuello de bisonte" causado por difteria; entre los pacientes con miocarditis complicada con taquicardia ventricular, fibrilación auricular o bloqueo cardíaco completo; entre aquéllos con una difteria laríngea o traqueobronquial; entre los lactantes o los pacientes mayores de 60 años; y entre los alcohólicos. Tanto la tasa de mortalidad como el riesgo de miocarditis o de neuropatía periférica son considerablemente más bajos en la difteria cutánea que en la respiratoria.

Diagnóstico

La seudomembrana característica (fig. 122-1) de la mucosa amigdalina, palatina, bucofaríngea, nasofaríngea, nasal o laríngea sugiere una difteria pero no es un signo uniforme. La seudomembrana diftérica ha de separarse de otros exudados faríngeos, entre ellos los del grupo de infecciones causadas por estreptococos hemolíticos beta del grupo A, mononucleosis infecciosa, faringitis vírica, infección por fusoespiroquetas y candidiasis. Debe sospecharse una difteria ante todo en pacientes con dolor de garganta, linfadenopatías o tumefacción cervicales y febrícula, ante todo si estas manifestaciones conllevan postración general, ronquera, estridor, parálisis palatina o secreción nasal serosanguinolenta, con o sin seudomembrana. El tratamiento con la antitoxina diftérica se iniciará en cuanto se establezca el diagnóstico clínico de difteria.

El diagnóstico definitivo de difteria respiratoria se basa en los datos clínicos característicos, apoyados por el aislamiento de *C. diphtheriae* de las lesiones locales o por los resultados de histopatología. En casos raros en que la difteria es causada por *C. ulcerans* tox^+, el trastormo se trata igual que si la causa fuera *C. diphtheriae. Corynebacterium pseudodiphthericum*, microorganismo tox^- que a menudo forma parte de la flora normal de la faringe, origina a veces faringitis seudomembranosa o infección de las vías respiratorias inferiores; no obstante, a diferencia de *C. diphtheriae*, no constituye un riesgo importante para las personas que tienen contacto con los pacientes. Se deben cultivar muestras de la nariz, garganta y membrana (y, cuando es posible, de la zona ubicada bajo la membrana). Es importante notificar al laboratorio que se sospecha difteria, para cerciorarse de que se utilice un medio selectivo, como agar-sangre con cisteína-telurita o medio de Tinsdale, además de un medio no selectivo (p. ej., agar-sangre de oveja) para el cultivo primario de las muestras. Las pruebas bioquímicas necesarias para distinguir a *C. diphtheriae* de otras corinebacterias en la flora normal (difteroides) tardan varios días. Asimismo, a menudo se aísla estreptococo hemolítico beta del grupo A y *Staphylococcus aureus* en los pacientes con difteria. En Estados Unidos, las cepas clínicas de *C. diphtheriae*, hayan o no causado infección, deben remitirse al Diphtheria Laboratory del National Center for Infectious Diseases, CDC, para

confirmar su biotipo y toxinogenicidad y para realizar otras pruebas especializadas.

La difteria cutánea se presenta, en ocasiones, como una úlcera característica "en sacabocados" cubierta por una membrana, pero casi siempre resulta imposible diferenciarla de otras dermatosis inflamatorias. Por eso, el diagnóstico se basa en una sospecha firme y en el cultivo de las lesiones cutáneas con medios de laboratorio apropiados para el aislamiento de *C. diphtheriae*. Las muestras de faringe de todo paciente con difteria cutánea también deben enviarse para cultivo de *C. diphtheriae.*

Tratamiento

El elemento más importante en el tratamiento de la difteria respiratoria es la administracón de antitoxina diftérica. La decisión de administrar esta antitoxina depende del diagnóstico clínico de difteria respiratoria y no debe esperar la confirmarción definitiva por parte del laboratorio. Puesto que la antitoxina no puede neutralizar a la toxina que ya se ha adherido a los tejidos, cada día de retraso aumenta considerablemente el riesgo de muerte. La antitoxina diftérica se produce en caballos, así que es necesario preguntar al paciente si es alérgico al suero de caballo y realizar una prueba conjuntival o intracutánea con antitoxina diluida para evaluación inmediata de hipersensibilidad. Se debe tener a mano adrenalina, para su administración inmediata a los pacientes que muestran una reacción alérgica intensa. Los pacientes con hipersensibilidad inmediata se desensibilizan antes de administrar una dosis terapéutica completa. El riesgo de enfermedad del suero al administrar antitoxina equina es aceptable por el valor terapéutico establecido de la antitoxina para reducir la mortalidad de la difteria respiratoria. Desde 1997, la antitoxina diftérica se consigue en Estados Unidos solamente a través de los CDC y se distribuye bajo un protocolo de Nuevo Fármaco en Investigación (*Investigational New Drug*, IND). El médico deberá notificar de inmediato a las autoridades de salud de su estado cuando sospeche un caso de difteria. Para obtener antitoxina diftérica y consultar sobre su empleo, en Estados Unidos, el médico puede ponerse en contacto con el personal del National Immunization Program (404) 639-8255, en horas de oficina (8:00 a 16:30 h, hora del este), o a través de una operadora de los CDC, en el (404) 639-2889 o el (404) 639-2888 a cualquier hora.

Los antibióticos tienen muy poco efecto en la infección circunscrita de los pacientes diftéricos que reciben antitoxina. El objetivo principal de la antibioticoterapia en enfermos o portadores es, por tanto, erradicar a *C. diphtheriae* y evitar su transmisión del paciente a los contactos sensibles. Los esquemas que en la actualidad recomiendan los CDC para el tratamiento de personas con difteria respiratoria son: eritromicina por vía oral o parenteral durante 14 días (40 mg/kg/día; máximo, 2 g/día) o penicilina G procaínica intramuscular durante 14 días (300 000 U/día para pacientes que pesan 10 kg o menos, y 600 000 U/día para los que pesan más de 10 kg). También se han utilizado rifampicina o clindamicina, que constituyen una opción aceptable en el tratamiento de los pacientes que no pueden recibir penicilina G o eritromicina. Es importante demostrar la erradicación de *C. diphtheriae* por medio de cultivos negativos de muestras tomadas en dos o tres días sucesivos, por lo menos 24 h después de terminar el tratamiento con antimicrobianos. Algunos expertos

recomiendan incluso repetir este cultivo dos semanas después. El pequeño porcentaje de pacientes que siguen infectados por *C. diphtheriae* después del tratamiento con penicilina o eritromicina deberán recibir otro esquema de 10 días a base de eritromicina por vía oral, con repetición del cultivo en busca de *C. diphtheriae*. Durante la epidemia de Seattle surgió resistencia a la eritromicina gobernada por plásmidos de manera transitoria, pero su frecuencia descendió en forma espectacular al suspender el uso sistemático de eritromicina.

Los pacientes con difteria respiratoria o cutánea causada por *C. diphtheriae tox*$^+$ o por cepas con efectos toxicógenos desconocidos requieren ingreso en el hospital, reposo inicial en cama, medidas adecuadas de aislamiento según el foco de infección y el tratamiento oportuno de sostén. Asimismo, conviene vigilar de cerca las funciones respiratoria y cardíaca. Se aconseja la intubación o la traqueotomía inmediatas si se afecta la laringe o se observan signos de obstrucción respiratoria inminente. A veces, la membrana traqueobronquial se puede extirpar de forma mecánica a través del tubo endotraqueal o de la traqueotomía. La neumonía, primaria o secundaria, precisa un diagnóstico y un tratamiento precoces. Están contraindicados los sedantes y los hipnóticos, porque encubren los síntomas respiratorios. La monitorización electrocardiográfica cuidadosa, el tratamiento de las arritmias y la estimulación eléctrica en caso de bloqueo cardíaco son esenciales. La insuficiencia cardíaca congestiva debe tratarse, tal y como se describe en el capítulo 216. Los glucocorticoides no reducen el riesgo de miocarditis ni de polineuropatía diftéricas. Las lesiones cutáneas ulcerativas o de tipo ectima se tratan con una disolución de Burow aplicada a compresas húmedas, después de desbridar las zonas de necrosis; además, se iniciará el tratamiento de las lesiones asociadas como pediculosis, sarna u otras dermatosis. La recuperación de la difteria no siempre confiere inmunidad activa y, por eso, debe empezarse el protocolo de vacunación contra la difteria, que corresponda para la edad del paciente, como parte integrante del plan terapéutico.

Prevención

En la actualidad se recomienda aplicar DTaP (toxoide diftérico y tetánico y vacuna acelular de tos ferina adsorbida [*diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis*]) para cualquier dosis en el esquema de vacunación primaria para niños de hasta siete años que no plantean contraindicaciones. También se recomienda aplicar Td (toxoides tetánico y diftérico adsorbidos; para adultos), como refuerzo a intervalos de 10 años, en adultos sin contraindicaciones. La Td también se recomienda para adultos que necesitan refuerzos profilácticos por heridas con riesgo de tétanos. En el capítulo 107 se resumen los esquemas recomendados actualmente para la vacunación primaria contra difteria en niños y adultos y para conservar la inmunidad por medio de refuerzos periódicos de las vacunas apropiadas.

En los contactos cercanos de los pacientes con difteria respiratoria, en particular los que viven en la misma casa, se toma una muestra de faringe y nariz para someterla a cultivo en busca de *C. diphtheriae*, se administra un esquema de siete a 10 días de penicilina G benzatínica (600 000 U en menores de seis años de edad y 1 200 000 U en los de seis años o mayores) o eritromicina por vía oral (40 mg/kg/día y 1 g/día para adultos); asimismo, deberán recibir de inmediato antitoxina

diftérica en caso de enfermar. Los contactos con un esquema incompleto de vacunación deberán recibir un refuerzo de toxoide diftérico según la edad. Cuando no es posible dar seguimiento a los contactos, debe darse como tratamiento el esquema de penicilina G benzatínica para asegurar el cumplimiento. Los contactos de los pacientes con difteria cutánea reciben un tratamiento similar, pero no es necesario seguir investigando a los contactos cuando la cepa de *C. diphtheriae* del paciente es no toxinógena. Los portadores identificados de *C. diphtheriae* en la comunidad también deberán recibir tratamiento con el esquema que se recomienda para los contactos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Otras infecciones por *Corinebacterium*

Definición

Las bacterias corineformes de mayor interés médico comprenden 36 de las 59 especies hasta hoy conocidas del género *Corynebacterium*, además de otros muchos microorganismos relacionados desde el punto de vista taxonómico que comparten nucleótidos de rúbrica específicos de 16SrDNA y pertenecen al linaje de las bacterias grampositivas de *alta guanosina más citocina*. El grupo incluye microorganismos ambientales y miembros de la flora normal que producen infecciones oportunistas, microorganismos patógenos del ser humano de virulencia relativamente reducida y microorganismos patógenos de animales que originan zoonosis. El número de infecciones causadas por bacterias corineformes se ha incrementado en grado considerable en los últimos decenios. Las cepas clínicas de *C. jeikeium* y *C. urealiticum* suelen ser resistentes a antimicrobianos múltiples.

Etiología y diagnóstico de laboratorio

Las bacterias corineformes son microorganismos patógenos potenciales, así que es importante no desecharlas de manera arbitraria como componentes de la flora normal o como elementos contaminantes, al encontrarlas en las muestras clínicas. Estas bacterias deben identificarse hasta el nivel de especie cuando se obtengan de algún lugar del cuerpo que normalmente es estéril (a menos que una de varias muestras resulte positiva en el cultivo), cuando representen el microorganismo predominante en una muestra clínica obtenida correctamente y cuando sean el único microorganismo presente en la orina con una cuenta mayor de 10^4 células/ml o como microorganismo predominante en orina con una cuenta bacteriana total >10^5 células por mililitro.

Las bacterias corineformes constituyen un grupo grande y heterogéneo de bacilos o cocobacilos grampositivos, pleomórficos y de tinción irregular que se asemejan superficialmente a *C. diphtheriae*, tienen un contenido muy variable de guanosina más citocina (de 46 a 74% de guanosina más citocina) en el caso del género *Corynebacterium* y suelen ser difíciles de identificar y clasificar. Unicamente las especies de *Corynebacterium* tienen forma de bastones. En la actualidad el género *Corynebacterium* se divide en tres grupos: las corinebacterias no lipofílicas que originan fementación (incluyendo *C. diphtheriae, C. ulcerans, C. pseudotuberculosis, C. xerosis, C. striatum, C. minutissimum* y otros); las corinebacterias no lipofílicas que no originan fermentacón (incluyendo a *C. pseudodiphthericum* y otros) y a las corinebacterias lipofílicas (incluyendo *C. jeikeium, C. urealyticum* y otros). El grupo corineforme comprende otros géneros, como *Arcanobacterium* y

Rhodococcus. La clasificación de las bacterias corineformes se basa en estudios de genética tradicional y genética molecular; a menudo estos métodos se combinan con métodos quimiotaxonómicos que comprenden la identificación de ácidos micólicos de cadena corta presentes en la mayor parte de las especies de *Corynebacterium* pero ausentes en otras bacterias corineformes, la medición del ácido diamino específico presente en el peptidoglucano y la clasificación de los principales ácidos grasos celulares. El sistema para clasificar a las bacterias corineformes ha evolucionado rápidamente y en los últimos cinco años se han definido 14 especies nuevas. Las bacterias corineformes de interés clínico, pero no fáciles de identificar mediante los análisis ordinarios de laboratorio, deberán enviarse a un laboratorio especializado, con experiencia en el área.

Ecología y epidemiología

El ser humano constituye el reservorio natural más probable de *C. xerosis, C. pseudodiphtheriticum, C. striatum, C. minutissimum, C. jeikeium, C. urealyticum* y *Arcanobacterium haemolyticum.* Es probable que los animales sean el reservorio natural de *Arcanobacterium pyogenes* (vacas, borregos, cerdos), *C. ulcerans* (vacas, caballos) y *C. pseudotuberculosis* (borregos, caballos, cabras, ganado vacuno). El reservorio natural de *Rhodococcus equi* es la tierra. Todavía no se conocen los nichos ecológicos de muchas otras bacterias corineformes de importancia médica.

Las especies de corinebacterias que se observan frecuentemente como componentes de la flora humana normal son *C. pseudodiphtheriticum* (faringe, piel), *C. xerosis* (saco conjuntival, nasofaringe, piel), *C. auris* (conducto auditivo externo) y *C. striatum* (tercio anterior de las narinas, piel). Las especies de corinebacterias que suelen colonizar la piel de los pacientes hospitalizados son *C. jeikeium* (axilas, ingle, perineo) y *C. urealyticum. Corynebacterium jeikeium* por lo lo general coloniza a los pacientes con algún cáncer o inmunodeficiencia; también se aísla en el ambiente de los hospitales (superficies, aire) y en las manos del personal. La infección por *C. ulcerans* se adquiere al consumir leche cruda; las infecciones por *C. pseudotuberculosis* se adquieren por contacto con animales o productos de animales o por consumir leche cruda.

Patogenia y cuadro clínico

La infección por *C. ulcerans* en el ser humano casi siempre se manifiesta por faringitis y en ocasiones simula una difteria de las vías respiratorias, mientras que la infección por *C. pseudotuberculosis* se manifiesta por linfadenitis granulomatosa supurativa. Algunas cepas de *C. ulcerans* y *C. pseudotuberculosis* producen toxina diftérica, pero en el ser humano se han encontrado infecciones por cepas tox^- únicamente en el caso de *C. ulcerans*. Una infección que parezca causada por una cepa tox^+ de *C. ulcerans* debe tratarse como difteria, con administración de antitoxina. *C. pseudodiphtheriticum*, comensal tox^- de virulencia reducida, constituye una causa poco frecuente de neumonia en varones con SIDA y de faringitis. También se ha relacionado con traqueítis necrosante, traqueobronquitis, endocarditis e infección de las vías urinarias en pacientes con inmunodeficiencia establecida. En ocasiones, las infecciones faríngeas por *C.*

pseudodiphtheriticum se confunden con difteria hasta que se establece el diagnóstico bacteriológico; no obstante, a diferencia de la difteria, estas infecciones no constituyen un peligro para los contactos. *C. xerosis* y *C. striatum* son parte de la flora normal del ser humano, son de baja virulencia y rara vez originan infecciones en seres humanos.

Corynebacterium jeikeium causa una infección grave sobre todo en pacientes con cáncer hematológico y neutropenia. Antes de la infección clínica los microorganismos colonizan la piel. Algunos factores de riesgo de sepsis hospitalaria por *C. jeikeium* son la hospitalización prolongada, las soluciones de continuidad en los tegumentos, el cateterismo intravascular crónico y el tratamiento previo con antimicrobianos de amplio espectro. *C. jeikeium* también puede producir endocarditis, infecciones ligadas al uso de ciertos dispositivos, infiltrados pulmonares, embolia séptica cutánea, infección de tejidos blandos y eritemas. La endocarditis por *C. jeikeium* predomina en pacientes con prótesis valvulares cardíacas. *C. jeikeium* constituye una causa rara de infección del sistema nervioso central en los pacientes con derivaciones ventriculares.

C. urealyticum constituye una causa importante de infecciones intrahospitalarias de las vías urinarias, incluidas la cistitis aguda y crónica y la pielonefritis. Este microorganismo es muy similar a *C. jeikeium*, pero se distingue de este último por su producción de ureasa y porque no convierte a la glucosa en metabolitos ácidos. La hidrólisis de la urea producida por la ureasa origina alcalinización de la orina y formación de cálculos de fosfato de magnesio y amonio (estruvita). *C. urealyticum* constituye una causa de cistitis recubierta por una sustancia alcalina en los pacientes con lesiones preexistentes de la vejiga que sirven como foco para la precipitación de los cristales de estruvita. Algunos factores de riesgo en las infecciones de vías urinarias sintomáticas son la inmunodeficiencia preexistente, las técnicas urológicas recientes (incluido el trasplante renal), los trastornos subyacentes del aparato genitourinario y el antecedente de infecciones de las vías urinarias.

Corynebacterium minutissimum se aísla con frecuencia de las lesiones del eritrasma, infección cutánea común que se caracteriza por la presencia de zonas intertriginosas de placas escamosas, pruriginosas, maculares y de color café rojizo que muestran fluorescencia color rojo coral al examen con luz de Wood. Al parecer la causa del eritrasma es polimicrobiana; la infección cutánea por *C. minutissimum* aparece después de la maceración y formación de escamas. Las infecciones profundas por *C. minutissimum*, que son raras, comprenden abscesos, bacteriemia, endocarditis, peritonitis, pielonefritis e infección de los catéteres venosos centrales.

Areanobacterium haemolyticum causa faringitis y lesiones crónicas de la piel y, con menor frecuencia, distintas infecciones de los tejidos profundos, septicemia y endocarditis. Cerca de 90% de las infecciones por *A. haemolyticum* afectan a pacientes de 10 a 30 años de edad. La faringitis por *A. haemolyticum* de este grupo de edad tiene una frecuencia de 5 a 13% con respecto a la faringitis por *Streptococcus pyogenes.* Se detecta exantema eritematoso en 30 a 67% de los casos. El exantema suele ser escarlatiniforme y más acentuado en el tronco y en la parte proximal de las extremidades, aunque a veces remeda una urticaria o eritema multiforme. Como es más común en

las infecciones por *A. haemolyticum* que en las infecciones por *S. pyogenes, A. haemolyticum* debe sospecharse siempre como posible causa en el caso de niños mayores o adultos que se presenten al médico con un síndrome de escarlatina. La infección por *A. haemolyticum* también puede manifestarse como exudado faríngeo extenso y remedar la difteria. A veces, *A. haemolyticum* produce un absceso periamigdalino, septicemia, endocarditis y meningitis.

Areanobacterium pyogenes produce una mastitis bovina, enfermedad transmitida por moscas. Los escolares tailandeses padecieron epidemias anuales de úlceras en las piernas infectadas por *A. pyogenes* entre 1979 y 1984 que se atribuyeron a la introducción de este microorganismo dentro de lesiones traumáticas de la piel por moscas. Entre las infecciones comunicadas por *A. pyogenes* de adultos daneses cabe citar abscesos, cistitis, infecciones abdominales y mastoiditis con bacteriemia.

Ro equi, agente causal de bronconeumonía en los caballos e infecciones ocasionales en otros animales, ha surgido como microorganismo oportunista patógeno intracelular en el paciente con inmunodeficiencia. La mayor parte de los casos que se han publicado corresponden a infecciones pulmonares necrosantes que simulan tuberculosis o nocardiosis en los pacientes con una inmunidad celular muy deteriorada, incluyendo aquéllos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Diagnóstico

La faringitis producida por cepas tox^+ de *C. ulcerans* suele ser idéntica a la difteria. Los cuadros clínicos de las infecciones causadas por otras bacterias corineformes no son patognomónicos y el diagnóstico de estas infecciones depende del índice de sospecha, la identificación del microorganismo al cultivar una muestra clínica adecuada y la exclusión de otras causas probables de infección. Para la mayor parte de las bacterias corineformes el medio ideal es el agar-sangre de ovino que contenga fosfomicina (100 μg/ml) o agar-sangre con colistina-ácido nalidíxico; para aislar a las bacterias corineformes lipofílicas se utiliza un medio que contiene de 0.1 a 1% de Tween 80.

C. urealyticum puede pasar inadvertido en un urocultivo de rutina; por eso, a veces hay que incubar los cultivos durante 24 a 48 h con agar-sangre o con medios especiales. En casos selectos se prolongará el cultivo, por ejemplo, si el paciente (sobre todo, varones viejos con alteraciones genitourinarias conocidas), tiene una orina alcalina, cálculos de fosfato de amonio y magnesio o bacilos grampositivos en la orina o muestra un urocultivo convencional negativo a pesar de los signos clínicos de bacteriuria. Otros microorganismos causantes de infección urinaria con orinas alcalinas son *Proteus, Ureaplasma* y algunos estafilococos y estreptococos. La cistitis alcalina con costras es un diagnóstico anatómico que se efectúa por cistoscopia.

El diagnóstico diferencial de la faringitis por *A. haemolyticum* con exantema comprende la escarlatina; la rubeola; los síndromes de choque tóxico por estafilococos y estreptococos; las infecciones por el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus o los enterovirus (en particular, los virus Coxsackie); la infección gonocócica diseminada; la sífilis secundaria, y la alergia a medicamentos. Los métodos diagnósticos habituales para el cultivo de faringe no son idóneos para detectar *A. haemolyticum;* este microorganismo tampoco se aísla con las pruebas rápidas para *S. pyogenes*

que reemplazan, a veces, a los cultivos de faringe. La faringitis de los adolescentes y de los adultos por *A. haemolyticum* probablemente se infradiagnosticará hasta que los laboratorios de diagnóstico dispongan de mejores pruebas para su detección.

El eritrasma se diagnostica por el cuadro clínico. Dada la incertidumbre sobre la participación causal de *C. minutissimum* no se recomienda en la actualidad el cultivo de las lesiones de eritrasma.

Tratamiento

El pronóstico de los patrones de sensibilidad basados únicamente en la identificación de la cepa clínica a nivel de especie no necesariamente es confiable, así que en todas las cepas clínicas es importante realizar pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos. En vista de que han surgido cepas resistentes a la vancomicina en varias especies de bacterias grampositivas y corineformes *(Microbacterium resistens)*, algunas autoridades recomiendan en la actualidad evitar los antimicrobianos glucopeptídicos como fármacos de primera línea en el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias corineformes. El médico que trata una infección por bacterias corineformes con probable resistencia a antimicrobianos múltiples deberá consultar a algún experto sobre las recomendaciones terapéuticas actuales.

Las cepas de *C. jeikeium* manifiestan, de modo característico, resistencia a la mayor parte de los antibióticos. La vancomicina es el medicamento preferente como tratamiento empírico de este tipo de infecciones, si bien el antibioticograma puede desvelar otras opciones antibióticas frente a algunas cepas. En las infecciones por *C. jeikeium* relacionadas con dispositivos o aparatos médicos, además del tratamiento antibiótico oportuno suele ser necesario extraer el dispositivo infectado.

C. urealyticum muestra, a menudo, resistencia a los antibióticos utilizados de manera general para tratar las infecciones de las vías urinarias. El tratamiento empírico con vancomicina parece razonable mientras se esperan los resultados del antibioticograma. A veces se requieren varios ciclos de antibioticoterapia para alcanzar la curación bacteriológica. Para los pacientes con cistitis alcalina con costras, además del tratamiento antibiótico, es necesaria la resección de las costras.

No se ha efectuado ningún ensayo controlado de tratamiento de las infecciones por *A. haemolyticum.* Las pruebas *in vitro* suelen revelar la sensibilidad a las penicilinas, eritromicina, azitromicina, clindamicina, doxiciclina, ciprofloxacina y vancomicina, pero se han descrito fracasos terapéuticos después de administrar dosis adecuadas de penicilinas. Los pocos datos conocidos indican que la evolución clínica de la faringitis por *A. haemolyticum* se puede acortar mediante tratamiento con eritromicina.

Las infecciones por *C. ulcerans* que se presentan como la difteria o que obedecen a cepas *tox*$^+$ requieren el mismo tratamiento que la difteria. El eritrasma suele responder a la eritromicina por vía oral. La vancomicina es el medicamento preferente para las infecciones por *R. equi*. Otras opciones son la eritromicina, la rifampicina, los aminoglucósidos y el cloranfenicol. La combinación de eritromicina y rifampicina resulta atractiva por su posible sinergismo. No se recomiendan las penicilinas, ya que *R. equi* genera en seguida resistencia a ellas. Muchas infecciones por *R. equi*

requieren tratamiento antibiótico durante varias semanas, completado en ocasiones con la intervención quirúrgica. El tratamiento supresor con antibióticos se mantiene de forma indefinida entre los enfermos de SIDA tras el tratamiento inicial de la infección. El tratamiento inicial de las infecciones por otras corinebacterias se basará en el aislamiento del microorganismo y en los datos publicados sobre la sensibilidad a los antibióticos. Si es preciso, el tratamiento se modificará conforme a los datos del antibioticograma.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Brown AE: Other corynebacteria and *Rhodococcus*, in *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, vol 2, 5th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, pp 2198–2208

Dung NG et al: Treatment of severe diphtheritic myocarditis by temporary insertion of a cardiac pacemaker. Clin Infect Dis 35:1425, 2002 [PMID: 12439808]

Funke G, Bernard KA: Coryneform gram-positive rods, in *Manual of Clinical Microbiology*, 8th ed, PR Murray et al (eds). Washington, DC, ASM Press, 2003, pp 472–501

Hadfield TL: The pathology of diphtheria. J Infect Dis 181(Suppl 1):S116, 2000

Holmes RK: Biology and molecular epidemiology of diphtheria toxin and the *tox* gene. J Infect Dis 181(Suppl 1):S156, 2000

Kadirova R et al: Clinical characteristics and management of 676 hospitalized diphtheria cases, Kyrgyz Republic, 1995. J Infect Dis 181(Suppl 1):S110, 2000

Marston CK et al: Persistence of a distinct *Corynebacterium diphtheriae* clonal group within two communities in the United States and Canada where diphtheria is endemic. J Clin Microbiol 39:1586, 2001 [PMID: 11283092]

McQuillan GM et al: Serologic immunity to diphtheria and tetanus in the United States. Ann Intern Med 136:660, 2002 [PMID: 11992301]

Ohuabunowo CJ et al: Diphtheria, in *Centers for Disease Control and Prevention. Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases*, 3d ed, M Wharton et al (eds). 2002, pp 1-1–1-8 [http://www.cdc.gov/nip/publications/surv-manual/default.htm]

Piradov MA et al: Diphtheritic polyneuropathy. Clinical analysis of severe forms. Arch Neurol 58:1438, 2001 [PMID: 11559316]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Infecciones causadas por *Listeria monocytogenes*: introducción

Listeria monocytogenes es un bacilo grampositivo, aislable de la tierra, la vegetación y de muchos reservorios animales. La enfermedad que este microorganismo causa en seres humanos suele producirse en el marco del embarazo o de la inmunodepresión originada por enfermedades o medicamentos. Un cúmulo creciente de pruebas sugiere que una fracción considerable de casos de listeriosis de humanos es atribuible a la transmisión alimentaria de dicha bacteria. A diferencia de muchos de los patógenos que son transportados por alimentos y que causan predominantemente enfermedades de vías gastrointestinales, *L. monocytogenes* origina síndromes invasores, como meningitis, sepsis, corioamnionitis y muerte fetal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Etiología

Las listerias son bacilos grampositivos no esporulados, aeróbicos o facultativamente anaeróbicos, que se multiplican a temperaturas de 1 a 45°C y en forma típica, muestran una movilidad errátil cuando se cultivan entre 20 y 25°C. Entre las características que permiten diferenciar a *L. monocytogenes* de otras especies de *Listeria*, están la formación de una zona estrecha de hemólisis beta en el agar-sangre de oveja y la producción de ácido a partir de sustratos como glucosa, maltosa, L-ramnosa y a-metil-D-manósido, pero no a partir de D-xilosa. La identificación del serotipo de *L. monocytogenes* se basa en los antígenos somáticos (O) y flagelares (H). Muchos casos de enfermedad en seres humanos son causados por los serotipos 1/2a, 1/2b y 4b. La identificación de subtipos, particularmente por electroforesis en gel con campos pulsados, ha facilitado la diferenciación entre las cepas de *Listeria* y, con ello, la vinculación de microorganismos ambientales o en alimentos con las infecciones clínicas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patogenia

L. monocytogenes es un patógeno intracelular con una morfología característica compatible con su predilección por causar infección en personas con deficiencias de la inmunidad mediada por células. El microorganismo puede detectarse como parte de la flora gastrointestinal en sujetos sanos. La acidez gástrica y las anormalidades de las funciones gastrointestinales pueden agravar el peligro de enfermedad invasora después de exposición al microorganismo en las vías gastrointestinales. El mayor riesgo de infección por dicho patógeno en embarazadas puede depender de los cambios sistémicos e inmunitarios locales propios del embarazo. Por ejemplo, la inmunodepresión local en la frontera placentaria maternofetal puede facilitar la infección intrauterina después de bacteriemia transitoria en la gestante.

Se ha dilucidado la patogenia molecular de *L. monocytogenes*. La proteína de la superficie interna, llamada internalina, interactúa con receptores específicos para inducir la fagocitosis. La listeriolisina O y las fosfolipasas permiten al microorganismo salir del fagosoma y pasar al citosol y evitar con ello su muerte intracelular. A través de la proteína de superficie Act A, *L. monocytogenes* utiliza la movilidad basada en actina para desplazarse y penetrar hasta la membrana celular. Su "paso" eficiente de una célula a otra se logra gracias a la formación del filamento de actina y a la producción de fosfolipasa. Se han identificado los determinantes genéticos de tales proteínas. El microorganismo está adaptado para la vida intracelular y para la propagación directa intercelular, de modo que no lo eliminan los antibióticos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Epidemiología

L. monocytogenes, que desde hace mucho tiempo se reconoce como patógeno de animales, origina meningitis basilar ("enfermedad rotatoria") y muerte fetal en ganado ovino y bovino. La aparición de listeriosis en seres humanos ha sido objeto de atención creciente, dado que se ha reconocido la importancia que tienen los alimentos contaminados en la patogenia de la enfermedad epidémica y que se han acumulado notificaciones de ella, en un número mayor de personas inmunosuprimidas en la población.

La listeriosis invasora (confirmada por cultivo de sangre o líquido cefalorraquídeo [LCR]) afecta cada año a una proporción de tres a cinco personas por millón de individuos de la población general de Estados Unidos. La variante perinatal surge como complicación en nueve de cada 100 000 nacidos vivos. La disminución de 40% en la incidencia entre 1986 y 1990 puede atribuirse a normas estrictas en la producción y manejo de alimentos, así como a esfuerzos por una mayor higiene en la industria alimentaria. De 1996 a 2001 hubo una disminución de 35% adicional en la incidencia. La vigilancia en múltiples estados en busca de listeriosis esporádica sugiere que 20% de las infecciones causan la muerte, incluso del feto, aunque se han notificado cifras más altas durante epidemias de listeriosis y en las primeras series publicadas. Muchos casos de la enfermedad por *L. monocytogenes* son esporádicos; sin embargo, la investigación de algunos brotes de la enfermedad desde 1980 ha demostrado transmisión alimentaria con un origen común en la enfermedad humana, y un período de incubación de dos a seis semanas después del consumo de los productos contaminados. En el mayor brote registrado en Estados Unidos, ocurrido en Los Ángeles en 1985, surgieron más de 100 casos y 48 muertes o mortinatos. El brote de alcance nacional ocurrido en Francia en 1992 incluyó 279 casos y 63 fallecimientos. Entre los alimentos a los que se achacó la aparición de la listeriosis en los brotes estuvieron ensalada contaminada hecha de col y crema, leche pasteurizada, quesos tiernos, patés, productos de pavo y cerdo listos para consumir, salchichas, mantequilla y ensaladas preparadas; algunos estudios epidemiológicos han incriminado a las carnes de pollo y salchichas mal cocidas, quesos tiernos y alimentos envasados en salchichonerías, en algunos casos de enfermedad esporádica. La contaminación de alimentos por *Listeria* es relativamente frecuente; entre los alimentos con mayor frecuencia implicados destacan los que se adquieren listos para el consumo, los contaminados con el serotipo 4b y los contaminados por un número relativamente grande de microorganismos. El largo período de incubación en el caso de la listeriosis contribuye a la dificultad de identificar los alimentos

específicos que causan brotes de origen común o los casos esporádicos.

La transmisión por alimentos parece constituir la causa más frecuente de epidemias y de enfermedad esporádica, pero algunos grupos de casos de infección neonatal de comienzo tardío sugieren transmisión nosocomial de *L. monocytogenes*. Los materiales y el equipo de usos múltiples se han señalado como causa de algunos brotes nosocomiales. Se ha notificado listeriosis en veterinarios y otras personas en contacto muy estrecho con animales infectados.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Cuadro clínico inicial

La *listeriosis en el embarazo* puede surgir en cualquier fase de la gestación, si bien muchas de las infecciones se detectan en el tercer trimestre, quizá porque fue imposible obtener muestras para cultivo bacteriano en etapas previas de la gestación en casos de aborto espontáneo y muerte fetal. Entre 50 y 66% de las embarazadas que tienen listeriosis perinatal presentan un cuadro benigno que se caracteriza por fiebre, mialgias, malestar general y dorsalgia, que a veces conllevan diarrea, dolor abdominal, náusea, vómito o ambos, durante la fase bacteriémica. Habrá que utilizar los cultivos de sangre para el diagnóstico. La propagación transplacentaria de las listerias origina infección intrauterina, que puede culminar en corioamnionitis, segunda etapa prematura del parto, muerte fetal intrauterina y enfermedad de comienzo temprano en el neonato. Las mujeres con listeriosis diagnosticada en el embarazo tienen resultados clínicos favorables después de la antibioticoterapia o del parto. La infección por *L. monocytogenes*, a pesar de que se le incluye a menudo entre las entidades del diagnóstico diferencial del aborto espontáneo repetitivo, causan menos de 2% de las muertes fetales.

La *listeriosis neonatal* se clasifica en las mismas categorías utilizadas en la infección por estreptococos del grupo B (cap. 121), y la enfermedad de comienzo temprano se manifiesta en la primera semana de vida, y la de comienzo tardío, en fases ulteriores. Los productos pueden mostrar síntomas desde que nacen; muchos de los que tienen la enfermedad de comienzo temprano muestran síntomas en el segundo día de vida. La aspiración del líquido amniótico infectado contribuye a la patogenia. La enfermedad de comienzo temprano puede incluir sepsis, cuadro apneico, lesiones cutáneas y el síndrome llamado *granulomatosis infantisepticum*, que se caracteriza por abscesos diseminados que afectan el hígado, el bazo, las suprarrenales, los pulmones y otros órganos. Existe mayor probabilidad que los pequeños con enfermedad neonatal de comienzo tardío presenten meningitis, en comparación con los que tienen la forma de comienzo temprano. A pesar de que esta última forma suele vincularse con complicaciones obstétricas como el parto prematuro y la corioamnionitis, en general la enfermedad de comienzo tardío afecta más bien a productos nacidos a término, en partos no complicados. Los pequeños pueden contagiarse de *L. monocytogenes* al pasar por el conducto del parto; salvo en algunos grupos de infecciones neonatales de comienzo tardío vinculadas con transmisión nosocomial, no se ha conocido en detalle la patogenia de la variante de comienzo tardío.

La *listeriosis no vinculada con el embarazo* por lo común ataca a personas con cuadros

inmunosupresores, aunque la enfermedad invasora también puede afectar adultos inmunocompetentes y en particular ancianos. Los cuadros subyacentes más frecuentes en adultos (excluidas las mujeres embarazadas) con listeriosis son la corticoterapia a largo plazo, cánceres sólidos y de la sangre (particularmente en pacientes tratados por fludarabina), diabetes mellitus, nefropatías y hepatopatías, y SIDA. La prevalencia de listeriosis en personas infectadas por VIH es mucho mayor que la de la población general, pero la enfermedad es una infección relativamente infrecuente causada por oportunistas en enfermos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Sepsis

Los estudios clínicos han señalado que la infección bacteriémica sin un foco manifiesto constituye la presentación clínica más común de listeriosis en hospedadores inmunodeficientes; el segundo lugar en frecuencia corresponde a la infección del sistema nervioso central (SNC). Es muy difícil diferenciar la sepsis por listerias, sobre bases clínicas, de la bacteriemia por otros microorganismos. Los sujetos por lo común tienen fiebre y su aspecto es muy grave, y pueden mostrar síntomas prodrómicos que incluyen mialgias, náusea, vómito y diarrea. En comparación con otros adultos infectados por *Listeria,* hay menos posibilidad de que los individuos inmunodeficientes que tienen listeriosis tengan como cuadro inicial una infección del SNC, tal vez porque existe una posibilidad mucho mayor de que se les practique cultivos de su sangre durante los accesos febriles y, por consiguiente, se identifique la bacteriemia transitoria por listerias.

Infección del SNC

El cuadro clínico inicial más frecuente de infección del SNC por *L. monocytogenes* es la meningitis, que puede asumir la forma de un cuadro agudo o, con menor frecuencia, subagudo. Los síntomas iniciales incluyen fiebre, cefalalgia y alteración del nivel de conciencia. En el estudio del líquido cefalorraquídeo por lo común se identifican pleocitosis, mayores concentraciones de proteínas y niveles normales de glucosa, aunque a veces se detectan otras características. La tinción de Gram arroja resultados positivos sólo en 25% de los casos. El diagnóstico se confirma por la identificación de *L. monocytogenes* en los cultivos. A pesar de su nombre, *L. monocytogenes* rara vez conlleva monocitosis del LCR o de la sangre. Otros síndromes que aparecen por la infección del SNC son meningoencefalitis, cerebritis y abscesos del tallo encefálico, médula espinal y zonas intracraneales. El síndrome poco común de romboencefalitis comprende parálisis asimétricas de pares craneales, alteración de la conciencia, signos cerebelosos y deficiencias motoras o sensoriales. Entre los síntomas de otras infecciones no meningíticas del SNC están fiebre, ataxia, convulsiones, cambios de la personalidad y coma. La rigidez de la nuca es rara en este último tipo de infecciones no meningíticas. Los cultivos de LCR pueden ser estériles; los de sangre suelen aportar datos diagnósticos.

Endocarditis

A semejanza de muchas formas de endocarditis bacteriana, la causada por listerias afecta típicamente a personas con prótesis valvulares o válvulas originales enfermas. El microorganismo

muestra predilección por la mitad izquierda del corazón. La endocarditis por *L. monocytogenes* suele acompañarse de embolización sistémica.

Infecciones focales

Otras infecciones focales que pueden ser consecuencia de la bacteriemia no identificada son endoftalmitis, peritonitis, osteomielitis, abscesos viscerales, infección pleuropulmonar y colecistitis. Pueden surgir lesiones cutáneas sin afección sistémica y han sido señaladas en veterinarios y trabajadores que manipulan aves de corral.

Enfermedad gastrointestinal

Algunos brotes de gastroenteritis febril aguda de origen común sugieren que *L. monocytogenes* puede originar un síndrome diarreico agudo en individuos sin trastornos inmunodeficientes. La importancia de *L. monocytogenes* en las diarreas esporádicas no se ha dilucidado. El microorganismo no es identificado por los métodos de cultivo utilizados en muestras de heces, pero los estudios con medios selectivos enriquecidos para valorar muestras consecutivas obtenidas de individuos hospitalizados por diarrea aguda, han sugerido que *L. monocytogenes* no constituye una causa importante de diarrea esporádica.

Recidivas

Se han señalado casos de infección recidivante por *L. monocytogenes,* pero son raros. Muchas de las recidivas son causadas por el subtipo que originó la infección inicial. Los planteamientos en este sentido indican que las recidivas en cuestión surgieron por tratamiento insuficiente del foco de infección primario, o de la exposición repetida y persistente a una fuente contaminada.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical | Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

La listeriosis invasora se diagnostica cuando se identifica el microorganismo en el cultivo de material obtenido de un sitio que normalmente es estéril, como la sangre, el LCR o el líquido amniótico. El microorganismo prolifera fácilmente en un lapso de 36 h en medios corrientes de cultivo, pero para la detección de semejanzas morfológicas entre *Listeria* y difteroides se necesita efectuar estudios bioquímicos para identificar la especie. Los procedimientos serológicos con antígenos de células enteras no han sido útiles para el diagnóstico de listeriosis, porque la exposición al microorganismo (y con ello a la presencia de anticuerpos) puede ser un hecho frecuente, y porque los individuos infectados tal vez no produzcan anticuerpos. Los métodos para detectar anticuerpos contra listeriolisina O han sido aplicados en investigaciones epidemiológicas y en sentido retrospectivo, en el diagnóstico de infecciones del SNC con negatividad de cultivos. El cultivo y la identificación del microorganismo de muestras de sitios no estériles, como la vagina y el recto, no han sido útiles para el diagnóstico clínico, porque se sabe que alrededor de 5% de personas sanas portan el microorganismo en esos órganos.

El *diagnóstico diferencial* de premadurez, aborto espontáneo o muerte fetal incluye entidades como las enfermedades infecciosas causadas por estreptococos del grupo B, sífilis congénita y toxoplasmosis; microorganismos patógenos como los estreptococos del grupo B y *Escherichia coli* son más comunes que *L. monocytogenes* como causas de meningitis y sepsis en el período neonatal. Hay que incluir siempre la infección por listerias en el diagnóstico diferencial de meningitis en personas inmunosuprimidas, particularmente quienes han recibido trasplantes y otras sometidas a corticoterapia; aquéllas con cánceres de la sangre y pacientes infectados por VIH. En adultos sanos, hay mayor probabilidad de que la meningitis sea causada por *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* o virus patógenos, en comparación con *L. monocytogenes*.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

El tratamiento preferente contra la listeriosis es la administración intravenosa de ampicilina o penicilina, a menudo en combinación con un aminoglucósido para obtener un efecto sinérgico. La combinación de trimetoprim con sulfametoxazol tiene acción bactericida contra *L. monocytogenes* y ha dado buenos resultados en el tratamiento de individuos alérgicos a la penicilina. *L. monocytogenes* es susceptible *in vitro* a penicilina G, ampicilina, eritromicina, trimetoprim-sulfametoxazol, cloranfenicol, rifampicina, tetraciclinas, aminoglucósidos e imipenem. Sin embargo, el cloranfenicol y la rifampicina pueden antagonizar el efecto bactericida de las penicilinas. *L. monocytogenes* no es sensible a las cefalosporinas, razón por la cual no deben utilizarse como monoterapia empírica de la sepsis neonatal o de la meningitis en neonatos u hospedadores inmunodeficientes.

Las dosis y la duración del tratamiento no han sido estudiados en investigaciones comparativas. En el caso de adultos (sin embarazo) con listeriosis, el régimen más indicado consiste en ampicilina (12 g por vía intravenosa al día en seis fracciones) o penicilina G (15 a 20 millones U por vía intravenosa al día en seis dosis); en el caso de individuos inmunosuprimidos con meningitis, algunos expertos agregan gentamicina (1.3 mg/kg por vía intravenosa cada 8 h), para obtener efectos sinérgicos. Los sujetos alérgicos a la penicilina deben ser tratados con trimetoprim-sulfametoxazol (15 y 75 mg/kg [respectivamente]/kg por vía intravenosa al día en tres fracciones iguales, cada 8 h). La meningitis en un enfermo inmunocompetente puede obligar a continuar la antibioticoterapia dos a tres semanas después de la defervescencia. En el caso de meningitis, bacteriemia, endocarditis y listeriosis no meningítica en pacientes inmunosuprimidos, el tratamiento debe ser más largo, quizá de cuatro a seis semanas. La listeriosis neonatal se tratará con un ciclo de ampicilina durante dos semanas. Los pequeños que pesen menos de 2 000 g deben recibir 100 mg/kg/día en dos fracciones iguales, en la primera semana de vida, y 150 mg/kg/día en la segunda semana. Los productos que pesen 2 000 g o más deben recibir 150 mg/kg/día en tres dosis iguales en la primera semana de vida y 200 mg/kg/día en la segunda semana. Debe considerarse la adición de un aminoglucósido contra la infección neonatal (gentamicina, 5 mg/kg/día en dos fracciones en la primera semana de vida; 7.5 mg/kg/día en tres fracciones iguales en la segunda semana). En el caso de listeriosis de la embarazada se recomienda un ciclo de dos semanas a base de ampicilina (4 a 6 g al día en cuatro dosis iguales). En el último mes del embarazo las mujeres infectadas que tienen alergias graves a la penicilina pueden recibir eritromicina.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Pronóstico

El tratamiento de la mujer bacteriémica en el embarazo, puede evitar la infección en fase neonatal. La antibioticoterapia del recién nacido puede frenar y limitar las secuelas, aunque la enfermedad diseminada característica de la granulomatosis *infantisepticum* suele ser mortal, se dé o no tratamiento. La enfermedad de comienzo temprano conlleva un peligro de mortalidad mayor que la de comienzo tardío, y los hospedadores inmunodeficientes tienen un pronóstico peor que el de adultos por lo demás sanos, que tienen sólo listeriosis.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Prevención

L. monocytogenes suele aislarse de alimentos; en Estados Unidos, la Food and Drug Administration, el U.S. Department of Agriculture y los fabricantes se han propuesto ampliar las medidas para disminuir la contaminación de alimentos por *L. monocytogenes*, después de aplicar métodos para destruir listerias. La prevención de la listeriosis obliga a brindar asesoramiento nutricional a las personas más expuestas a adquirir la enfermedad (cuadro 123-1). No es útil someter a medidas profilácticas a los contactos de pacientes de listeriosis. Se insta a los clínicos a notificar los casos de la enfermedad a los departamentos sanitarios locales o estatales. La notificación del caso y la identificación del subtipo del microorganismo clínico facilitan la identificación temprana de brotes y la prevención de nuevos casos.

Cuadro 123-1. Recomendaciones alimentarias para evitar la listeriosis causada por alimentos

Recomendaciones para todas las personas
1. Cocer perfectamente la carne cruda de origen animal, como la de ganado vacuno, porcino y aviar.
2. Lavar perfectamente verduras crudas antes de consumirlas.
3. Separar las carnes crudas, de las verduras y de alimentos cocidos y de consumo inmediato.
4. No consumir leche cruda (bronca, no pasteurizada) ni alimentos hechos de ella.
5. Lavar perfectamente manos, cuchillos y tablones de corte, después de manipular alimentos crudos.
Otras recomendaciones a personas de alto riesgo[a]
6. No consumir quesos tiernos como los quesillos de origen mexicano, feta, Brie, Camembert y Roquefort o azules. La persona no necesita privarse de quesos maduros (duros), queso crema, cottage o requesón ni yogur
7. Es importante recalentar hasta que comiencen a emitir vapor, los alimentos sobrantes o los listos para consumir, como las salchichas, antes de comerlos.
8. A pesar de que el riesgo de listeriosis originadas por el consumo de carnes frías u otros productos de salchichonería es relativamente pequeño y poco definido, será mejor que las embarazadas y personas en estados de inmunodepresión no los consuman, o bien, que los cocinen perfectamente antes de consumirlos.

[a] Personas inmunodeficientes por enfermedades o farmacoterapia; embarazadas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Aureli P et al: An outbreak of febrile gastroenteritis associated with corn contaminated by *Listeria monocytogenes*. N Engl J Med 342:1236, 2000 [PMID: 10781619]

Centers for Disease Control and Prevention: Multistate outbreak of listeriosis—United States, 2000. MMWR 49:1129, 2000

Centers for Disease Control and Prevention: Outbreak of listeriosis associated with homemade Mexican-style cheese—North Carolina, October 2000–January 2001. MMWR 50:560, 2001

Centers for Disease Control and Prevention: Preliminary FoodNet data on the incidence of foodborne illnesses—selected sites, United States, 2001. MMWR 51:325, 2002

Centers for Disease Control and Prevention: Update: Multistate outbreak of listeriosis—United States, 1998–1999. MMWR 47:1117, 1999

Cherubin CE et al: Epidemiologic spectrum and current treatment of listeriosis. Rev Infect Dis 13:1109, 1991

Dalton CB et al: Listeriosis from chocolate milk: Linking of an outbreak of febrile gastroenteritis and 'sporadic' invasive disease. N Engl J Med 336;100, 1997

Frye D et al: An outbreak of febrile gastroenteritis associated with delicatessen meat contaminated with *Listeria monocytogenes*. Clin Infect Dis 35:943, 2002 [PMID: 12355381]

Goulet V et al: Effect of prevention measures on incidence of human listeriosis, France, 1987–1997. Emerg Infect Dis 7:983, 2001 [PMID: 11747725]

Goulet V et al: Listeriosis from consumption of raw-milk cheese. Lancet 345:1581, 1995 [PMID: 7791474]

Goulet V et al: Listeriosis outbreak associated with the consumption of rillettes in France. J Infect Dis 177:155, 1998 [PMID: 9419182]

Graves LM et al: Subtyping *Listeria monocytogenes*, in *Listeria, Listeriosis, and Food Safety*, 2d ed, ET Ryser, EH Marth (eds). New York, Marcel Dekker, 1999, pp 279–297

Kuhn M, Goebel K: Pathogenesis of *Listeria monocytogenes*, in *Listeria*, *Listeriosis, and Food Safety*, 2d ed, ET Ryser, EH Marth (eds). New York, Marcel Dekker, 1999, pp 97–130

Linnan MJ et al: Epidemic listeriosis associated with Mexican-style cheese. N Engl J Med 319:823, 1988 [PMID: 3137471]

Lorber B: Listeriosis. Clin Infect Dis 24:1, 1997 [PMID: 8994747]

Lyytikainen O et al: An outbreak of *Listeria monocytogenes* serotype 3a infections from butter in Finland. J Infect Dis 181:1838, 2000 [PMID: 10823797]

McLaughlin JS: Human listeriosis in Britain, 1967–1985, a summary of 722 cases: 2. Listeriosis in nonpregnant individuals, a changing pattern of infection and seasonal incidence. Epidemiol Infect 104:191, 1990

Mead P et al: Food-related illness and death in the United States. Emerg Infect Dis 5:607, 1999 [PMID: 10511517]

Nieman RE, Lorber B: Listeriosis in adults: A changing pattern. Report of eight cases and review of the literature, 1968–1978. Rev Infect Dis 2:207, 1980 [PMID: 6771866]

Pinner RW et al: Role of foods in sporadic listeriosis: II. Microbiologic and epidemiologic investigation. JAMA 267:2046, 1992 [PMID: 1552640]

Portnoy DA et al: Molecular determinants of *Listeria monocytogenes* pathogenesis. Infect Immun 60:1263, 1992 [PMID: 1312514]

Riedo FX et al: A point-source foodborne listeriosis outbreak: Documented incubation period and possible mild illness. J Infect Dis 170:693, 1994 [PMID: 8077731]

Ryser ET, Marth EH (eds): *Listeria*, *Listeriosis, and Food Safety*, 2d ed. New York, Marcel Dekker, 1999

Salamina G et al: A foodborne outbreak of gastroenteritis involving *Listeria monocytogenes*. Epidemiol Infect 117:429, 1996 [PMID: 8972666]

Salamina G et al: Epidemic listeriosis—evidence for transmission by food. N Engl J Med 308:203, 1983

Schlech WF III: Foodborne listeriosis. Clin Infect Dis 31:770, 2000 [PMID: 11017828]

Schuchat A et al: Epidemiology of human listeriosis. Clin Microbiol Rev 4:169, 1991 [PMID: 1906370]

Schuchat A et al: Role of foods in sporadic listeriosis: I. Case-control study of dietary risk factors. JAMA 267:2041, 1992 [PMID: 1552639]

Siegman-Igra Y et al: *Listeria monocytogenes* infection in Israel and review of cases worldwide. Emerg Infect Dis 8:305, 2002 [PMID: 11927029]

Skoberg K et al: Clinical presentation and outcome of listeriosis in patients with and without immunosuppressive therapy. Clin Infect Dis 14:815, 1992

Slutsker L, Schuchat A: Listeriosis in humans, in *Listeria*, *Listeriosis, and Food Safety*, 2d ed, ET Ryser, EH Marth (eds). New York, Marcel Dekker, 1999, pp 75–95

Slutsker L et al: Listeriosis, in *Emerging Infections 4,* W Scheld et al (eds). Washington, DC, ASM Press, 2000, pp 83–106

Southwick FS, Purich DL: Intracellular pathogenesis of listeriosis. N Engl J Med 334:770, 1996 [PMID: 8592552]

Swaminathan B et al: *Listeria*, in *Manual of Clinical Microbiology*, PR Murray et al (eds). Washington, DC, ASM Press, 1995, p 341

Tappero JW et al: Reduction in the incidence of human listeriosis in the United States—effectiveness of prevention efforts? JAMA 273:1118, 1995 [PMID: 7707600]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Definición

El tétanos es un trastorno neurológico, caracterizado por un aumento del tono muscular y por la presencia de espasmos, y provocado por la tetanoespasmina, una potente toxina proteínica elaborada por *Clostridium tetani.* Se conocen diversas formas clínicas del tétanos, como la enfermedad generalizada, neonatal y circunscrita.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Agente causal

C. tetani es un bacilo anaerobio, móvil y grampositivo que forma una espora ovalada e incolora en uno de sus extremos, la cual le confiere una forma similar a la de una raqueta de tenis o un palillo de tambor. El microorganismo se encuentra en todo el mundo en el suelo, el medio inorgánico, las heces animales y, en ocasiones, en las heces humanas. Las esporas sobreviven durante años en algunos ambientes y son resistentes a distintos desinfectantes y a la ebullición durante 20 minutos. No obstante, las células vegetativas se desactivan con facilidad y son sensibles a varios antibióticos (metronidazol, penicilina y otros).

La tetanoespasmina se forma en células vegetativas bajo control plasmídico y consta de una sola cadena polipeptídica. Por la acción de la autólisis, la toxina monocatenaria se libera y se escinde formando un heterodímero que consta de una cadena pesada (100 kDa), encargada de regular la unión y el acceso a los receptores de las células nerviosas, y de una cadena ligera (50 kDa), que bloquea la liberación de neurotransmisores. Se ha dilucidado la secuencia genómica de *C. tetani*. Las dos toxinas más potentes que se conocen, la botulínica y la tetánica, poseen estructuras de aminoácidos parcialmente homólogas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

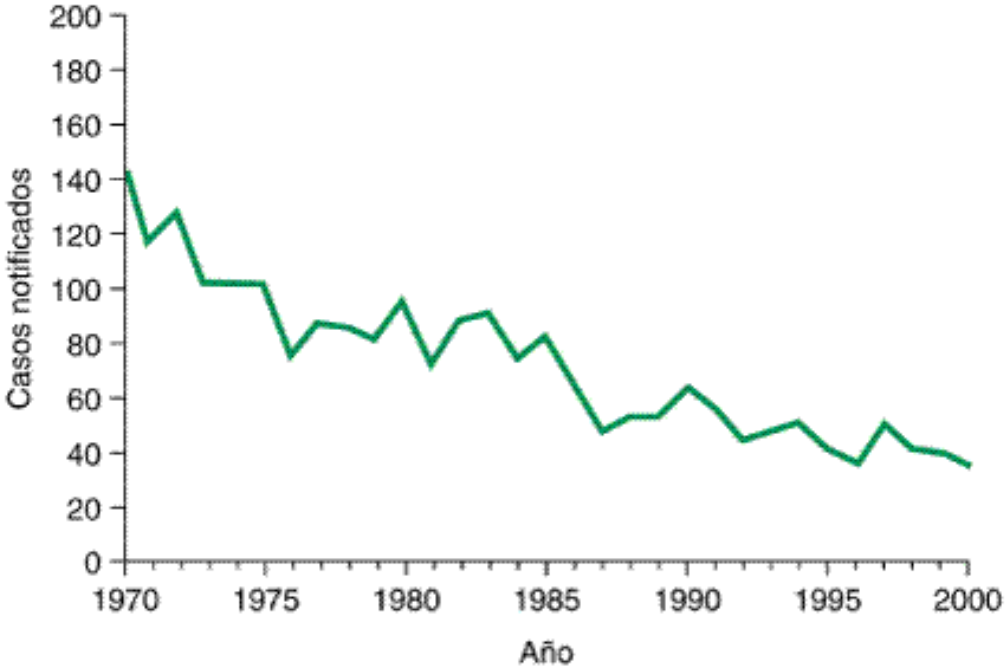
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Epidemiología

El tétanos aparece de forma esporádica y afecta casi siempre a personas que no están vacunadas, a personas parcialmente vacunadas o a aquéllas que han recibido la vacunación completa pero que no mantienen la inmunidad suficiente mediante las dosis de recuerdo de la vacuna. Aunque el tétanos se previene con la vacunación, la carga de esta enfermedad es enorme en todo el mundo. Es común en las regiones cultivadas, en las zonas rurales, en los climas templados, durante los meses de verano y en los varones. En los países que no cuentan con un programa de vacunación global, el tétanos afecta ante todo a los recién nacidos y a los niños pequeños. Se debe señalar que desde hace varios años están en curso programas internacionales para eliminar el tétanos neonatal. En Estados Unidos y otros países con programas satisfactorios de vacunación, el tétanos neonatal es raro (en el período de 1998 a 2000 sólo se publicó un caso en Estados Unidos) y esta enfermedad afecta a otros grupos de edad y otros grupos que no cuentan con un buen esquema de vacunación (p. ej., otras razas distintas de la blanca). En la figura 124-1 se muestra el éxito obtenido con la vacunación en Estados Unidos. Desde 1976, se han publicado menos de 100 casos cada año. Esta cifra difiere notablemente de los 500 a 600 casos publicados cada año hacia fines del decenio de 1940, cuando la vacuna se convirtió en práctica sistemática y el tétanos en una enfermedad de notificación forzosa. Mientras que en 1947 la frecuencia del tétanos era de 3.9 casos por millón de habitantes, la frecuencia anual promedio entre 1998 y 2000 fue de 0.16 por millón de habitantes. El riesgo de desarrollar tétanos es mayor entre los ancianos. En un estudio nacional a gran escala por medio de detección serológica de anticuerpos contra tétanos y difteria realizado entre 1988 y 1994 se encontró que 72% de los estadounidenses mayores de seis años de edad estaban protegidos contra el tétanos. A pesar de que 91% de los niños de seis a 11 años de edad estaban protegidos, este porcentaje descendía con la edad: sólo 30% de los mayores de 70 años de edad (varones 45%, mujeres 21%) poseían un título suficiente de anticuerpos. Cabe advertir que los individuos de 20 a 49 años de edad en la actualidad representan una gran proporción de casos, puesto que la enfermedad tuvo menor frecuencia en ancianos, sin que se produjera una reducción similar entre los adultos jóvenes y maduros.

FIGURA 124-1.



Tétanos: casos notificados por año, Estados Unidos, 1970 a 2000.

[Tomado de *Centers for Disease Control and Prevention: Summary of notifiable diseases, United States, 2000. MMWR 49(53):74, 2000.*]

En Estados Unidos, casi todos los casos de tétanos son secundarios a una lesión aguda, como incisiones, laceraciones o abrasiones. El tétanos se contrae en interiores o durante el cultivo o la jardinería y otras actividades practicadas al aire libre. Las lesiones pueden ser graves, pero a menudo resultan leves y no se solicita atención médica; en algunos casos no se identifica ninguna lesión. La enfermedad puede complicar algunos procesos crónicos como las úlceras cutáneas, los abscesos y la gangrena. El tétanos se vincula también con quemaduras, congelación, infección del oído medio, cirugía, aborto, parto y consumo de drogas, en particular "inyectadas bajo la piel". En algunos pacientes no se identifica ninguna vía de acceso del microorganismo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patogenia

La contaminación de las heridas con esporas de *C. tetani* probablemente resulte frecuente. No obstante, la germinación y la elaboración de la toxina sólo tiene lugar en las heridas con escasa capacidad de oxidorreducción, como las que contienen tejidos desvitalizados o algún cuerpo extraño, o presentan una infección activa. *C. tetani* por sí mismo no provoca inflamación y la vía de acceso conserva un aspecto benigno salvo que exista una infección por otro microorganismo.

La toxina liberada en la herida se une a las terminaciones de la neurona motora periférica, penetra en el axón y es transportada al soma neuronal en el tronco encefálico y la médula espinal mediante conducción intraneuronal retrógrada. A continuación, la toxina atraviesa la sinapsis y se desplaza a las terminales presinápticas, donde bloquea la liberación de los neurotransmisores inhibidores glicina y ácido aminobutírico gamma (*gamma-aminobutyric acid*, GABA). El bloqueo de la liberación de neurotransmisores por parte de la tetanoespasmina, una metaloproteasa de cinc, se basa en la escisión de las proteínas esenciales para lograr un funcionamiento apropiado del aparato de liberación de las vesículas sinápticas. A medida que disminuye la inhibición, aumenta la frecuencia de activación en reposo de la neurona motora alfa, lo que origina rigidez. La menor actividad de los reflejos que limitan la propagación polisináptica de los impulsos (actividad glicinérgica) no inhibe los agonistas ni los antagonistas, sino que propicia su reclutamiento, con la consiguiente aparición de espasmos. La falta de inhibición afecta también a las neuronas simpáticas preganglionares de la sustancia gris lateral de la médula espinal, originando hiperactividad simpática y cifras altas de catecolaminas circulantes. Al igual que la toxina botulínica, la tetanoespasmina bloquea la liberación de neurotransmisores en la unión neuromuscular y genera debilidad o parálisis; para lograr la recuperación es necesario que nazcan nuevas terminaciones nerviosas.

En el tétanos local sólo resultan afectados los nervios que inervan los músculos dañados. Se produce tétanos generalizado cuando la toxina liberada en la herida accede a los vasos linfáticos y al torrente sanguíneo y se propaga a las terminaciones nerviosas distantes; la barrera hematoencefálica bloquea el acceso directo al sistema nervioso central. Suponiendo que el tiempo de transporte intraneuronal sea el mismo para todos los nervios, los más breves resultarán afectados antes que los largos: este hecho explica la afección secuencial de los nervios de la cabeza, el tronco y las extremidades en el tétanos generalizado.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

El *tétanos generalizado*, la forma más común, se caracteriza por un aumento del tono muscular y por la presencia de espasmos generalizados. La mediana del tiempo de aparición tras la lesión asciende a siete días; cerca de 15% de los casos se manifiestan en tres días y 10% tras 14 días.

De ordinario, el paciente percibe al principio el aumento del tono de los músculos maseteros (trismo o encajamiento de la mandíbula). Al mismo tiempo o poco después, aparecen disfagia o rigidez o dolor en los músculos del cuello, los hombros y la espalda. Con posterioridad se afectan otros músculos, originando rigidez del abdomen y de los músculos proximales de las extremidades; las manos y los pies quedan relativamente intactos. La contracción prolongada de los músculos faciales se traduce en una mueca o en una expresión de desprecio (risa sardónica), mientras que la contracción de los músculos dorsales origina una espalda arqueada (opistótonos). Algunos pacientes sufren espasmos musculares paroxísticos, violentos, dolorosos y generalizados que, en ocasiones, provocan cianosis y ponen en peligro la respiración. Estos espasmos se repiten y pueden ser espontáneos o estar provocados por cualquier estímulo, por ligero que sea. Un peligro constante durante los espasmos generalizados consiste en la aparición de hipoventilación, apnea o laringoespasmo. La enfermedad puede tener carácter leve (rigidez muscular y pocos o ningún espasmo), moderado (trismo, disfagia, rigidez y espasmos) o grave (paroxismos explosivos frecuentes). Algunos pacientes presentan fiebre y no se observa deterioro del estado mental. Se detecta un aumento de los reflejos tendinosos profundos. A veces aparecen disfagia o íleo que impiden la alimentación oral.

Una complicación vinculada a menudo a los casos graves es la disfunción autonómica, caracterizada por hipertensión lábil o sostenida, taquicardia, arritmia, hiperpirexia, sudación profusa, vasoconstricción periférica y aumento de la concentración plasmática y urinaria de catecolaminas. Se han descrito también períodos de bradicardia e hipotensión. En ocasiones se produce una parada cardíaca repentina, cuya base se desconoce. Otras complicaciones consisten en neumonía por aspiración, fracturas, rotura muscular, tromboflebitis venosa profunda, embolias pulmonares, úlceras por decúbito y rabdomiólisis.

El *tétanos neonatal* normalmente adopta la forma generalizada y suele ser mortal si no se trata. Afecta a los niños nacidos de mujeres insuficientemente vacunadas, con frecuencia tras las curas asépticas del muñón del cordón umbilical. Por lo general, aparece en las dos primeras semanas de

vida. Los rasgos típicos del tétanos neonatal consisten en mala alimentación, rigidez y espasmos. El *tétanos local* es una forma infrecuente cuyas manifestaciones se limitan a los músculos próximos a la herida. Su pronóstico es excelente. El *tétanos cefálico*, una forma rara de tétanos local, tiene lugar tras una lesión craneal o tras la infección de un oído. Se observan trismo y disfunción de uno o más pares craneales, a menudo del séptimo. La incubación dura unos días y la mortalidad es alta.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

El diagnóstico del tétanos se basa por completo en los signos clínicos. Es improbable si la anamnesis es viable e indica que el paciente ha recibido la vacunación primaria completa y las dosis de recuerdo adecuadas. Se tomarán cultivos de la herida cuando se sospeche su presencia. No obstante, a veces se aísla *C. tetani* de las heridas de los pacientes sin tétanos, y a menudo no se recupera de las de aquéllos con la enfermedad. La cifra de leucocitos puede ser alta. En el estudio del líquido cefalorraquídeo se obtienen resultados normales. En los electromiogramas se detecta activación continua de unidades motoras y acortamiento o ausencia del intervalo asintomático observado normalmente tras un potencial de acción. En el electrocardiograma se perciben cambios inespecíficos. Las enzimas musculares se encuentran elevadas. Una concentración sérica de antitoxina ≥0.15 U/ml se considera protectora y reduce las probabilidades de tétanos, aunque se han descrito algunos casos a pesar de existir cifras protectoras de antitoxina.

El diagnóstico diferencial comprende enfermedades locales que también producen trismo, como absceso alveolar, intoxicación por estricnina, reacciones distónicas por fármacos (p. ej., fenotiazinas y metoclopramida) y tetania hipocalcémica. Otros procesos que a menudo se confunden con el tétanos son meningitis o encefalitis, la rabia y un proceso intraabdominal agudo (debido a la rigidez abdominal). Un aumento notable del tono de los músculos centrales (cara, cuello, tórax, espalda y abdomen), acompañado de espasmos generalizados y sin apenas afección de las manos y los pies indica firmemente el diagnóstico de tétanos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical | Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

Medidas generales

Los objetivos del tratamiento consisten en eliminar la fuente de la toxina, neutralizar la toxina no fijada y evitar los espasmos musculares, para lo cual se vigila el estado del paciente y se aplican medidas de sostén (en especial para la respiración) hasta lograr la recuperación. Se ingresará a los enfermos en una habitación tranquila de la unidad de cuidados intensivos, donde sea posible mantener una vigilancia cardiopulmonar continua y reducir al mínimo los estímulos. Resulta esencial proteger las vías respiratorias, así como examinar, limpiar cuidadosamente y desbridar por completo las heridas.

Antibióticos

Aunque no se ha demostrado su utilidad, se administran antibióticos para erradicar las células vegetativas, que constituyen la fuente de la toxina. Se recomienda el empleo de penicilina (10 a 12 millones de U diarias por vía intravenosa durante 10 días), aunque algunos expertos prefieren el metronidazol (500 mg cada 6 h o 1 g cada 12 h) debido a su excelente actividad antimicrobiana, a la mayor tasa de supervivencia (en comparación con la penicilina) observada en un ensayo no aleatorizado y a la ausencia de la actividad antagonista del GABA detectada con la penicilina. La clindamicina y la eritromicina suponen otras opciones para el tratamiento de los pacientes alérgicos a la penicilina. Se administrarán además antimicrobianos específicos si existe infección activa por otros patógenos.

Antitoxina

La antitoxina, administrada para neutralizar la toxina circulante y la toxina libre de la herida, reduce con gran eficacia la mortalidad; la toxina fijada al tejido neuronal no resulta afectada. El preparado preferente es la inmunoglobulina antitetánica humana (*tetanus immune globulin*, TIG), que debe administrarse de inmediato. La posología es de3 000 a 6 000 U por vía intramuscular, a menudo en dosis divididas a causa de su gran volumen. Con todo, aún no se ha determinado cuál es la dosis óptima y, según los resultados de un estudio, la dosis de 500 U resultó tan eficaz como otras más altas. La mezcla de distintas inmunoglobulinas administrada por vía intravenosa supone una alternativa a la TIG, aunque aún no se ha normalizado la concentración de antitoxina específica de esta formulación. La mejor opción es administrar la antitoxina antes de manipular la herida; aún no

se ha averiguado si es útil inyectar una dosis de forma proximal a la herida o infiltrar la herida. No es necesario aplicar dosis adicionales, ya que la vida media de la antitoxina es prolongada. El anticuerpo no atraviesa la barrera hematoencefálica. La administración intratecal se encuentra en fase experimental. En algunos países se emplea la antitoxina tetánica (*tetanus antitoxin*, TAT) equina, pero no está disponible en Estados Unidos, ya que es más económica que la humana; sin embargo, posee una vida media menor y su administración provoca a menudo hipersensibilidad y enfermedad del suero.

Control de los espasmos musculares

Se han utilizado múltiples fármacos, solos y combinados, para tratar los espasmos musculares propios del tétanos, que son dolorosos y ponen en peligro la respiración al provocar laringoespasmo o contracción prolongada de los músculos respiratorios. El tratamiento ideal es aquél que anule la actividad espasmódica sin originar sedación excesiva ni hipoventilación. Se ha extendido el uso del diazepam, una benzodiazepina agonista del GABA. La dosis se ajusta en función del paciente y algunos requieren dosis altas (≥250 mg/día). Otras opciones son el lorazepam, de acción más prolongada, y el midazolam, de vida media breve. Los barbitúricos y la clorpromazina se consideran fármacos de segunda línea. En ocasiones se requiere provocar parálisis terapéutica con un bloqueador neuromuscular no despolarizante y recurrir a un respirador para tratar los espasmos que no responden a la medicación o los que ponen en peligro la respiración. No obstante, se ha señalado parálisis prolongada una vez interrumpido el tratamiento con estos fármacos, por lo que resulta imprescindible evaluar diariamente la necesidad de mantener la parálisis y vigilar la aparición de complicaciones. Otras opciones terapéuticas son el propofol, que es caro; el dantroleno y el baclofén intratecal, que se están investigando con la esperanza de acortar el período de parálisis terapéutica; succinilcolina, que ha producido hipercaliemia; y sulfato de magnesio, que obliga a vigilar las funciones neurológica (reflejo patelar) y respiratoria y a medir diariamente la concentración sérica de magnesio.

Medidas respiratorias

A veces se requiere proceder a intubación o efectuar traqueostomía (aunada o no a respiración mecánica) en los casos de hipoventilación causada por sedación excesiva o laringoespasmo, o para evitar la aspiración si existe trismo, trastorno de la deglución o disfagia. Los médicos deben prever la necesidad de aplicar estos procedimientos, que se llevarán a cabo de forma precoz y programada.

Disfunción autonómica

Aún no se ha definido el tratamiento óptimo de la hiperactividad simpática. Los fármacos estudiados son el labetalol (un bloqueador adrenérgico alfa o beta recomendado por algunos expertos, aunque se le han atribuido casos de muerte súbita), el esmolol administrado mediante infusión continua (un betabloqueador con una vida media breve, de gran utilidad en los casos de hipertensión grave causada por la actividad adrenérgica alfa no contrarrestada), la clonidina (un antiadrenérgico de acción central) y el sulfato de morfina. Se han empleado además el sulfato magnésico por vía parenteral y la anestesia medular o epidural continuas, aunque su administración y vigilancia

comportan una mayor dificultad. Aún resta evaluar la eficacia relativa de estas modalidades. La hipotensión o la bradicardia obligan en ocasiones a ampliar el volumen, administrar vasopresores o cronotropos o a implantar un marcapasos.

Vacuna

Es imprescindible proceder a la inmunización activa de los pacientes que se recuperan del tétanos (véase más adelante en el presente capítulo), ya que la pequeña cantidad de la toxina que causa la enfermedad no induce inmunidad.

Medidas adicionales

Entre las medidas terapéuticas adicionales cabe citar la hidratación para controlar las pérdidas de líquido insensibles y de otro tipo, que en ocasiones son relevantes; la atención a las necesidades nutricionales del paciente (mediante vía enteral o parenteral); la aplicación de fisioterapia para impedir las contracturas y la administración de heparina u otro anticoagulante a fin de evitar las embolias pulmonares. Se vigilará la función intestinal, vesical y renal. Se evitarán la hemorragia digestiva y las úlceras por decúbito y se tratarán las infecciones concomitantes.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Profilaxis

Vacunación activa

Todos los adultos inmunizados de forma total o parcial deben recibir la vacuna antitetánica, al igual que los que hayan sufrido el tétanos. La primera tanda para los adultos consta de tres dosis: la primera y la segunda se administran con un intervalo de cuatro a ocho semanas y la tercera, de seis a 12 meses después de la segunda. Se precisa una dosis de recuerdo cada 10 años que puede aplicarse a mitad de cada decenio: 35 años, 45, etc. Para las personas mayores de siete años se prefiere el toxoide combinado tetánico y diftérico (para adultos), en vez del toxoide tetánico de un solo antígeno (Td). Es preferible utilizar la vacuna adsorbida, porque origina un título de anticuerpos más persistente que la vacuna líquida. Cuando hubo escasez de la vacuna en 2001, los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomendaron diferir los refuerzos de Td para adolescentes y adultos hasta 2002, mientras se obtenía suficiente vacuna, pero continuar con las demás recomendaciones.

Tratamiento de la herida

El tratamiento apropiado de la herida se basa en considerar la necesidad de: 1) aplicar inmunización pasiva con inmunoglobulina antitetánica, y 2) proceder a la inmunización activa mediante la vacunación, preferiblemente con Td si se trata de personas mayores de siete años (cuadro 124-1). La dosis de TIG para la vacunación pasiva de las personas con heridas graves es de 250 U por vía intramuscular, que originan títulos protectores de anticuerpos en el suero que se mantienen durante por lo menos cuatro a seis semanas; la dosis adecuada de TAT es de 3 000 a 6 000 U. La vacuna y la antitoxina antitetánica se administrarán con jeringuillas individuales y en sitios distintos.

Cuadro 124-1. Atención de las heridas: administración de toxoide tetánico e inmunoglobulina tetánica

	Herida menor limpia		Todas las demás heridas[a]	
Antecedente de toxoide tetánico adsorbido	**Td[b]**	**TIG**	**Td[b]**	**TIG**
Desconocido o menos de 3 dosis	Sí	No	Sí	Sí
3 dosis[c]	No, a menos que hayan transcurrido más de 10 años desde la última dosis	No	No, a menos que hayan transcurrido más de 5 años desde la última dosis	No

[a] Entre otros varios ejemplos, heridas contaminadas con polvo, heces, tierra o saliva; heridas por punción, avulsión (arrancamiento) o compresión (aplastamiento); lesiones por proyectiles, quemaduras y congelación.

[b] En niños menores de siete años se prefiere la DTP (o DT si la vacuna contra tos ferina está contraindicada) en lugar del toxoide aislado. En el adulto también se prefiere el Td al toxoide tetánico aislado.

[c] Cuando el paciente ha recibido solamente tres dosis de toxoide líquido se le debe administrar una cuarta dosis de toxoide, de preferencia adsorbido.

Nota: DT, vacuna contra difteria y tétanos; DTP, vacuna contra difteria, tétanos y tos ferina (*diphtheria, tetanus, and pertussis*); Td, toxoide tetánico y diftérico; TIG, inmunoglobulina tetánica.

Fuente: Modificado de los Centers for Disease Control and Prevention: diphteria, tetanus and pertussis: Recommendations for vaccine use and other preventive measures: Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP), MMWR 40(RR-10):1, 1991.

Tétanos neonatal

Las medidas profilácticas del tétanos neonatal consisten en la vacunación materna, incluso durante el embarazo, las disposiciones para aumentar el porcentaje de partos en los hospitales y la formación del personal no médico que está presente en el parto.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Pronóstico

La aplicación de métodos de control y de respiración asistida ha mejorado notablemente el pronóstico del tétanos; se han descrito tasas de mortalidad de tan sólo 10% en los centros habituados a tratar estos casos. En Estados Unidos, durante los períodos de 1995 a 1997 y de 1998 a 2000, la mortalidad era de 11 y 16%, respectivamente. En este último período se produjeron 20 muertes de los 113 casos en los que se conoció el desenlace (número total, 130 casos). La evolución es desfavorable en los recién nacidos, en los ancianos y en los pacientes con un período breve de incubación, un intervalo breve entre el inicio de los síntomas y el ingreso o un lapso breve entre la aparición de los síntomas y el primer espasmo (período inicial). La evolución también guarda relación con las vacunas administradas previamente.

La evolución del tétanos dura entre cuatro y seis semanas y algunos pacientes precisan ventilación mecánica durante tres semanas. El aumento del tono muscular y los espasmos leves pueden durar varios meses, aunque la recuperación casi siempre es total.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Abrutyn E, Berlin JA: Intrathecal therapy of tetanus: A meta-analysis. JAMA 266:2262, 1991 [PMID: 1833565]

Ahmadsyah I, Salim A: Treatment of tetanus: An open study to compare the efficacy of procaine penicillin and metronidazole. BMJ 291:648, 1985 [PMID: 3928066]

Bardenheier B et al: Tetanus surveillance—United States, 1995–1997. MMWR 47:1, 1998 [PMID: 9665156]

Bleck TP: *Clostridium tetani* (tetanus), in *Principles and Practice of Infectious Diseases,* 5th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 2000, pp 2537–2543

Bruggemann H et al: The genome sequence of *Clostridium tetani,* the causative agent of tetanus disease. Proc Natl Acad Sci USA 100:1316, 2003 [PMID: 12552129]

Centers for Disease Control and Prevention: Tetanus surveillance—United States, 1998–2000. Surveillance summaries, June 20, 2003. MMWR 52(SS-3):1, 2003

Centers for Disease Control and Prevention: Tetanus—Puerto Rico, 2002. MMWR 51:613, 2002

Cook TM et al: Tetanus: A review of the literature. Br J Anaesth 87:477, 2001 [PMID: 11517134]

Farrar JJ et al: Tetanus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 69:292, 2000 [PMID: 10945801]

Hsu SS et al: Tetanus in the emergency department: A current review. J Emerg Med 20:357, 2001 [PMID: 11348815]

Lee DC, Lederman HM: Anti-tetanus toxoid antibodies in intravenous gamma globulin: An alternative to tetanus immune globulin. J Infect Dis 166:642, 1992 [PMID: 1500750]

McQuillan CM et al: Serologic immunity to diphtheria and tetanus in the United States. Ann Intern Med 136:660, 2002 [PMID: 11992301]

Sanford JP: Tetanus—forgotten but not gone. N Engl J Med 332:812, 1995 [PMID: 7862186]

Turton K et al: Botulinum and tetanus neurotoxins: Structure, function and therapeutic utility. Trends Biochem Sci 27:552, 2002 [PMID: 12417130]

Wesley AG, Pather M: Tetanus in children: An 11-year review. Ann Trop Paediatr 7:32, 1987 [PMID: 2439001]

Yen JM et al: Role of quinine in the high mortality of intramuscular injection tetanus. Lancet 344:786, 1994 [PMID: 7916074]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Definición

El botulismo es una enfermedad paralítica producida por las neurotoxinas potentes que elabora *Clostridium botulinum*. Esta enfermedad comienza con lesiones de los pares craneales y avanza en dirección caudal hasta abarcar las extremidades. Existen tres variedades: 1) *botulismo alimentario*, por ingerir toxina preformada en los alimentos contaminados por *C. botulinum*; 2) *botulismo por heridas*, por la toxina producida en las heridas contaminadas con el microorganismo, y 3) *botulismo intestinal*, por la ingestión de esporas y la producción de toxinas en el intestino de los lactantes (botulismo infantil) o los adultos. La toxina botulínica, por su potencia tan extraordinaria, se considera desde hace tiempo un peligro como posible elemento de terrorismo o guerra biológica (véase el cap. 205).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Agente causal

C. botulinum, una especie compuesta de un grupo heterógeno de microorganismos anaerobios grampositivos que forman esporas subterminales, se encuentra en el suelo y en el ambiente marino de todo el mundo y elabora la toxina bacteriana más potente que se conoce. La especificidad antigénica de sus toxinas ha permitido distinguir microorganismos de tipos A hasta G; se ha propuesto asimismo un sistema de clasificación basado en las características fisiológicas. Se ha averiguado que algunas cepas raras de otras especies de clostridios (*C. butyricum* y *C. baratii*) también elaboran la toxina. Las cepas de *C. botulinum* con actividad proteolítica digieren los alimentos y les confieren un aspecto estropeado; en cambio, los tipos no proteolíticos dejan el alimento intacto.

De los ocho tipos distintos de toxina descritos (A, B, C_1, C_2, D, E, F y G), todos son neurotoxinas excepto C_2, cuya importancia clínica aún se desconoce. La neurotoxina botulínica, tanto si se ingiere como si se produce en el intestino o en una herida, penetra en el aparato vascular y se transporta a las terminaciones nerviosas colinérgicas periféricas, como las uniones neuromusculares, las terminaciones nerviosas parasimpáticas posganglionares y los ganglios periféricos. El sistema nervioso central no resulta afectado. La neurotoxina activa (150 kDa) se compone de una cadena pesada (un fragmento de 100 kDa que se ocupa de la unión neuroespecífica y de la translocación en la célula nerviosa) y de una cadena ligera (un fragmento de 50 kDa responsable de la actividad catalítica intracelular). La actividad de la neurotoxina consta de las siguientes fases: 1) unión específica a las células nerviosas presinápticas en la unión neuromuscular, 2) penetración de la toxina en la célula nerviosa en forma de vesículas endocíticas, 3) translocación de la toxina en el citosol y 4) proteólisis [por la acción de la toxina (una endopeptidasa de cinc)] de los componentes del aparato de neuroexocitosis que reduce la liberación de acetilcolina, un neurotransmisor. La curación se produce cuando brotan nuevas terminaciones nerviosas.

La toxina es termolábil, aunque sus esporas son sumamente termo-resistentes; ambas pueden desactivarse si se dan las condiciones adecuadas (véase el apartado "Prevención", más adelante en el presente capítulo). En el tubo digestivo la toxina forma complejos con proteínas no tóxicas y resiste la descomposición. Las toxinas de tipos A, B, E y (rara vez) F provocan enfermedades humanas; la de tipo G (de *C. argentinense*) se ha vinculado con muerte súbita, pero no así con enfermedad neuroparalítica, en algunos pacientes de Suiza; los tipos C y D causan enfermedades

animales.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical
Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system
The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Epidemiología

El botulismo humano se da en todo el mundo. Por lo que se refiere a Estados Unidos, la distribución geográfica de los casos según el tipo de toxina se corresponde con la distribución de los tipos de microorganismos que se encuentran en el ambiente. El tipo A predomina al oeste de las Montañas Rocosas, mientras que el tipo B está muy distribuido, aunque es más común en el este y el tipo E se encuentra en el noroeste del Pacífico, Alaska y la región de los Grandes Lagos. En este país el botulismo alimentario se ha asociado ante todo con los alimentos envasados en casa, en especial verduras, fruta y condimentos y, con menos frecuencia, con la carne y el pescado. Los brotes de la enfermedad por la toxina de tipo E se transmiten a menudo en el pescado. En ocasiones, los alimentos prefabricados originan brotes, pero algunos de ellos son el resultado de una manipulación deficiente de estos alimentos tras su adquisición. Los brotes detectados en restaurantes, colegios y domicilios particulares se han atribuido a fuentes poco comunes (pasteles de carne o pollo prefabricados, guisos de carne, fiambre de pavo, cebollas salteadas, patatas asadas y ajo picado en aceite). Se produce botulismo alimentario cuando: 1) un alimento en conserva está contaminado con esporas; 2) los conservantes no desactivan las esporas, sino que destruyen otras bacterias de la putrefacción que inhiben el crecimiento de *C. botulinum* y proporcionan condiciones anaerobias de pH y temperatura que permiten la germinación y producción de la toxina y 3) el alimento no se calienta a una temperatura que destruya la toxina antes de su consumo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical | McGraw-Hill Interamericana | a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

Botulismo alimentario

Tras la ingestión de un alimento que contenga la toxina, la enfermedad subsiguiente oscila entre una forma leve que no precisa atención médica y una forma muy grave que puede provocar la muerte del paciente en 24 h. El pe-ríodo de incubación dura de ordinario entre 18 y 36 h, pero dependiendo de la dosis de toxina ingerida, puede prolongarse entre algunas horas y varios días. Es característica la parálisis descendente simétrica que a veces provoca insuficiencia respiratoria y la muerte. La afección de los pares craneales, que casi siempre marca el comienzo de los síntomas, produce a menudo diplopía, disartria o disfagia. Aparece debilidad, que a menudo avanza rápidamente, desde la cabeza hasta el cuello, los brazos, el tórax y las piernas y que en ocasiones es asimétrica. La parálisis puede ir precedida o seguida de náusea, vómito y dolor abdominal. Son comunes el mareo, la visión borrosa, la sequedad de boca y la sequedad intensa de faringe, acompañada en ocasiones de dolor. Por lo general, los pacientes se encuentran conscientes y orientados, aunque a veces están soñolientos, agitados y ansiosos. Por lo común no hay fiebre. Es frecuente la ptosis; los reflejos pupilares se encuentran deprimidos y en 50% de los pacientes se observan pupilas fijas o dilatadas. El reflejo faríngeo en ocasiones está suprimido y los reflejos tendinosos profundos pueden resultar normales o reducidos. Los datos sensoriales suelen ser normales. Son frecuentes el íleo paralítico, el estreñimiento intenso y la retención urinaria.

Botulismo por heridas

El botulismo por heridas ocurre cuando las esporas que contaminan una herida germinan y forman microorganismos vegetativos que producen toxinas. Esta rara enfermedad se asemeja a la forma alimentaria salvo en el período de incubación, que es más prolongado (dura un promedio de 10 días), y en la ausencia de síntomas digestivos. Se ha documentado botulismo por heridas tras lesiones traumáticas contaminadas con tierra, en los consumidores de droga por vía intravenosa en los que se ha identificado el consumo de heroína negra como factor de riesgo y tras el parto por cesárea. A veces se produce la enfermedad incluso tras la administración profiláctica de antibióticos. Cuando aparece, la fiebre se atribuye a una infección concomitante por otras bacterias. La herida puede tener un aspecto benigno.

Botulismo intestinal

En el botulismo intestinal, la toxina es producida y absorbida a partir del intestino, una vez que germinan las esporas ingeridas. La variedad más común es el botulismo infantil. Casi siempre es una enfermedad leve con retraso del desarrollo hasta una parálisis grave y fulminante con insuficiencia respiratoria. En ocasiones incluso constituye una causa de muerte súbita infantil. La identificación de miel contaminada como una fuente de esporas constituye la base para recomendar evitar la miel en los niños menores de 12 meses de edad. En la mayor parte de los casos no es posible identificar una fuente alimentaria específica. Tampoco se han definido los factores que permiten la colonización intestinal con *C. botulinum*, pero casi siempre se trata de lactantes menores de seis meses de edad; su predisposición disminuye conforme se desarrolla la flora intestinal normal. El botulismo intestinal del adulto es raro. En estos casos a menudo existe un antecedente de un trastorno digestivo, cirugía del aparato digestivo o antibioticoterapia reciente. En las heces fecales es posible identificar la toxina y los microorganismos.

Terrorismo y guerra biológica

(véase también el cap. 205) Es posible dispersar la toxina botulínica en aerosol (originando botulismo por inhalación) o como material contaminante en los alimentos originando botulismo alimentario. El botulismo por inhalación es similar al de tipo alimentario, pero no existen síntomas digestivos. El botulismo es consecuencia de la absorción de la toxina a partir de las mucosas (intestinal, pulmonar) y las heridas, pero la toxina no puede penetrar la piel íntegra. Como enfermedad gobernada por una toxina, el botulismo no es transmisible y basta seguir las precauciones habituales de aislamiento a menos que se sospeche de meningitis bacteriana. En el cuadro 125-1 se enumeran las características sugestivas de un brote por liberación intencional de toxina botulínica.

Cuadro 125-1. Características de los brotes epidémicos que sugieren liberación intencional de toxina botulínica[a]

Derechos no disponibles para su reproducción en soporte electrónico.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

El diagnóstico de botulismo se sospecha en los pacientes con parálisis descendente simétrica que se encuentran afebriles e íntegros desde el punto de vista mental. Al principio abarca a los músculos bulbares sin datos sensoriales y los reflejos tendinosos profundos permanecen íntegros. En el cuadro 125-2 se señala el diagnóstico diferencial del botulismo y sus características distintivas.

Cuadro 125-2. Similitudes que originan un diagnóstico erróneo de botulismo

Derechos no disponibles para su reproducción en soporte electrónico.

La demostración de la toxina en el suero mediante bioanálisis en ratones es concluyente, aunque esta prueba a veces resulta negativa, en especial en el botulismo de los lactantes y de las heridas. Esta prueba sólo se efectúa en laboratorios específicos, de los que se puede obtener información a través de las autoridades sanitarias locales. Se están desarrollando otros tipos de análisis que aún se encuentran en fase de experimentación. La detección del microorganismo o de su toxina en el vómito, el ácido clorhídrico del estómago o las heces indica firmemente el diagnóstico, ya que la situación de portador intestinal es rara. El aislamiento del microorganismo de algún alimento que no contenga la toxina no es suficiente para establecer el diagnóstico. Los cultivos de las heridas en los que se detecte el microorganismo sugieren botulismo. La prueba del cloruro de edrofonio (Tensilon) para descartar la miastenia grave en ocasiones produce resultados positivos falsos de botulismo, aunque en menor medida que de miastenia. La velocidad de conducción nerviosa es normal, mientras que los potenciales de acción muscular compuestos medidos en estudios de estimulación nerviosa sistemáticos son reducidos con un estímulo supramáximo; resulta evidente la facilitación tras la estimulación repetida a frecuencias altas. Resulta de utilidad el electromiograma de fibra única. La fórmula leucocitaria y la tasa de eritrosedimentación globular son normales.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

Se hospitalizará y vigilará estrechamente a los pacientes, mediante pruebas clínicas y por espirometría, oximetría pulsátil y gasometría arterial, para detectar una posible insuficiencia respiratoria incipiente. Se recurrirá a la intubación y a la ventilación mecánica cuando la capacidad vital sea menor de 30% del valor teórico, en especial cuando la parálisis progrese pronto y se documente hipoxemia con hipercapnia absoluta o relativa (cap. 252). Las mediciones seriadas de la presión inspiratoria estática máxima permiten pronosticar la insuficiencia respiratoria.

En el botulismo alimentario se debe administrar antitoxina equina tan pronto como se obtienen las muestras para el análisis de laboratorio. El tratamiento no debe esperar el resultado de los análisis, que en ocasiones tarda varios días. Ya no existe la antitoxina trivalente antigua (tipos A, B y E); en su lugar existe una preparación bivalente que contiene toxinas A y B y una preparación monovalente tipo E en investigación. Regularmente se administra la administración bivalente. La antitoxina monovalente tipo E se agrega cuando se sospecha contacto con el tipo E (p. ej., al ingerir mariscos). En muchos países es posible obtener tanto la antitoxina, como ayuda para el tramiento médico y confirmación por medio de laboratorio en *cualquier* momento a través de los Ministerios de Salud, los Centers for Disease Control and Prevention (en Estados Unidos, CDC: 404-639-2206; número de emergencia: 404-639-2888) o los centros médicos más cercanos a su localidad. El ejército estadounidense tiene una provisión limitada de una antitoxina heptavalente en investigación (tipos A a G) para utilizarla en casos de emergencia.

Después de realizar la prueba en busca de hipersensibilidad al suero de caballo, se administra la antitoxina tal y como lo recomiendan los CDC; no es necesario repetir la dosis. Tanto la anafilaxis como la enfermedad del suero constituyen riesgos inherentes al empleo del producto equino y en algunos casos es necesario desensibilizar al paciente alérgico. En ausencia de íleo se administran catárticos y enema para limpiar el intestino; cuando el tiempo transcurrido a partir de la ingestión del alimento es corto (unas cuantas horas) se administran eméticos o se realiza un lavado gástrico. No se ha comprobado que los antimicrobianos para eliminar la fuente intestinal y, por tanto, la producción continua de toxinas ni la administración de clorhidrato de guanidina u otros medicamentos para revertir la parálisis resulten útiles.

En el botulismo infantil se necesitan medidas de sostén y administrar inmunoglobulinas de botulismo humano (que se puede obtener en cualquier momento en la Secretaría de Salud del

estado de California, en el teléfono, 510-540-2646). No se ha demostrado que la antitoxina equina ni los antimicrobianos sean de utilidad. En el botulismo por heridas se administra antitoxina de equino. La herida se explora y desbrida en forma minuciosa y se administra algún antimicrobiano como penicilina para erradicar a *C. botulinum* del sitio, aunque los beneficios de este tratamiento no se han comprobado. Los resultados del cultivo de la herida definirán el empleo de otros antimicrobianos.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16452558]

Ya se ha aprobado el uso de toxina botulínica desde el punto de vista terapéutico. La toxina botulínica tipo A se puede utilizar en el tratamiento del estrabismo, blefarospasmo, distonía cervical y arrugas del entrecejo. La toxina botulínica tipo B se utiliza para el tratamiento de la distonía cervical. Se está estudiando la utilidad de estos preparados en otras enfermedades. Se han publicado algunos casos de debilidad generalizada similar al botulismo como complicación de este tipo de tratamiento, pero es rara.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Pronóstico

La enfermedad provocada por el tipo A es más grave que la del tipo B y la mortalidad por botulismo resulta más alta en los pacientes mayores de 60 años que en los más jóvenes. Gracias a las mejoras introducidas en los cuidados respiratorios e intensivos, se ha reducido a 7.5% la mortalidad por la enfermedad alimentaria y también es baja en la forma del lactante. En los casos graves es preciso aplicar ventilación artificial durante varios meses. Algunos pacientes sufren debilidad residual y disfunción autónoma hasta un año después de la aparición de la enfermedad.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Prevención

En los individuos con una exposición importante se puede utilizar una vacuna pentavalente (A-E). Las esporas pueden inactivarse por medio de una temperatura alta (de 116 a 121°C) y presión, como en los esterilizadores de vapor o las ollas de presión, que se utilizan de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La toxina se inactiva con una temperatura de 100°C durante 10 min. Los casos nuevos se deben notificar de inmediato a las autoridades sanitarias.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Angulo FJ et al: Large outbreak of botulism: The hazardous baked potato. Clin Infect Dis 178:172, 1998 [PMID: 9652437]

Arnon SS et al: Botulinum toxin as a biological weapon, in *Bioterrorism: Guidelines for Medical and Public Health Management*, DA Henderson et al (eds). Chicago, AMA Press, 2002, pp 141–165

Cherington M: Clinical spectrum of botulism. Muscle Nerve 21:701, 1998 [PMID: 9585323]

Harvey SM et al: Botulism due to *Clostridium baratii* type F toxin. J Clin Microbiol 40:2260, 2002 [PMID: 12037104]

Hatheway CL, Ferreira JL: Detection and identification of *Clostridium botulinum* neurotoxins. Adv Exp Med Biol 391:481, 1996 [PMID: 8726084]

Hatheway CL: Botulism: The present status of disease. Curr Top Microbiol Immunol 195:55, 1995 [PMID: 8542759]

Klein AW et al: BOTOX. Dis Mon 48:291, 2002 (reprinted from Klein AW (ed.) BOTOX. Semin Cutan Med Surg 20:69, 2001)

Long SS: Infant botulism. Pediatr Infect Dis J 20:707, 2001 [PMID: 11465845]

Maselli RA, Bakshi N: Botulism. Muscle Nerve 23:1137, 2000 [PMID: 10883013]

Meunier FA et al: Botulinum neurotoxins: From paralysis to recovery of functional neuromuscular transmission. J Physiol Paris, 96:105, 2002 [PMID: 11755789]

Pascuzzi RM: Pearls and pitfalls in the diagnosis and management of neuromuscular junction disorders. Semin Neurol 21:425, 2001 [PMID: 11774058]

Pourshaban M et al: Taxonomic identity of type E botulinum toxin–producing *Clostridium butyricum* strains by sequencing of a short 16S rDNA region. FEMS Microbiol Lett 214:119, 2002 [PMID: 12204382]

Rosetto O et al: Tetanus and botulinum neurotoxins: Turning bad guys into good by research. Toxicon 39:27, 2001

Sandrock CE, Murin S: Clinical predictors of respiratory failure and long term outcome in black tar heroin–associated wound botulism. Chest 120:562, 2002

Shapiro RL et al: Botulism in the United States: A clinical and epidemiologic review. Ann Intern Med 129:221, 1998 [PMID: 9696731]

Simpson LL: Botulinum toxin: A deadly poison sheds its negative image. Ann Intern Med 125:616, 1996 [PMID: 8815762]

Smith LDS, Sugiyama H: *Botulism: The Organism, Its Toxins, the Disease*, 2d ed. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1988

Werner SB et al: Wound botulism in California, 1951–1998: Recent epidemic in heroin injectors. Clin Infect Dis 31:1018, 2000 [PMID: 11049786]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Definición

Las bacterias del género *Clostridium* son anaerobios obligados, grampositivos y esporuladores de naturaleza ubicua. Se conocen más de 60 especies de clostridios, muchos de ellos de tipo saprofito. Algunas de estas especies resultan patógenas para el ser humano y los animales, ante todo cuando disminuye la capacidad de oxidorreducción. Las infecciones causadas por estos microorganismos varían desde una contaminación local de la herida hasta una enfermedad generalizada y fulminante. Las cuatro grandes enfermedades que pueden ocasionar los clostridios son trastornos intestinales, infecciones purulentas de los tejidos profundos, infecciones de la piel y de los tejidos blandos y bacteriemia. La toxina desempeña un papel fundamental en algunos de estos síndromes. → ***La colitis causada por* C. difficile *se considera en el capítulo 114.***

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Etiología

Los clostridios que afectan al ser humano suelen residir en el tubo digestivo y en los genitales femeninos, pero a veces se aíslan en la piel o en la boca. De todas las especies conocidas del género *Clostridium*, se han aislado por lo menos 30 en infecciones humanas. Al igual que otras especies bacterianas anaerobias patógenas, los clostridios resisten bastante en la atmósfera, si bien no crecen en medios artificiales en presencia de oxígeno. Los clostridios producen, de forma habitual, gas abundante en los medios artificiales y forman endoesporas subterminales. *C. perfringens*, una de las especies más importantes, es un microorganismo encapsulado, no se mueve y casi nunca esporula en medios artificiales; las esporas pueden destruirse con la cocción. → **C. tetani *y* C. botulinum *se comentan en detalle en los capítulos 124 y 125, respectivamente.***

Los clostridios de la microflora normal del colon alcanzan concentraciones de 10^9 a 10^{10}/g. De las 30 o más especies que colonizan al ser humano, *C. ramosum* es la más común, seguida en frecuencia de *C. perfringens.* Estos microorganismos están presentes en todos los suelos en concentraciones de hasta 10^4/g. Las cepas de *C. perfringens* se clasifican (según su producción de varias toxinas letales) en cinco tipos, que se designan con las letras A a E. El tipo A predomina en la flora fecal del ser humano y en la tierra, mientras que el hábitat de los tipos B a E se ha situado en el aparato intestinal de otros animales. Aunque los clostridios son microorganismos grampositivos, muchas especies parecen gramnegativas en las muestras clínicas o en los cultivos de la fase estacionaria. Por eso, los resultados de la tinción de Gram de los cultivos o del material clínico requieren una interpretación muy cautelosa.

Clostridium perfringens es la especie de *Clostridium* más frecuente aislada de infecciones hísticas y bacteriemias; le siguen *C. novyi* y *C. septicum.* Dentro de la categoría de infecciones intestinales, *C. difficile* supone una importante causa de colitis vinculada a los antibióticos y *C. perfringens* puede ocasionar intoxicaciones alimentarias (tipo A) y enteritis necrosante (tipo C).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patogenia

A pesar del aislamiento de especies de clostridios en muchas heridas traumáticas graves, la prevalencia de infecciones graves por esta causa es reducida. Al parecer, los dos factores fundamentales para que surja la enfermedad grave son la necrosis hística y una capacidad de oxidorreducción baja. *C. perfringens* requiere unos 14 aminoácidos y por lo menos seis factores de crecimiento supletorios para crecer de manera óptima. Estos nutrientes no suelen encontrarse en concentraciones suficientes dentro de los líquidos corporales, pero sí en el tejido necrosado. Cuando *C. perfringens* crece sobre un tejido necrótico, la zona del tejido dañada por las toxinas producidas por el microorganismo facilita su crecimiento paulatino. En cambio, cuando sólo escapan algunas bacterias al torrente sanguíneo a partir de un pequeño defecto de la pared intestinal, el microorganismo no puede multiplicarse pronto puesto que la sangre, como medio de crecimiento, apenas contiene determinados aminoácidos y factores de crecimiento. Por esta razón, la bacteriemia de los pacientes sin necrosis hística suele ser benigna.

Clostridium perfringens posee por lo menos 17 posibles factores de virulencia, entre ellos 12 toxinas y enterotoxinas hísticas activas. Las enterotoxinas consisten en cuatro principales toxinas letales: α, β, ε y ι. La toxina alfa (α) es una fosfolipasa C (lecitinasa) que escinde la lecitina dividiéndola en fosforilcolina y diglicérido. Esta toxina se ha relacionado con la gangrena gaseosa y se ha demostrado que es hemolítica, destruye las plaquetas y los leucocitos polimorfonucleares (PMN), y provoca lesión capilar difusa. Cuando se inyecta por vía intravenosa, causa una hemólisis intravascular masiva y lesiona las mitocondrias hepáticas. La toxina alfa interviene en la instauración de las infecciones musculares que avanzan hasta gangrena gaseosa. En condiciones experimentales se ha demostrado que a medida que aumenta la concentración de toxina alfa en el líquido cultivado, disminuye la dosis de *C. perfringens* necesaria para causar la infección. El efecto protector del antisuero es directamente proporcional a su contenido de antitoxina alfa. En algunos estudios se indica que la *toxina theta* (θ), una citolisina tiol-activada llamada también *perfringolisina O,* también es importante para las patogenia, ya que favorece la leucostasis vascular, las lesiones endoteliales y la hipoxia hística local. Los defectos de la perfusión resultantes se extienden al ambiente anaerobio y contribuyen a la rápida propagación de la destrucción hística. Un dato anatomopatológico característico de la gangrena gaseosa consiste en la práctica ausencia de polimorfonucleares pese a la destrucción hística masiva. Los datos experimentales indican que las toxinas alfa y theta son esenciales para la agregación leucocitaria que tiene lugar en los márgenes

de la lesión de los tejidos y que suple la infiltración que cabía esperar de estas células en la zona lesionada. Las cepas con alteraciones genéticas inducen un menor grado de agregación leucocitaria en ausencia de toxina alfa y no causan agregación cuando falta la toxina theta. Se ha averiguado que las otras tres toxinas principales, beta (β), épsilon (ε) y iota (ι) incrementan la permeabilidad capilar.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

Trastornos intestinales

Intoxicación alimentaria

C. perfringens, ante todo el tipo A, supone la segunda o la tercera causa más común de intoxicación alimentaria en Estados Unidos (cap. 113). Se piensa que la toxina responsable es una citotoxina producida por más de 75% de las cepas aisladas de los casos de enfermedad alimentaria. La citotoxina se une a un receptor del borde en cepillo del intestino delgado e induce una alteración de la permeabilidad dependiente del ion calcio. La consiguiente pérdida de iones afecta al metabolismo intracelular provocando la muerte de la célula. La mayoría de los brotes obedece a problemas derivados de la refrigeración y el almacenamiento de los alimentos precocinados. Los principales alimentos causantes de la enfermedad son la carne, los productos cárnicos y las aves; por lo general, tiene lugar el siguiente proceso: se cocina la carne, se deja enfriar y se vuelve a cocinar el día siguiente, a menudo en forma de estofado o albóndigas. Las cepas de *C. perfringens* que contaminan la carne logran sobrevivir a la primera cocción. Cuando se vuelve a calentar, los microorganismos esporulan y germinan. La enfermedad se relaciona con una frecuencia de ataque de hasta 70%. Los síntomas de intoxicación alimentaria por las cepas del tipo A aparecen de 8 a 24 h después del consumo de alimentos muy contaminados por el microorganismo. Los principales síntomas consisten en epigastralgia, náusea y diarrea acuosa que a menudo dura entre 12 y 24 h. Son infrecuentes la fiebre y el vómito. Se han empleado métodos moleculares, como la ribotipificación y la electroforesis sobre gel de campo pulsado, para detectar la citotoxina fecal en los brotes de intoxicación alimentaria causados por *C. perfringens.*

También se ha atribuido a *C. perfringens* una forma más grave de diarrea que la característica de la intoxicación alimentaria clásica; suele afectar a las personas de edad avanzada y se ha relacionado con la administración de antibióticos a pacientes hospitalizados. En esta forma de enfermedad, la diarrea suele ser más profusa, dura más tiempo y conlleva dolor abdominal. Se han detectado sangre y moco en las heces de los pacientes afectados. En el estudio de un grupo de pacientes hospitalizados, se documentó una contaminación ambiental extendida por esporas de *C.perfringens.*

Enteritis necrosante

La enteritis necrosante está provocada por la toxina beta elaborada por las cepas de tipo C de *C.*

perfringens tras la ingestión de una comida rica en proteínas y en inhibidores de la tripsina (p. ej., patatas) y afecta a los anfitriones con una actividad proteolítica intestinal limitada. Se ha descrito la enfermedad en niños y adultos de Nueva Guinea. En Alemania se describió una epidemia similar, *darmbrand,* tras la Segunda Guerra Mundial. Los rasgos clínicos de la enteritis necrosante consisten en dolor abdominal agudo, diarrea sanguinolenta, vómito, choque y peritonitis; 40% de los pacientes fallece. Los estudios anatomopatológicos revelan un proceso ulcerativo agudo limitado al intestino delgado. La mucosa se desprende de la submucosa y se forman grandes zonas descarnadas. Son comunes las seudomembranas compuestas de epitelio desprendido y, en ocasiones, el gas diseca hasta la submucosa. Los microorganismos proceden a veces de la propia microflora intestinal del paciente; en los cultivos de carne de cerdo ingerida no se ha detectado el microorganismo. Los anticuerpos contra la toxina beta de *C. perfringens* han permitido modificar el curso de la enfermedad establecida de forma beneficiosa. En un ensayo clínico a gran escala se comprobó que los niños vacunados con el toxoide beta de *C. perfringens* estaban protegidos.

Enterocolitis neutropénica (tiflitis)

Véanse los capítulos 72 y 148.

Infecciones supurativas de los tejidos profundos

A menudo se recuperan clostridios de diversas enfermedades supurativas solos o junto con otras bacterias aerobias y anaerobias. Estas enfermedades supurativas (que conllevan inflamación local intensa, pero que a menudo no presentan los signos generales característicos inducidos por las toxinas de los clostridios) comprenden septicemia intraabdominal, empiema, absceso pélvico, absceso subcutáneo, congelación con gangrena gaseosa, infección del muñón de un miembro amputado, absceso cerebral, absceso prostático, absceso perianal, conjuntivitis, infección de un carcinoma de las células renales e infección de un injerto aórtico.

Se aíslan clostridios aproximadamente de dos terceras partes de los pacientes con infecciones intraabdominales originadas por una perforación intestinal. Las especies aisladas con mayor frecuencia son *C. ramosum, C. perfringens* y *C. bifermentans*. La presencia de estas especies no repercute en la presentación clínica ni en la evolución de estas infecciones (cap. 148).

Se ha establecido cierta relación entre las neoplasias y los aislamientos de *C. septicum* cuando no existen heridas traumáticas profundas muy contaminadas. Estos tumores malignos se localizan ante todo en el aparato digestivo, en concreto en el colon. Esta bacteria también se ha aunado a leucemia y a otros tumores sólidos, y se ha comunicado un caso de mionecrosis fatal en una paciente con cáncer de ovario. Algunos pacientes presentan bacteriemia por *C. septicum*, que sigue una evolución clínica fulminante (estudiada más adelante en el presente capítulo). Otros enfermos manifiestan infección supurativa circunscrita al abdomen o a la pared abdominal, sin bacteriemia. Probablemente, esta infección proceda de una perforación asintomática que determina la formación de un absceso intraabdominal.

Se han aislado clostridios de infecciones supurativas del aparato genital femenino, particularmente

a partir de abscesos tuboováricos y pélvicos. La especie más importante de las aisladas ha sido *C. perfringens*. Se trata en su mayoría de infecciones supurativas leves sin signos de gangrena uterina. Asimismo, se ha aislado *C. perfringens* de hasta 20% de las vesículas biliares afectadas y extirpadas mediante cirugía. Se conoce un síndrome clínico, la *colecistitis enfisematosa*, que en 50% de los casos es causada por especies de clostridios. En este síndrome se forma gas en las raicillas biliares y en la pared de la vesícula biliar. Se observa ante todo en los enfermos diabéticos. Aunque la tasa de mortalidad es mayor que la observada en las formas más comunes de colecistitis, no se detectan signos de mionecrosis.

Los clostridios forman parte de los múltiples microorganismos encontrados en el líquido del empiema o aislados mediante aspiración transtraqueal de los pacientes con abscesos pulmonares. No existe ningún dato clínico específico que demuestre la presencia de clostridios (en vez de otros microorganismos) en estas infecciones. *C. perfringens* constituye una de las causas del empiema originado por neumonía por aspiración, embolia pulmonar e infarto. No obstante, la mayor parte de los casos de empiema por clostridios son secundarios a un traumatismo.

Infecciones de la piel y de las partes blandas

Se han descrito diversas categorías de infecciones de heridas traumáticas por clostridios: contaminación simple, celulitis anaerobia, fascitis con o sin manifestaciones generales y mionecrosis anaerobia.

Contaminación simple

Los clostridios se cultivan casi siempre de heridas que no conllevan los signos clínicos de septicemia. Hasta 30% de las heridas de guerra están contaminadas por clostridios, aunque no presentan signos de supuración; se detectan estos patógenos en los cultivos de 16% de las heridas abdominales penetrantes pese a su tratamiento con cefalotina y kanamicina. En cuanto a los casos de traumatismo, se aíslan clostridios con la misma frecuencia de las heridas supurativas y de las que están bien cicatrizadas. Así pues, el diagnóstico de infección por clostridios se basa en criterios clínicos y no bacteriológicos.

Infección local de piel y partes blandas sin signos generales

Este trastorno, denominado en un principio *celulitis anaerobia*, se define como una infección circunscrita que afecta a la piel y a las partes blandas y que está provocada por clostridios solos o con otras bacterias. No se detectan signos generales de toxicidad, aunque la infección puede extenderse de forma local produciendo necrosis. Estas infecciones siguen un curso lento y se extienden poco a poco a las zonas adyacentes. Las infecciones circunscritas apenas resultan dolorosas y no conllevan edema. Debido precisamente a la ausencia de edema, la presencia de gas (limitado a la herida y al tejido circundante) resulta más evidente que en la gangrena gaseosa. En estas infecciones circunscritas nunca se observa gas en los músculos. Algunas de las infecciones típicas de las que se aíslan especies de clostridios son la celulitis, los abscesos perirrectales y las

úlceras de los pies de los diabéticos. Si no se administra un tratamiento apropiado, estas infecciones circunscritas se propagan por el tejido subcutáneo y las fascias y llegan hasta el músculo, originando en ocasiones enfermedad general grave con signos de toxemia.

Se ha observado una forma circunscrita de miositis supurativa en los adictos a la heroína. Estos pacientes sufren dolor local y dolor con la palpación en zonas concretas (en especial el muslo y el antebrazo), seguidos de fluctuación y crepitación que precisan drenaje quirúrgico. El aspecto llamativo de estas infecciones reside en que no se extienden ni incluyen signos de toxicosis sistémica. Es más, las regiones afectadas no siempre corresponden al lugar del traumatismo o de la inyección de heroína. El examen anatomopatológico pone de manifiesto la presencia de abscesos subcutáneos, miositis purulenta y fascitis, de los que se recuperan clostridios en cultivos puros; en ocasiones, se observan infecciones mixtas por bacterias aerobias y anaerobias. Se ha descrito botulismo por heridas aunado a la inyección de heroína negra.

Celulitis y fascitis expansivas con estado tóxico generalizado

Esta enfermedad consiste en la presencia de celulitis y fascitis expansivas difusas, aunadas a inflamación muscular leve pero sin mionecrosis. Los pacientes presentan un síndrome de comienzo repentino y de rápido avance (en pocas horas) a través de las fascias. Cuando existen supuración y gas en las partes blandas o toxemia masiva, la infección causa la muerte. En la exploración física se detecta crepitación subcutánea, pero escaso dolor local. La cirugía no resulta eficaz, ya que no hay ningún tejido afectado que pueda resecarse, como sucede en la mionecrosis. No obstante, en el caso de la fascitis de avance rápido, el tratamiento se basa en la incisión de la región afectada. La lesión local inicial es relativamente innocua y se origina en una zona afectada por un tumor o por otra infección y no por una lesión. Los efectos tóxicos generales consisten en hemólisis y lesión de las membranas capilares. De ordinario, esta enfermedad resulta mortal en 48 h, a pesar de que se aplique tratamiento intenso con antitoxina y exanguinotransfusión. Este síndrome afecta ante todo a los pacientes con carcinoma, en especial del colon sigmoide o del ciego. Cabe la posibilidad de que el tumor invada las fascias y de que el contenido cólico se filtre a la pared abdominal. Los pacientes sufren toxicidad extrema y, en ocasiones, crepitación en todo el cuerpo. El síndrome se diferencia de la fascitis necrosante provocada por otros microorganismos en tres aspectos: 1) mortalidad rápida; 2) invasión hística rápida, y 3) los efectos generales de la toxina, tipificados por la hemólisis masiva.

Mionecrosis por clostridios (gangrena gaseosa)

La mionecrosis por clostridios se produce cuando las bacterias invaden el músculo sano desde un músculo o un tejido blando lesionado adyacente. La infección se origina en una herida contaminada por clostridios. Aunque más de 30% de las heridas profundas está infectado por clostridios, la incidencia de mionecrosis es bastante baja. Estas infecciones se dan en el ámbito militar y en el civil. Uno de los principales factores que intervienen en la génesis de la gangrena gaseosa son los traumatismos, en especial las laceraciones del músculo profundo. La mionecrosis por clostridios es bastante infrecuente tras una herida simple de bala de entrada y salida sin lesión ósea y resulta

común en las heridas por metralla, en especial cuando resulta afectado el músculo profundo. En el ámbito civil, la gangrena gaseosa aparece tras un traumatismo, una intervención quirúrgica o una inyección intramuscular. El traumatismo no siempre es grave, pero la herida ha de ser profunda, necrótica y carecer de comunicación con la superficie.

El período de incubación de la gangrena gaseosa suele ser breve: casi siempre menor de tres días y con frecuencia inferior a 24 h. Alrededor de 80% de los casos está provocado por *C. perfringens*, mientras que casi todos los demás obedecen a la acción de *C. novyi, C. septicum* y *C. histolyticum*. Por lo general, la gangrena gaseosa comienza con la aparición súbita de dolor de la región de la herida, lo que permite diferenciarla de la celulitis masiva. Una vez establecido el dolor, su intensidad aumenta paulatinamente, pero queda limitado a la zona infectada y sólo se propaga si lo hace la infección. El dolor se sigue en poco tiempo de tumefacción y edema locales, acompañados de un exudado fino y a menudo hemorrágico. Muchos pacientes sufren taquicardia notable, mientras que la fiebre es mínima. La presencia de gas no es evidente en los primeros estadios y a veces no aparece. El exudado de la herida presenta un aspecto espumoso. La piel está tensa, blanca (a menudo con vetas azuladas) y más fría de lo normal. Los síntomas avanzan pronto: aumenta el grado de tumefacción, edema y toxemia y aparece un exudado seroso profuso que despide un olor dulzón peculiar. En la tinción con Gram del exudado de la herida se observan múltiples bacilos grampositivos y una cantidad escasa de células inflamatorias.

En la cirugía el músculo tiene un aspecto pálido debido a la intensidad del edema, pero no se contrae al palparlo con el bisturí. Tras la disección, el músculo está rojo y carnoso, no es viable y se torna negro, friable y gangrenoso. Resulta esencial establecer el diagnóstico de forma inmediata, preferiblemente mediante biopsia por congelación del músculo.

A pesar de existir hipotensión, insuficiencia renal y (a menudo) crepitación corporal, los pacientes con mionecrosis suelen ser conscientes de su entorno hasta los momentos anteriores a la muerte, cuando sufren delirio tóxico y entran en coma. Cuando no se aplica tratamiento y las heridas se extienden, la piel adquiere una tonalidad bronceada; aparecen ampollas que se llenan de un líquido rojo oscuro y conllevan zonas oscuras de gangrena cutánea. El gas aparece en los últimos estadios (fig. 126-1), pero no resulta tan evidente como en la celulitis anaerobia. La ictericia es rara en la gangrena gaseosa de las heridas (a diferencia de lo que sucede con las infecciones uterinas) y, cuando se produce, se vincula con hemoglobinuria, hemoglobinemia y septicemia. Se han comunicado casos de mionecrosis por clostridios sin antecedentes de traumatismo. Estos pacientes presentan lesiones ampollosas y crepitación cutánea; muestran una evolución de avance rápido que comprende mionecrosis, en especial de las extremidades.

FIGURA 126-1.


A



Gangrena gaseosa espontánea. En las radiografías del codo (A) y del hombro (B) se observa gas en los tejidos. El paciente presentó de forma espontánea gangrena gaseosa de la mano, que se propagó pronto hacia el brazo y el tórax. Se aisló C. septicum de la sangre y del tejido necrosado del brazo. [Reproducido con autorización de *DL Stevens (ed): Atlas of Infectious Diseases, vol II: Skin, Soft Tissue, Bone and Joint Infections. Philadelphia, Current Medicine, 1995.*]

Bacteriemia y septicemia por clostridios

La bacteriemia transitoria por clostridios (enfermedad bastante común) puede afectar a cualquier paciente hospitalizado, pero es más común si existe algún foco predisponente en el aparato digestivo, el sistema biliar o el útero. La fiebre remite a menudo a las 24 a 48 h de instaurar el tratamiento. A pesar de que se ha observado bacteriemia por clostridios tras abortos sépticos y de que se han aislado con frecuencia clostridios de los loquios, la mayoría de los pacientes afectados no presenta signos de septicemia. En una serie de 60 enfermos con bacteriemia por clostridios, la mitad presentaba un foco infeccioso aunado a la bacteriemia, mientras que la otra mitad sufría una enfermedad sin relación alguna, como neumonía tuberculosa, meningitis o gastroenteritis benigna. Cuando se obtienen los resultados del hemocultivo, muchos pacientes ya se han recuperado por completo y algunos han recibido el alta médica. Por consiguiente, si se aíslan clostridios en un hemocultivo, no basta con tratar al paciente según los resultados, sino que se procederá a una

evaluación clínica cuidadosa.

La septicemia por clostridios representa una enfermedad poco frecuente, aunque casi siempre fatal, secundaria a la infección por estos patógenos, ante todo del útero, el colon o el sistema biliar. Es preciso diferenciar este proceso de la bacteriemia transitoria por clostridios, de carácter mucho más común. *C. perfringens* causa la mayor parte de los casos de septicemia y casi todos los de bacteriemia transitoria. *C. septicum, C. sordellii* y *C. novyi* provocan los restantes. En el 1 a 2.5% de todos los hemocultivos positivos practicados en los principales hospitales se aíslan clostridios.

La mayor parte de los casos de septicemia por clostridios se originan en el aparato genital femenino tras un aborto séptico. La introducción de un cuerpo extraño suele ser un antecedente común. La presencia de tejido placentario y fetal residual necrosado en el útero y un endometrio traumatizado permiten el crecimiento de clostridios. Sólo un pequeño porcentaje de los abortos sépticos (1%) se sigue de una septicemia grave. Estas pacientes comienzan a sufrir septicemia, fiebre y escalofríos uno a tres días después del intento de aborto. Los primeros signos consisten en malestar general, cefalalgia, mialgias intensas, dolor abdominal, náusea, vómito y, en ocasiones, diarrea. A menudo se advierte un exudado vaginal sanguinolento o amarronado. Aparecen pronto oliguria, hipotensión, ictericia y hemoglobinuria. La hemólisis, secundaria a la toxina alfa de *C. perfringens*, confiere una tonalidad bronceada característica a la piel. Como sucede en la mionecrosis, el estado mental de las pacientes en estado grave se caracteriza por un mayor estado de alerta y de la percepción. La exploración local de la pelvis muestra un exudado cervical maloliente, en ocasiones con gas. Con frecuencia se observan marcas de laceración alrededor del cuello uterino o perforación del segmento cervical. Si la infección afecta al miometrio o se extiende a los anexos, se detectan dolor extremo con la palpación, contractura abdominal y una tumoración en los anexos.

Los estudios de laboratorio de los pacientes con septicemia ponen de manifiesto una elevación del recuento leucocitario y una coloración rosada del plasma, debido a la tinción por la hemoglobina. La anemia es proporcional al grado de hemólisis y el hematócrito es sumamente bajo. Las cifras de plaquetas se encuentran reducidas y a menudo se observan signos de coagulación intravascular diseminada (*disseminated intravascular coagulation*, DIC). Algunos enfermos presentan oliguria o anuria, hipotensión resistente y hemorragias y hematomas.

Los clostridios acceden al torrente sanguíneo desde el aparato digestivo o biliar. Este hecho se vincula con lesiones ulcerativas u obstrucción del intestino delgado o grueso, neoplasia necrótica o infiltrante, cirugía intestinal o trastornos abdominales. Algunos pacientes presentan enfermedad febril aguda acompañada de escalofríos y fiebre, pero carecen de otros signos de infección circunscrita. Aparece hemólisis intravascular hasta en 50% de estos casos. El único dato que permite conocer la causa es la presencia de síntomas biliares o digestivos. Los resultados positivos de los hemocultivos proporcionan el diagnóstico definitivo.

Los enfermos con tumores malignos pueden sufrir además septicemia por clostridios de avance rápido y mortal, derivada principalmente de un foco digestivo. La especie más común aislada en

estos casos es *C.septicum.* Los signos y síntomas característicos consisten en fiebre, taquicardia, hipotensión, dolor abdominal continuo o sólo con la palpación, náusea, vómito y (en el estadio preterminal) coma. La taquicardia no guarda proporción con la fiebre. Sólo casi 20 a 30% de los pacientes presenta hemólisis. Una característica sorprendente de este síndrome es la rapidez con la que se produce la muerte, a menudo en menos de 12 horas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

El diagnóstico de la infección por clostridios, determinado por cultivos positivos, ha de basarse principalmente en los datos clínicos. Se detectan clostridios en muchas heridas, por lo que su aislamiento de cualquier zona (incluida la sangre) no implica necesariamente una enfermedad grave. En los frotis de exudados de las heridas, legrados uterinos o exudados cervicales se observan abundantes bacilos grampositivos de gran tamaño y otros microorganismos. Los cultivos se realizarán en medios selectivos y se incubarán en condiciones anaerobias para identificar los clostridios. El diagnóstico de mionecrosis por clostridios se establece mediante biopsia muscular por congelación.

La orina de los enfermos con septicemia grave por clostridios contiene proteínas y cilindros y algunos pacientes llegan a sufrir hiperuremia intensa. Se detectan graves alteraciones de los eritrocitos circulantes en los pacientes con toxemia. Se observan anemia hemolítica (que sigue una evolución sumamente rápida) junto con hemoglobinemia, hemoglobinuria y concentración sérica alta de bilirrubina. Se han descrito además esferocitosis, aumento de la fragilidad osmótica y mecánica de los eritrocitos, eritrofagocitosis y metahemoglobinemia. En los casos de infección grave aparece DIC. Cuando existe septicemia grave, la tinción de Wright o Gram de un frotis de sangre periférica o de una capa leucocitaria pone de manifiesto la presencia de clostridios.

El estudio radiológico proporciona a veces datos que facilitan el diagnóstico, como la presencia de gas en los músculos, los tejidos subcutáneos o el útero. No obstante, el dato de gas no es patognomónico de la infección por clostridios, ya que se conocen otras bacterias anaerobias, mezcladas a menudo con microorganismos aerobios, que también producen gas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

(Cuadro 126-1) Las heridas traumáticas han de limpiarse con todo cuidado y desbridarse. Desde siempre, el tratamiento antibiótico preferente de las infecciones graves por clostridios ha sido la bencilpenicilina (20 millones de U/día en los adultos). Sin embargo, su administración para tratar la gangrena gaseosa resulta cada vez más polémica por la creciente resistencia a este fármaco y por los resultados obtenidos de modelos de infección animal. En un modelo múrido de gangrena gaseosa, los antibióticos que inhiben la síntesis de la toxina resultaron superiores a los fármacos con actividad en la pared celular; el tratamiento con clindamicina aumentó la supervivencia en mayor medida que la penicilina y la combinación de ambos fármacos resultó superior a la penicilina sola. Para tratar la septicemia grave por clostridios se puede aplicar clindamicina a razón de 600 mg cada 6 h combinada con dosis altas de penicilina (3 a 4 millones de U cada 4 h). Aunque no se ha llevado a cabo ningún ensayo clínico para validar esta opción, está ganando aceptación entre los especialistas en enfermedades infecciosas.

Cuadro 126-1. Tratamiento de las infecciones por Clostridium[a]

Enfermedad	Tratamiento con antimicrobianos	Alergia a la penicilina	Tratamiento complementario o nota
Contaminación	Ninguno	—	—
Gangrena gaseosa	Penicilina, 3 a 4 millones de U IV cada 4 h, *más* clindamicina, 600 mg IV cada 6 h	Cloranfenicol, metronidazol, imipenem, doxiciclina (véase el texto)[b]	Desbridamiento quirúrgico con escisión amplia; posiblemente oxígeno hiperbárico
Sepsis por *Clostridium*	Penicilina, 3 a 4 millones de U IV cada 4 h, *más* clindamicina, 600 mg IV cada 6 h	Cloranfenicol, metronidazol, imipenem, doxiciclina (véase el texto)[b]	La bacteriemia transitoria en ocasiones es insignificante desde el punto de vista clínico

Infecciones supurativas de los tejidos profundos (p. ej., pared abdominal, ginecológicas)	Penicilina, 3 a 4 millones de U IV cada 4 h, *más* gentamicina, 5 mg/kg IV cada 24 h *o* una cefalosporina de tercera generación (p. ej., ceftriaxona, 2 g IV cada 12 h)	Igual que el anterior, más gentamicina o una quinolona	Se debe administrar tratamiento empírico; el tratamiento depende de los resultados de la tinción de Gram y del cultivo

[a] Las recomendaciones terapéuticas para la colitis por *C. difficile*, el tétanos y el botulismo se describen en los capítulos 114, 124 y 125, respectivamente.

[b] Se debe hacer prueba de sensibilidad, además de ponderar la necesidad de desensibilizar al paciente.

Cuando exista sensibilidad o alergia a la penicilina, podrán aplicarse otros antibióticos, aunque es preciso analizar su actividad *in vitro* porque en ocasiones se aíslan cepas resistentes. Muchos clostridios, aunque no todos, son sensibles *in vitro* a los siguientes fármacos: cefoxitina, carbenicilina, cloranfenicol, clindamicina, metronidazol, doxiciclina, imipenem, minociclina, tetraciclina, cefalosporinas de tercera generación y vancomicina. En las infecciones graves por clostridios se recomienda practicar pruebas de sensibilidad antes de aplicar un antimicrobiano con actividad impredecible. La contaminación simple de una herida por clostridios no debe tratarse con antibióticos. El tratamiento de las infecciones circunscritas de la piel y las partes blandas se basa en el desbridamiento y no en los antibióticos generales; se administran fármacos si el proceso se extiende al tejido adyacente o si aparecen fiebre y signos generales de septicemia. La cirugía supone la base terapéutica de la mionecrosis o la gangrena gaseosa por clostridios. Las infecciones de las extremidades que se propagan pronto precisan amputación, ya que a menudo no reaccionan a los antibióticos. La mionecrosis uterina requiere histerectomía. La mionecrosis de la pared abdominal no siempre desaparece tras una intervención quirúrgica radical inicial y la administración de antibióticos, y requiere el desbridamiento quirúrgico repetido de todos los músculos afectados.

Las infecciones supurativas han de tratarse con antibióticos. Con frecuencia es preciso administrar antibióticos de amplio espectro debido al carácter mixto de la microflora causante de estas infecciones. Las bacterias aerobias gramnegativas que provocan infecciones mixtas se tratan con aminoglucósidos.

Algunas autoridades aún recomiendan el empleo de una antitoxina polivalente contra la gangrena gaseosa. En la actualidad, no se elaboran antitoxinas de este tipo en Estados Unidos y casi todos los centros han dejado de emplearlas para tratar a los pacientes con posible gangrena gaseosa o septicemia por clostridios secundaria a un aborto, ya que no se ha demostrado su eficacia y existe un notable riesgo de hipersensibilidad al suero equino del que deriva la antitoxina.

También es muy polémico el uso de oxígeno hiperbárico para tratar la gangrena gaseosa. En los estudios practicados con seres humanos no se ha abordado la eficacia del tratamiento, pero varios autores de prestigio opinan que el oxígeno hiperbárico ha contribuido a lograr una mejoría clínica espectacular. Con todo, este tratamiento puede asociarse con efectos indeseados debido a la toxicidad del oxígeno y a la alta presión atmosférica. Se han descrito tasas de mortalidad

aceptables en determinados centros que no cuentan con cámaras hiperbáricas; así pues, los factores más importantes para el tratamiento de la gangrena gaseosa consisten en la aplicación de medidas médicas y quirúrgicas adecuadas y en el control de las complicaciones. No se debe posponer una fasciotomía para aplicar un tratamiento con oxígeno hiperbárico.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Agradecimiento

Los autores agradecen la contribución de la Dra. Dori F. Zaleznik al presente capítulo en las ediciones anteriores.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Borriello SP: Clostridial disease of the gut. Clin Infect Dis 20:S242, 1995

Ellemor DM et al: Use of genetically manipulated strains of *Clostridium perfringens* reveals that both alpha-toxin and theta-toxin are required for vascular leukostasis to occur in experimental gas gangrene. Infect Immun 67:4902, 1999 [PMID: 10456947]

Lorber B: Gas gangrene and other *Clostridium*-associated diseases, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 2000, pp 2549–2560

Prinssen HM et al: *Clostridium septicum* myonecrosis and ovarian cancer: A case report and review of literature. Gynecol Oncol 72:116, 1999 [PMID: 9889043]

Rood JI: Virulence genes of *Clostridium perfringens*. Annu Rev Microbiol 52:333, 1998 [PMID: 9891801]

Schalch B et al: Molecular methods for the analysis of *Clostridium perfringens* relevant to food hygiene. FEMS Immunol Med Microbiol 24:281, 1999 [PMID: 10397312]

Stevens DL, Bryant AE: The role of clostridial toxins in the pathogenesis of gas gangrene. Clin Infect Dis 35:S93, 2002

Tibbles PM, Edelsberg JS: Medical progress: Hyperbaric-oxygen therapy. N Engl J Med 334:1642, 1996 [PMID: 8628361]

Wang C et al: Hyperbaric oxygen for treating wounds: A systematic review of the literature. Arch Surg 138:272, 2003 [PMID: 12611573]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Definición

Neisseria meningitidis es el agente causal de dos enfermedades que pueden llevar a la muerte: la meningitis meningocócica y la meningococemia fulminante. Los meningococos producen también neumonía, artritis séptica, pericarditis, uretritis y conjuntivitis. La mayor parte de los casos son potencialmente evitables mediante la vacunación.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Microorganismo causal

Los meningococos son diplococos aerobios gramnegativos. A diferencia de otras neiserias, poseen una cápsula de polisacáridos. Son transmitidos entre los seres humanos (su único hábitat conocido) a través de las secreciones respiratorias. La colonización de la nasofaringe o faringe es mucho más frecuente que la enfermedad de tipo invasor.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Microbiología y clasificación

Con base en la secuencia del genoma, *N. meningitidis* se clasifica como proteobacteria beta ligada a *Bordetella, Burkholderia, Kingella* y *Methylomonas* y, en forma más lejana, a *Vibrio, Haemophilus* y *Escherichia coli.* El meningococo se clasifica según sistemas de tipificación serológica basados en diferencias estructurales en la cápsula (serogrupos), las principales proteínas de la membrana externa (*outer-membrane protein*, OMP), porinas (serotipo), otras OMP (serosubtipo) y lipooligosacáridos (LOS; inmunotipo). De esta manera, la designación de la cepa meningocócica B:2b:P1.5:L3,7,9 refleja al serogrupo (B), serotipo (2b), serosubtipo (P1.5) e inmunotipo (L3,7,9).

Los meningococos se clasifican en varios serogrupos de acuerdo con la antigenicidad de sus polisacáridos capsulares, que reflejan diferencias estructurales en estos carbohidratos. En todo el mundo, cinco serogrupos (A, B, C, Y y W-135) son la causa de más de 90% de los casos de enfermedad meningocócica. Las cepas del serogrupo A, que causaron la mayor parte de las grandes epidemias de enfermedad meningocócica en la primera mitad del siglo XX, se relacionan actualmente con epidemias recurrentes del África subsahariana y otras regiones en vías de desarrollo. En los países industrializados, la mayor parte de los casos esporádicos y epidémicos de enfermedad meningocócica se deben a los serogrupos B y C. En el transcurso del decenio de 1990, el serogrupo B fue la causa más frecuente de enfermedad esporádica en Estados Unidos y Canadá, mientras que el serogrupo C produjo más brotes epidémicos. Recientemente se ha aislado serogrupo Y en casi 33% de los casos de enfermedad meningocócica en Estados Unidos. En general, los pacientes con enfermedad por serogrupo Y son de más edad y es más probable que sean de raza negra o que sufran una enfermedad crónica de base, en comparación con aquéllos cuya morbilidad se debe a otros serogrupos. En los pacientes con neumonía son más frecuentes los serogrupos Y y W-135 que los serogrupos restantes.

Una limitación de la clasificación por serogrupos es que los genes de biosíntesis de la cápsula pueden ser transferidos de unas cepas a otras, con la consiguiente modificación de la estructura capsular, y con ella del serogrupo, de la cepa receptora. Ésta es la razón de la creciente utilidad de otros métodos de rastrear las cepas de meningococo. Se han definido serotipos y subtipos meningocócicos basándose en las diferencias antigénicas de proteínas específicas de la membrana externa (OMP) mientras que la electroforesis multilocal de enzimas clasifica los meningococos en tipos electroforéticos (*electrophoretic types*, ET), otras maneras de establecer la identidad o la falta de la misma de las cepas son la electroforesis de campo de pulsos y la amplificación de secuencias

del genoma bacteriano mediante la reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR). Estas técnicas se utilizan para identificar a las cepas que producen brotes de la enfermedad. Por ejemplo, el complejo clonal virulento III-1 del serogrupo A fue descubierto en Nepal en 1983 a 1984; se diseminó hasta La Meca, luego al África subsahariana y por último al África de clima templado. El serogrupo B ET-5 fue descubierto en Noruega en el decenio de 1970 y más tarde causó brotes en Europa, Cuba, América del Sur y América del Norte (recientemente en el noroeste del Pacífico). El serogrupo C ET-24 (complejo ET-37) ha originado casos esporádicos y brotes en Canadá y Estados Unidos; en algunos análisis se le ha vinculado con un índice alto de mortalidad y morbilidad.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Epidemiología

La meningococosis tiene una distribución mundial, en la forma de casos aislados (esporádicos), pero también origina brotes intra y extranosocomiales y grandes epidemias. A pesar de antimicrobianos eficaces y de vacunas parcialmente eficaces, *N. meningitidis* sigue siendo una de las principales causas de meningitis y sepsis rápidamente fatal, a menudo en personas sanas.

Entre las bacterias causantes de meningitis, *N. meningitis* se distingue en que origina epidemias y endemias (casos esporádicos). En total, cada año es causa de 300 000 a 500 000 casos de meningococosis, estas cifras con frecuencia aumentan por las grandes epidemias. La frecuencia anual de meningococosis es de 1 o 2 casos por 100 000 habitantes en apariciones esporádicas, de 5 a 10 por 100 000 habitantes en trastornos hiperesporádicos (brotes circunscritos y grupos de casos) y de 10 a más de 1 000 por 100 000 habitantes en pandemias y epidemias (p. ej., epidemias por serogrupo A). El cinturón africano de la meningitis (es decir, el África subsahariana) concentra muchos casos esporádicos y brotes mayores. En la mayor epidemia conocida de meningococosis, más de 300 000 personas enfermaron y más de 30 000 murieron en el África subsahariana entre 1996 y 1997 por *N. meningitidis* serogrupo A. También han ocurrido grandes epidemias y brotes de meningococosis por serogrupo B, A o C en Europa, Estados Unidos, Canadá, China, Nepal, Mongolia, Nueva Zelanda, Cuba, Brasil, Chile, Arabia Saudita y Sudáfrica desde 1980. En los años 2000, 2001 y 2002 ocurrieron epidemias mundiales de meningococosis por serogrupo W-135 en relación con el peregrinaje musulmán a La Meca (el Hajj) y el cinturón de meningitis del África subsahariana.

En Estados Unidos, el índice de meningococosis es de casi un caso por 100 000 personas por año. El índice de meningococosis es mayor en lactantes de tres a nueve meses de edad (10 a 15 casos por 100 000 lactantes por año). Este índice es mayor en niños que en adultos, pero en la adolescencia alcanza un segundo pico por el agrupamiento de brotes epidémicos en lugares de hacinamiento, como dormitorios. Si bien la frecuencia por edad es mucho menor entre adultos (menos de un caso por 100 000 individuos por año), entre 33 y 50% de los casos de meningococosis esporádica ocurren en individuos de 18 años o más. La incidencia máxima coincide con la frecuencia máxima invernal de infecciones respiratorias. Durante las epidemias, la frecuencia de la meningococosis aumenta de manera desproporcionada en los adoles-centes y adultos jóvenes. En el África subsahariana aparecen brotes epidémicos durante la estación seca y la llegada de los vientos polvosos del harmatán.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16473859]

Las meningococosis también son más frecuentes en los contactos domésticos de los casos primarios que en la población general. El índice de meningococosis secundario es de 400 a 1 000 por 100 000 contactos domésticos. También se han señalado conjuntos de casos entre contactos escolares; el índice de meningococosis en estos grupos es de dos a cuatro casos por 100 000 personas expuestas. En los brotes de las universidades el índice es mayor entre los estudiantes que viven en los dormitorios. La mayor parte de los casos secundarios ocurre dentro de las primeras dos semanas después del caso primario, aunque en ciertos casos aparece varios meses después. Los casos secundarios corresponden a menos de 2% de los casos notificados cada año en Estados Unidos.

La colonización meningocócica de la nasofaringe (portador asintomático) persiste varios meses. Durante los períodos no epidémicos, casi 10% de las personas sanas se encuentran colonizadas. Algunos de los factores que predisponen a la colonización con *N. meningitidis* son el convivir con una persona con meningococosis o con un portador, el hacinamiento doméstico o institucional, el contacto activo o pasivo con el humo del tabaco y el antecedente reciente de una infección viral de las vías respiratorias superiores. Estos factores también se han vinculado con un mayor riesgo de meningococosis.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

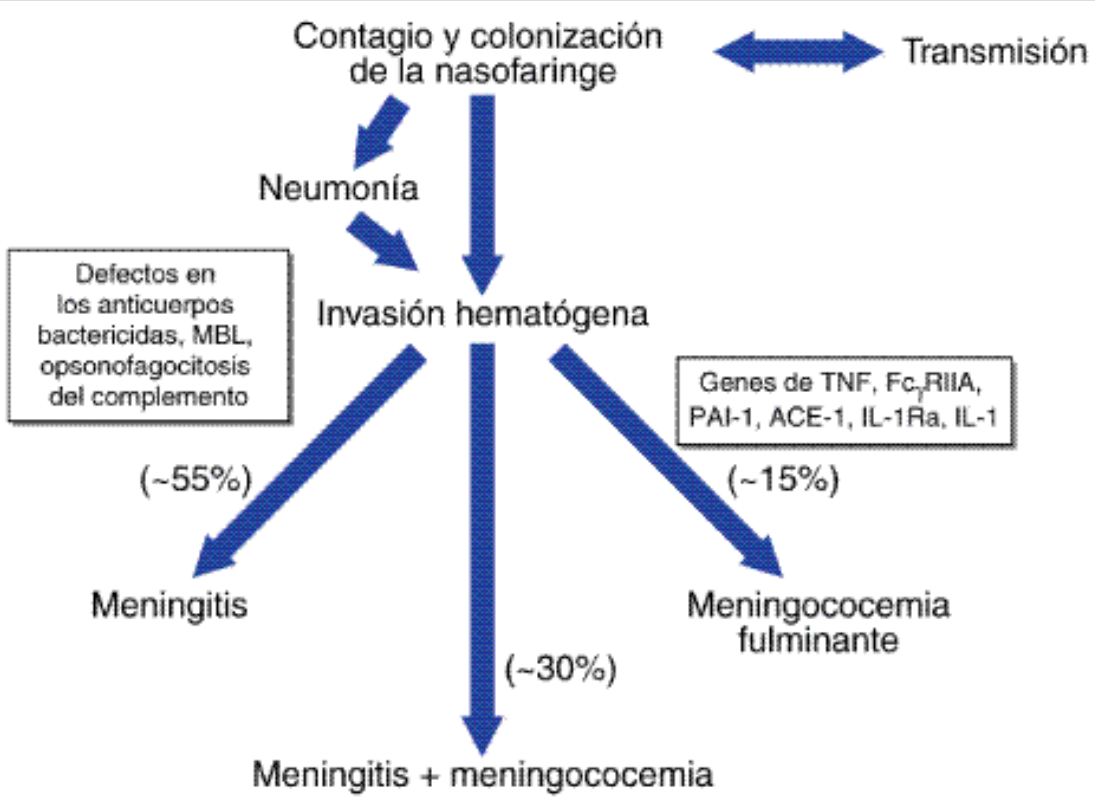
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patogenia

(fig. 127-1) Los meningococos que colonizan las vías respiratorias superiores son introducidos a su interior por las células no ciliadas de la mucosa y pueden atravesarlas para penetrar en la submucosa, a partir de la cual se abren camino hasta el torrente sanguíneo. Si bien la colonización meningocócica es común en seres humanos sanos, la infección de la sangre es un suceso infrecuente que no es necesario para la supervivencia y la propagación del patógeno. La producción de enfermedad en el ser humano no supone una ventaja evolutiva evidente para el microorganismo ni para su hospedador. Aunque se piensa que algunas cepas de *N. meningitidis* causan enfermedad más grave en el ser humano que otras, no se conoce el fundamento de esta diferencia. Los meningococos sufren cambios fenotípicos importantes cuando se adaptan al crecimiento *in vivo*; algunos supuestos rasgos de virulencia son el polisacárido capsular antifagocitario, el potencial para sializar LOS para que simule porciones de carbohidratos de la célula hospedadora, la secreción de proteasa IgA y mecanismos para adquirir hierro. La cepa ET-5 de *N. meningitidis* del serogrupo B se ha vinculado con un índice alto de mortalidad en algunas poblaciones pero no en otras; esta discrepancia sugiere que también ciertos factores del hospedador contribuyen a la patogenia de la enfermedad.

FIGURA 127-1.



Patogenia, predisposición y gravedad de la meningococemia. Después de la transmisión de persona a persona, varios factores ambientales (tabaquismo, coinfecciones), los polimorfismos en la inmunidad innata u otros genes y la ausencia de anticuerpos en las mucosas quizá predisponen a la invasión meningocócica de la sangre a partir de la nasofaringe. En las personas sin anticuerpos bactericidas, probablemente las deficiencias de la vía terminal o alternativa del complemento y otros polimorfismos genéticos modifi-can la fuerza de la respuesta del hospedador y el cuadro clínico. Aunque se han visto todas estas asociaciones genéticas, la mayor parte debe confirmarse en los diversos grupos étnicos. MBL, lectina fijadora de manosa; TNF, factor de necrosis tumoral; FcγRIIA, alelo FcγRIIA R131; PAI-1, inhibidor de activador del plasminógeno 1; ACE-1, enzima convertidora de angiotensina 1 (*angiotensin-converting enzyme 1*); IL, interleucina.

Cuando un meningococo penetra en la circulación a partir de la nasofaringe y sobrevive a las defensas del hospedador, por lo general tiene uno de dos destinos. Cuando su multiplicación es lenta, la bacteria se establece finalmente en un sitio bien delimitado, como las meninges o (con menos frecuencia) las articulaciones o el pericardio. Si se multiplica con mayor rapidez en la circulación origina el cuadro clínico de la meningococemia, con petequias, púrpura, coagulación intravascular diseminada (*disseminated intravascular coagulation,* DIC) y choque, que casi siempre produce síntomas antes de la infección de un sitio bien delimitado. Por tanto, debe haber compartimentalización de la proliferación bacteriana e inflamación del hospedero, ya sea en la sangre o en un sitio delimitado (casi siempre las meninges).

Componentes de la membrana externa propios de la virulencia

Las cepas invasoras de meningococos se caracterizan por la expresión de un polisacárido capsular y otras estructuras de la membrana externa, como LOS (endotoxina). Algunos de los factores más importantes para la virulencia del meningococo son la formación de vesículas en la membrana externa, la autólisis del meningococo, la imitación molecular, la plasticidad del genoma, el

intercambio horizontal de DNA y la variación antigénica o de fase.

Cápsula

La cápsula elaborada con polisacáridos constituye uno de los principales, si no el más importante, factor de virulencia de *N. meningitidis*. Como ya se señaló antes, los meningococos aislados en sangre o líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con meningococosis invasora casi siempre expresan cápsula de los serogrupos A, B, C, Y y W-135. Las cepas clínicas de los portadores nasofaríngeos asintomáticos no pueden agruparse, o bien, expresan serogrupos capsulares B, Y, X, Z o 29E. Las cápsulas confieren propiedades antifagocitarias y antibactericidas al meningococo y de esta manera mejoran su supervivencia durante la invasión del torrente sanguíneo o el líquido cefalorraquídeo. Además las cápsulas confieren propiedades protectoras (p. ej., evitan la resequedad y la fagocitosis) y propiedades antiadherentes; estas propiedades facilitan la transmisión, diseminación y supervivencia tanto externa como intracelular del meningococo, como en las vacuolas fagocíticas.

Con excepción del grupo A, los principales polisacáridos capsulares del meningococo vinculados con la variedad invasora de esta enfermedad constan de derivados del ácido siálico (ácido *N*-acetilneuramínico [N-*acetyl neuraminic acid*, NANA]). La cápsula del serogrupo B consta de NANA ligado a (α2→8), la cápsula del serogrupo C contiene NANA ligado a (α2→9), la cápsula del serogrupo Y contiene D-glucosa alternando con NANA y la cápsula del serogrupo W-135 consta de D-galactosa y NANA. Las diferencias en la composición del ácido siálico de la cápsula derivan de las polisialiltransferasas específicas codificadas por el cuarto gen del operón de la biosíntesis de la cápsula, que también se utiliza como base para el diagnóstico por PCR específico para cada cápsula. Los diversos serogrupos conservan un operón de cuatro genes que codifica el aparato de transporte de la cápsula (ctr) y que también se utiliza en el diagnóstico por medio de PCR. La cápsula del serogrupo A consta de unidades que se repiten de *N*-acetilmanosamina-1-fosfato ligado a alfa (α) y es codificado por una cinta de biosíntesis de cuatro genes única para este serogrupo.

Proteínas de la membrana externa

Los meningococos que se aíslan a partir de los sitios de colonización o de las regiones con meningococosis invasora tienen vellosidades. Estas vellosidades son organelos complejos de la membrana externa que constan de proteínas y facilitan la adherencia, que es el primer paso en las interacciones del meningococo con la célula del hospedador. Los meningococos expresan dos porinas principales de proteínas de la membrana externa (*outer-membrane protein*, OMP), PorA y PorB. Se ha demostrado que las opsoninas y anticuerpos bactericidas del ser humano inducidos durante la meningococosis reconocen a PorA y PorB. Incluso se están creando vacunas basadas en las vesículas de la membrana externa que contienen PorA. Existe otra OMP, Opc, que participa en la adherencia celular y además constituye un objetivo de los anticuerpos bactericidas. Durante la infección los meningococos se topan con un ambiente que carece de hierro. La mayor parte de hierro del hospedador se presenta dentro de la célula en la forma de hemoglobina y fuera de la

célula como transferrina y lactoferrina. El meningococo posee un sistema para adquirir estas moléculas acarreadoras de hierro.

Lipooligosacáridos

Los lipooligosacáridos (LOS) del meningococo son similares desde el punto de vista estructural a los lipopolisacáridos (LPS) que expresan muchos bacilos gramnegativos. Sin embargo, los lipooligosacáridos no tienen las subunidades de antígeno O repetitivas de los azúcares. La fracción de lípido A de los lipooligosacáridos, que se ha llamado tradicionalmente *endotoxina* (en oposición a las exotoxinas bacterianas) es la porción que gobierna la inducción de las citocinas inflamatorias frecuentes en esta enfermedad. El efecto del lípido A es producido por una interacción con el receptor inmunitario innato similar al receptor Toll 4 (*Toll-like receptor 4*, TLR4) vinculado a la proteína de membrana MD2. TLR4 y MD2 existen principalmente en los macrófagos o monocitos, células dendríticas y otros fagocitos. Tanto la morbilidad como la mortalidad de la bacteriemia meningocócica y la meningitis son directamente proporcionales a la cantidad de endotoxina meningocócica circulante.

Otros mecanismos de virulencia

La expresión o estructura de los componentes de la membrana externa de *N. meningitidis* (p. ej., vellosidades, LOS, proteínas Opa, Opc, cápsula) varían con gran frecuencia (10^{-2} a 10^{-4} por célula por generación). Estas variaciones son consecuencia de cambios genéticos que encienden o apagan la expresión de un componente, regulan la cantidad de éstos o modifican su estructura. Los eventos genéticos que originan variaciones de fase y estructura permiten el escape inmunitario y crean una gran variabilidad de las estructuras que son importantes en la patogenia (encendido y apagado de la expresión de ligandos de fijación, protección contra la aniquilación sérica, factores que definen la invasión). La cápsula del serogrupo B constituye un ejemplo de la manera como el meningococo modera la respuesta inmunitaria del ser humano por medio de la expresión de antígenos similares a los del hospedador. La cápsula de ácido polisiálico (□2 → 8) del meningococo del serogrupo B es idéntica a las estructuras de la molécula N-CAM de adherencia de células nerviosas humanas. El meningococo se caracteriza además por una frecuente formación de vesículas en la membrana externa, en un número que varía entre las cepas. Estas vesículas contribuyen al comienzo inmediato de la secuencia inflamatoria y la cascada de la coagulación. Quizá también están vinculadas a la autólisis natural del meningococo que genera liberación del DNA y facilita la transformación genética.

Las manifestaciones de las infecciones meningocócicas tienen una virulencia específica y determinados mecanismos patogénicos, como se comentará más adelante en lo referente a la meningococemia fulminante y la meningitis.

Meningococemia fulminante (púrpura fulminante)

La meningococemia fulminante es quizá la forma más rápidamente mortal de choque séptico que experimentan los seres humanos. Difiere de la mayoría de las restantes formas de choque séptico

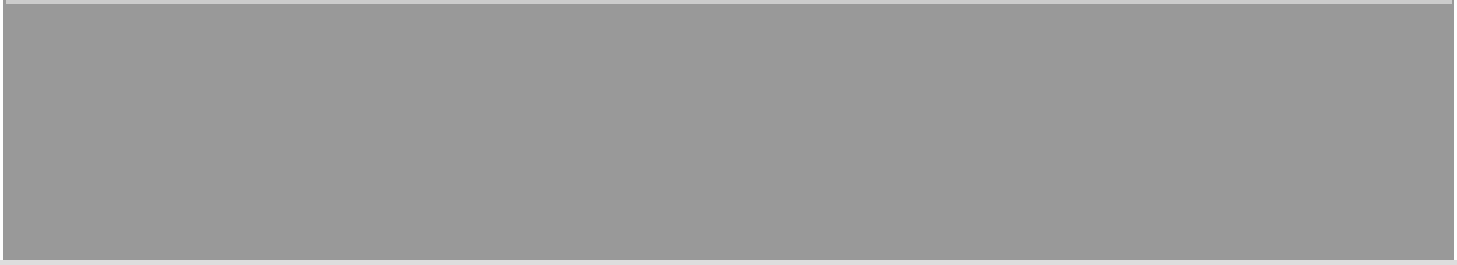
en lo llamativo de las lesiones cutáneas hemorrágicas (petequias, púrpura; véase la fig. 46-5) y en el desarrollo sistemático de coagulación intravascular diseminada.

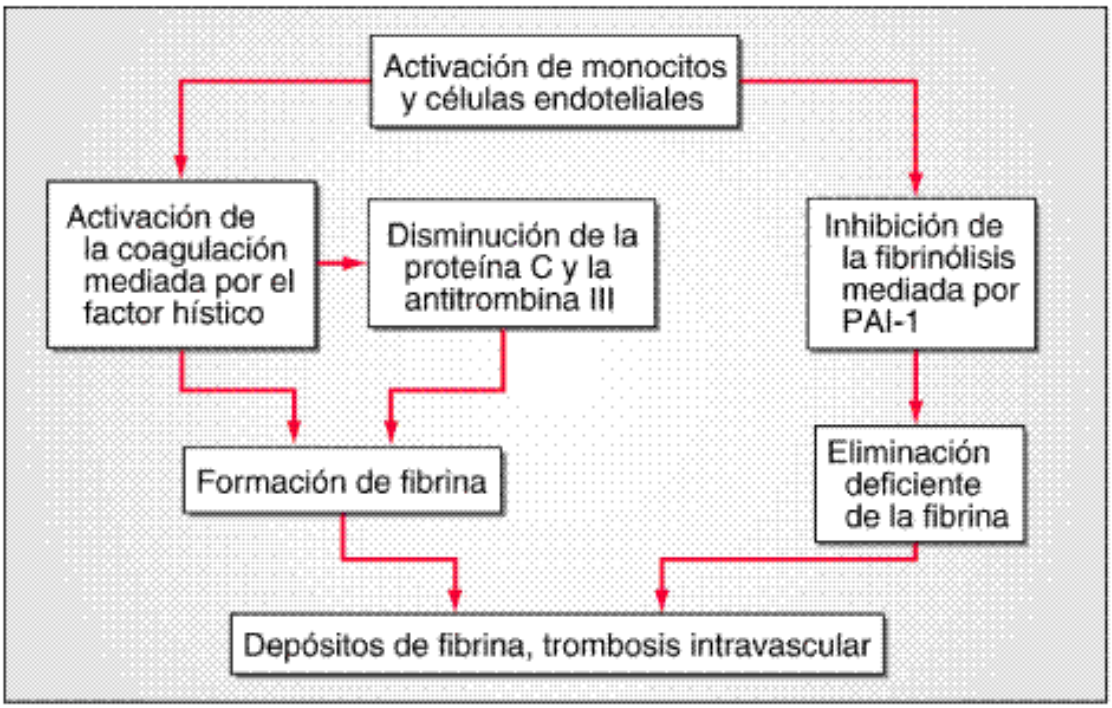
La molécula proinflamatoria dominante en la pared celular es la endotoxina o LOS, y la membrana externa que la contiene está laxamente anclada al peptidoglucano subyacente. Esta peculiaridad estructural parece explicar que los meningococos desprendan vesículas de membrana que contiene LOS cuando crecen. La bacteria se puede multiplicar en la sangre en concentraciones muy altas. Las concentraciones de endotoxina que se detectan en la sangre de los pacientes con meningococemia fulminante son 10 a 1 000 veces mayores que las halladas en la sangre de pacientes con bacteriemia por otros gramnegativos. Las bacterias y las vesículas que contienen endotoxina estimulan los monocitos, neutrófilos y células endoteliales, que después liberan citocinas y otros mediadores que pueden activar muchos objetivos a distancia, como otros leucocitos, plaquetas y células endoteliales. Cuando está activado, el endotelio produce moléculas que pueden ser procoagulantes y que estimulan la adherencia leucocitaria.

Los pacientes con meningococemia fulminante suelen tener niveles extremadamente altos de mediadores proinflamatorios, como el factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF), la interleucina (IL)-1, el interferón gamma y la IL-8, así como de mediadores antiinflamatorios: antagonista del receptor de IL-1 (IL-1Ra), receptores solubles de IL-1, receptores solubles de TNF, e IL-10. El plasma de los pacientes con choque meningocócico puede disminuir las respuestas de los leucocitos normales a estímulos como el LOS, lo que implica que avanzada la enfermedad en la sangre predominan factores antiinflamatorios y, más tarde, infección.

En la sangre de los pacientes con meningococemia fulminante predominan las fuerzas procoagulantes y antifibrinolíticas (fig. 127-2). Los monocitos expresan grandes cantidades de factor hístico. Los niveles de fibrinopéptido A y de trombina-antitrombina son altos, lo que refleja coagulación activa, mientras que los de antitrombina y fibrinógeno son bajos. Aunque predomina la vía "extrínseca" de la coagulación, regulada por el factor hístico, también está activado el sistema de contacto (factores XII y XI, precalicreína, cininógeno de alto peso molecular). Pueden darse llamativos déficit de antitrombina y de proteínas C y S; los estudios han detectado una estrecha correlación negativa entre la actividad de la proteína C y el tamaño de las lesiones purpúricas y la mortalidad. Los niveles de plasminógeno están disminuidos, mientras que son muy altos los niveles de complejo plasmina-antiplasmina y de inhibidor del activador de plasminógeno 1 (*plasminogen activator inhibitor 1,* PAI-1). Se han relacionado los niveles de PAI-1 con el riesgo de muerte.

FIGURA 127-2.





Patogenia del depósito de fibrina en pacientes con meningococemia fulminante. PAI-1, inhibidor del activador del plasminógeno 1. (Adaptado de *M Levi et al: Eur J Clin Invest 27:3, 1997*.)

Por tanto, el depósito de fibrina resulta favorecido tanto por la tendencia procoagulante, promovida a través de la activación del factor hístico y de déficit de proteínas C y S y antitrombina, como por una tendencia antifibrinolítica, propiciada por el exceso de PAI-1. Las plaquetas y los leucocitos contribuyen, sin duda, a la formación de microtrombos, así como a la lesión vascular que le sigue. La trombosis de vasos de mayor tamaño causa necrosis periférica y gangrena, que puede hacer necesaria la amputación de una extremidad o de algunos dedos.

Meningitis

La bacteriemia meningocócica extiende la infección hasta las meninges, el pericardio y las grandes articulaciones. Hasta 33% de los pacientes con meningococosis presenta meningitis u otras infecciones de espacios cerrados sin signos de sepsis. Todavía no se conoce la manera en que el meningococo atraviesa la barrera hematoencefálica y penetra en el líquido cefalorraquídeo o llega hasta otros lugares cerrados. Se ha demostrado que el meningococo invade a las células endoteliales tanto en forma experimental como *in vivo*. También el plexo coroideo constituye otra manera como el meningococo puede llegar hasta el líquido cefalorraquídeo. Las vellosidades del meningococo tienen la capacidad de captar CD46, proteína reguladora del complemento expresada por el plexo coroideo y el epitelio meníngeo. Una vez que el meningococo penetra en el líquido cefalorraquídeo, sobreviene una reacción inflamatoria local poderosa, quizá desencadenada por la membranas del meningococo que contienen endotoxinas. Dentro del líquido cefalorraquídeo las bacterias crecen y originan una reacción inflamatoria en la que la concentración de endotoxinas, IL-6, TNF, IL-1β, IL-1Ra e IL-10 es de 100 a 1 000 veces mayor que la concentración del plasma. La reacción inflamatoria se confina en gran parte al espacio subaracnoideo y a las estructuras contiguas. Es probable que las citocinas inflamatorias TNF e IL-1 liberadas en la bacteriemia

meningocócica incrementan también la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Tanto la meningitis como otras infecciones de espacios cerrados (p. ej., artritis, pericarditis) son consecuencia de la supervivencia y multiplicación bacteriana en estos sitios. Por ejemplo, la meningitis y sus secuelas son el resultado de la inducción de citocinas inflamatorias locales y otros mediadores (p. ej., óxido nítrico), infiltración de leucocitos a través de la barrera hematoencefálica, degradación de esta barrera con edema, liberación de metaloproteasas, inducción de apoptosis celular, coagulación vascular e isquemia.

En algunos pacientes con meningitis pero sin meningococemia es posible que los meningococos no se reproduzcan rápidamente en la sangre o se eliminen de la circulación; pueden tener anticuerpos o fagocitos que retrasen el crecimiento del meningococo; otras veces, carecen de factores (desconocidos) que permiten la multiplicación *in vivo* de *N. meningitidis*. Si la enfermedad se reconoce de inmediato, el pronóstico de los pacientes con meningitis meningocócica es mucho mejor que en aquéllos con meningococemia fulminante.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

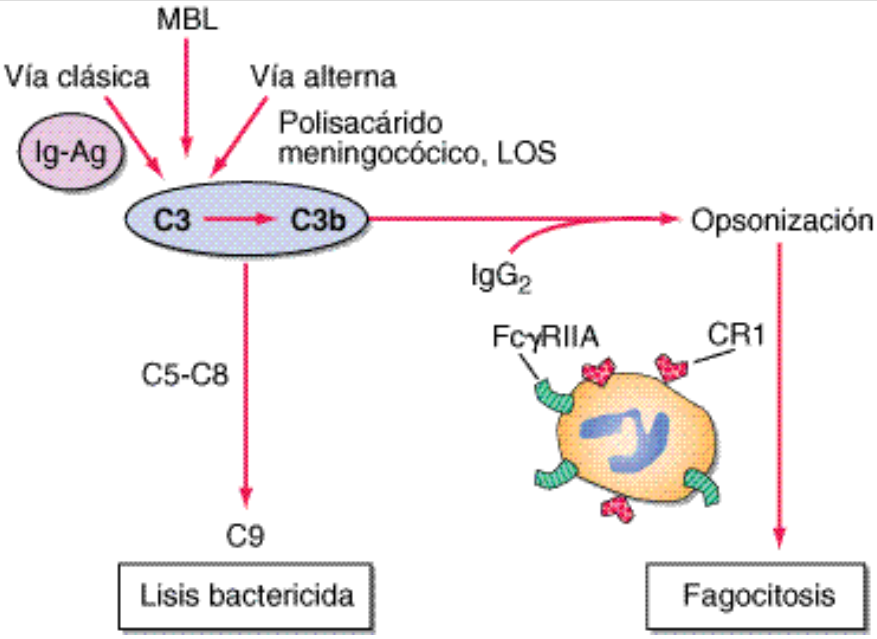
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Mecanismos de defensa del hospedador

Para impedir el crecimiento de los meningococos en la sangre se requieren anticuerpos bactericidas y opsonizantes, complemento y fagocitos (fig. 127-3). Los principales anticuerpos bactericidas son IgM e IgG, que se unen al polisacárido capsular. Por consiguiente la inmunidad frente a los meningococos es específica de serogrupo. Los anticuerpos contra otros antígenos de la superficie (subcapsulares) pueden conferir protección cruzada entre serogrupos. Al parecer, los principales objetivos de las reacciones cruzadas y de los anticuerpos bactericidas del serogrupo B son PorA, PorB Opc y LOS. En los primeros meses de vida los lactantes están protegidos contra la enfermedad meningocócica por anticuerpos IgG maternos transferidos de forma pasiva. A medida que se desvanecen los niveles de anticuerpos maternos, la tasa de ataque se eleva, alcanzando un máximo entre los tres y nueve meses de edad. La incidencia de la enfermedad declina a medida que la colonización por bacterias no patógenas con antígenos de reacción cruzada va induciendo anticuerpos protectores. Además de *N. lactamica*, que coloniza a menudo a niños pequeños, otras bacterias entéricas poseen antígenos con reactividad cruzada con los meningocócicos. Una teoría relaciona la aparición de enfermedad meningocócica con la presencia de niveles altos de anticuerpos IgA contra los meningococos, porque estos anticuerpos pueden bloquear la actividad bactericida de la inmunoglobulina M.

FIGURA 127-3.



En la protección contra las enfermedades meningocócicas intervienen las inmunoglobulinas antimeningocócicas y el complemento. La activación del complemento por la IgM o IgG antimeningocócica promueve la lisis bacteriana a través del complejo de ataque a la membrana (C5-C9), mientras que C3b (producido por la activación de la vía alternativa, la vía de lectina fijadora de manosa [MBL] o la vía clásica) y la IgG_2 antimeningocócica cooperan en la producción de una opsonofagocitosis eficaz. Se ha relacionado un defecto de unión de IgG_2 en los neutrófilos (el alelo $Fc\gamma RIIA$ R131) con enfermedad meningocócica más grave. CR1, receptor del complemento 1 (*complement receptor 1*); LOS, lipooligosacárido.

Para la actividad bactericida y para una opsonofagocitosis eficaz es necesario el complemento. Los individuos con déficit de alguno de los componentes tardíos del complemento (C5 a C9) no pueden ensamblar el complejo de ataque a la membrana (*membrane-attack complex*, MAC) necesario para destruir *Neisseria*. En los casos típicos, estas personas padecen una enfermedad meningocócica menos grave que aquéllas en las que el complemento es suficiente, lo hacen a una edad mayor y tienden a sufrir enfermedad por serogrupos infrecuentes (W-135, X, Y, Z y 29E). Aunque sólo 50% de los individuos en los que se sabe que existe déficit de las fracciones tardías del complemento sufren enfermedad meningocócica a lo largo de la vida, algunos de los afectados padecen varios episodios. El déficit de cada uno de los componentes terminales del complemento se hereda de forma autosómica recesiva. Por lo contrario el déficit de properdina está ligado al cromosoma X; algunos varones afectados padecerán enfermedad meningocócica masiva, una observación que indica que también se necesita la vía alternativa del complemento para defender al hospedador contra el meningococo. Es típico que la edad de comienzo de la enfermedad en los sujetos con déficit de properdina sea en el segundo o tercer decenio de la vida. Además, recientemente se demostró que las diferencias hereditarias en la vía de la lecitina fijadora de manosa (*mannose-binding lectin*, MBL) durante la activación del complemento altera el riesgo de adquirir meningococosis en la infancia. Los alelos que reducen la síntesis de MBL se han vinculado con un mayor riesgo en los escasos estudios publicados hasta la fecha.

La activación de la vía clásica del complemento por complejos antígeno-anticuerpo y de la vía alternativa por el LOS o el polisacárido capsular es importante para la producción y la conservación

de C3b (fig. 127-3). Sin C3b, no pueden desarrollarse con eficacia la lisis bactericida ni la fagocitosis. Cuando se genera C3b, el crecimiento del meningococo probablemente se mantiene controlado por el complejo de ataque a la membrana, que produce lisis bacteriana, y por una fagocitosis enérgica. La mayoría de los anticuerpos IgG contra el polisacárido meningocócico son del isotipo IgG_2; se ha relacionado con afección más grave por meningococos un defecto de los fagocitos (el alelo FcγRIIA R131), que trastorna la fagocitosis de partículas revestidas de IgG_2. Este alelo se acompaña también de una evolución clínica más desfavorable en pacientes con déficit de componentes tardíos del complemento; por tanto, la fagocitosis eficaz puede contribuir a la enfermedad meningocócica más leve que se suele observar en estos individuos.

En las figuras 127-1 y 127-3 se resumen los estudios existentes sobre la relación entre polimorfismo genético y enfermedad. Las personas que carecen de anticuerpos bactericidas pueden obtener protección por lo menos parcial contra una bacteriemia meningocócica, por medio de mecanismos inmunitarios innatos como la vía del MBL para activar el complemento, el factor del complemento C4b y las vías TLR4 para el reconocimiento de LOS. Otros genes afectan la supervivencia del meningococo *in vivo* [FcγIIA(CD32)], mientras que otros regulan la reacción inflamatoria del hospedador (IL-1β, IL-1Ra, TNF, enzima convertidora de angiotensina) y la respuesta de la coagulación (PAI-1) al meningococo invasor. Si bien muchas de estas relaciones aún deben ser confirmadas en otras poblaciones de pacientes, en conjunto sugieren una variedad de influencias genéticas importantes en relación con la adquisición y la gravedad de la meningococosis. Esta conclusión recibe el respaldo de la representación excesiva del grupo sanguíneo ABO entre los pacientes con meningococosis y por la variabilidad tan notable en la frecuencia de meningococosis en los diversos grupos raciales.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

Infecciones de las vías respiratorias superiores

Aunque muchos pacientes que presentan meningitis meningocócica o meningococemia refieren dolor de garganta u otros síntomas respiratorios en la semana precedente, no está claro que estos síntomas obedezcan a la infección por meningococos. Rara vez se diagnostica una faringitis meningocócica. Es más frecuente que aquellos adultos con bacteriemia por *N. meningitidis* tengan manifestaciones clínicas del aparato respiratorio (neumonía, sinusitis, traqueobronquitis, conjuntivitis) que en el caso de los más jóvenes.

Meningococemia

La mayoría de los pacientes con enfermedad meningocócica presentan meningococemia y meningitis. El espectro clínico de estos trastornos es amplio, y muchas características se superponen.

Entre 10 y 30% de los pacientes con enfermedad meningocócica padecen meningococemia sin meningitis clínicamente manifiesta. Aunque la meningococemia es en ocasiones transitoria y asintomática, en la mayoría de los individuos conlleva fiebre, escalofríos, náusea, vómito y mialgias. Es frecuente la postración. El hecho más característico es la erupción cutánea. Las máculas eritematosas se convierten pronto en petequias, y en casos graves, en púrpura (véase fig. 46-5). Si bien lo típico es encontrar las lesiones en el tronco y las extremidades inferiores, también se pueden presentar en la cara, los brazos y las mucosas. Las petequias pueden confluir en ampollas o experimentar necrosis y ulcerarse. Los pacientes con coagulopatía grave pueden sufrir isquemia de extremidades o de los dedos, a menudo con una línea neta de demarcación entre el tejido normal y el isquémico.

En muchos pacientes con meningococemia fulminante, el LCR es normal y su cultivo, negativo. De hecho, la ausencia de meningitis en un paciente con meningococemia es un dato de mal pronóstico; sugiere que las bacterias se reproducen con tal velocidad en la sangre que la siembra meníngea no ha tenido tiempo de desencadenar la inflamación del LCR. En la mayoría de estos enfermos tampoco existen datos de respuesta de la fase aguda: la tasa de eritrosedimentación es normal y la concentración sanguínea de proteína C-reactiva, baja.

El *síndrome de Waterhouse-Friderichsen* es un ejemplo espectacular de microtrombosis, hemorragia

y lesión hística inducidas por DIC. Aunque es infrecuente demostrar insuficiencia suprarrenal manifiesta en pacientes con meningococemia fulminante, pueden tener una insuficiencia suprarenal parcial y ser incapaces de establecer la respuesta hipercortisolémica normal al estrés grave o a la estimulación con corticotrofina. Casi todos los pacientes que mueren de meningococemia fulminante tienen hemorragias suprarrenales en la necropsia.

La *meningococemia crónica* (fig. 127-4) es un síndrome raro de fiebre episódica, erupción cutánea y artralgias que puede durar semanas o meses. El exantema puede ser maculopapuloso; en ocasiones es petequial. Puede desarrollarse una esplenomegalia. Si no se trata o si el paciente recibe glucocorticoides, la meningococemia crónica puede evolucionar a meningitis, a meningococemia fulminante o, en raras ocasiones, a endocarditis.

FIGURA 127-4.



Lesiones papulares eritematosas en la pierna de este paciente con meningococemia crónica. (Por cortesía de los doctores *Kenneth M. Kaye y Elaine T. Kaye*.)

Meningitis

(véase también cap. 360) Por lo común, los pacientes con meningitis meningocócica se han encontrado enfermos durante 24 h, o más, antes de pedir ayuda médica. Son síntomas frecuentes de presentación náusea y vómito, cefalalgia, rigidez de nuca, letargo y confusión. Los síntomas y signos de meningitis meningocócica no pueden diferenciarse de los que suscitan otros patógenos meníngeos. Sin embargo, muchos pacientes con meningitis meningocócica tienen además una meningococemia concomitante, y la presencia de petequias o lesiones purpúricas en la piel (fig. 46-5) pueden sugerir el diagnóstico correcto. Los datos del LCR son congruentes con los de la meningitis purulenta; hipoglucorraquia y aumento de la concentración de proteínas, y una leucocitosis neutrofílica. La tinción de Gram del LCR suele ser positiva (véase "Diagnóstico", más adelante en el presente capítulo); cuando este dato no conlleva leucocitosis en el LCR, la probabilidad de una recuperación normal suele ser escasa.

Otras manifestaciones

Cerca de 10% de los pacientes con enfermedad meningocócica tienen artritis. Cuando se desarrolla artritis en los primeros días de la enfermedad, suele reflejar una invasión directa de la articulación por el microorganismo. La artritis de inicio más tardío en la evolución se suele atribuir a depósito de inmunocomplejos. La neumonía meningocócica primaria se da fundamentalmente en adultos, a menudo en poblaciones de militares, y se debe con mayor frecuencia al serogrupo Y. Aunque en ocasiones se ve pericarditis por meningococo, la endocarditis por *N. meningitidis* es extremadamente rara en la actualidad. Una conjuntivitis meningocócica primaria puede complicarse con meningococemia; por tanto, está justificado el tratamiento por vía general cuando se diagnostica este trastorno. Se ha descrito uretritis meningocócica en sujetos que acostumbran el sexo oral.

Complicaciones

Los pacientes con meningitis meningocócica pueden presentar parálisis de pares craneales, tromboflebitis venosa cortical y edema cerebral. En los niños puede haber derrames subdurales. Entre las secuelas permanentes posibles figura el retraso mental, la sordera y la hemiparesia. La mayor morbilidad a largo plazo de la meningococemia fulminante es la pérdida de piel, extremidades o dedos a causa de necrosis o infarto.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

Son pocos los indicios clínicos que ayudan al médico a diferenciar el paciente con enfermedad meningocócica precoz de otras infecciones generales agudas. El dato más útil es el exantema petequial o la púrpura (véase fig. 46-5), pero debe diferenciarse de las lesiones petequiales de la gonococemia (véase fig. 128-1), de la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas (véase fig. 158-1), de la vasculitis por hipersensibilidad (véase fig. 46-4), del tifus endémico y de algunos virus. En una serie de casos, cerca de 50% de los adultos con bacteriemia meningocócica no presentaba meningitis ni erupción cutánea.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16458763]

El diagnóstico definitivo se establece recuperando *N. meningitidis*, sus antígenos o su DNA de líquidos corporales normalmente estériles, como la sangre, el LCR o el líquido sinovial, o a partir de lesiones cutáneas. Los meningococos crecen mejor en agar de Mueller-Hinton o agar sangre-chocolate, a 35°C y en una atmósfera entre un 5 y 10% de CO_2. Las muestras deben sembrarse en las placas sin demora. *N. meningitidis* es un diplococo oxidasa-positivo, gramnegativo que suele utilizar maltosa y glucosa.

La tinción de Gram del LCR revela microorganismos intra o extracelulares en cerca de 85% de los pacientes con meningitis meningocócica. La prueba de aglutinación de látex para polisacáridos meningocócicos es algo menos sensible. La amplificación de DNA en muestras de la capa leucocitaria o el LCR mediante reacción en cadena de polimerasa puede ser más sensible que cualquiera de estas dos pruebas; al igual que la prueba de aglutinación de látex, este procedimiento no resulta afectado por el tratamiento antibiótico previo.

Se deben cultivar muestras de la garganta o la nasofaringe en medio de Thayer-Martin, que suprime la microflora bucal competidora. Sólo se recomienda realizar cultivos de la garganta o de la nasofaringe con fines de investigación o epidemiológicos, porque un resultado positivo simplemente confirma el estado de portador y no determina la existencia de enfermedad general.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

(Cuadro 127-1) Al principio se prefiere administrar alguna cefalosporina de tercera generación, como cefotaxima (2 g por vía intravenosa cada 4 h) o ceftriaxona (2 g por vía intravenosa cada 12 h). La combinación de una de estas cefalosporinas con otros fármacos abarcará a otras bacterias (como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*) que originan los mismos síndromes (cap. 360). Una alternativa aceptable en la mayor parte de los países para la meningococosis invasora es la penicilina G (de 18 a 24 millones de U por vía intravenosa diariamente). Sin embargo, la frecuencia de meningococo con sensibilidad reducida a la penicilina se ha incrementado y también se han publicado algunos en que la resistencia es considerable. Otra opción es el meropenem (1 g por vía intravenosa cada 8 h). En el paciente alérgico a los betalactámicos se puede utilizar cloranfenicol (de 75 a 100 mg/kg/día); sin embargo, en Vietnam y Francia se encontró meningococo resistente al cloranfenicol. Las fluoroquinolonas modernas, como gatifloxacina, moxifloxacina y gemifloxacina, poseen excelente actividad *in vitro* contra *N. meningitidis*, con penetración mensurable en el sistema nervioso central, se muestran bastante promisorias en modelos animales. Los pacientes con meningitis meningocócica deben recibir un esquema de antimicrobianos con duración mínima de cinco días. El uso de glucocorticoides en los adultos con meningitis es motivo de controversia, pero muchos expertos administran dexametasona, de ser posible comenzando antes que el antimicrobiano; la pauta posológica es de 10 mg por vía intravenosa entre 15 y 20 min antes de la primera dosis de antimicrobianos y luego cada 6 h durante cuatro días.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16039333]

Cuadro 127-1. Tratamiento con antimicrobianos, quimioprofilaxis y vacunas en la meningococosis invasora

Tratamiento CON ANTIMICROBIANOS[a]
1. Ceftriaxona, 2 g IV cada 12 h (100 mg/kg/día), o cefotaxima, 2 g IV cada 4 h
2. Para *N. meningitidis* sensible a la penicilina: penicilina G, 18-24 millones de U diarias dividida en dosis cada 4 h (250 000 U/kg/día)
3. Cloranfenicol, 75-100 mg/kg/día dividido en dosis cada 6 h
4. Meropenem, 1.0 g (niños 40 mg) IV cada 8 h
5. En caso de un brote en un país en desarrollo: cloranfenicol de acción prolongada en suspensión oleosa (tifomicina), una sola dosis
Adultos: 3.0 g (6 ml)
Niños de 1-15 años: 100 mg/kg
Niños <1 año: 50 mg/kg
QUIMIOPROFILAXIS[b]
Rifampicina (vía oral)
Adultos: 600 mg cada 12 h durante 2 días
Niños ≥1 mes: 10 mg/kg cada 12 h durante 2 días
Niños <1 mes: 5 mg/kg cada 12 h durante 2 días
Ciprofloxacina (vía oral)
Adultos: 500 mg, una sola dosis
Ofloxacina (vía oral)
Adultos: 400 mg, una sola dosis
Ceftriaxona (IM)
Adultos: 250 mg, una sola dosis
Niños <15 años: 125 mg, una sola dosis
Azitromicina (vía oral)
500 mg, una sola dosis
VACUNAS[c]
Vacuna A, C, Y, W-135 (Memomune, Aventis Pasteur) o vacuna A, C
Una sola inyección subcutánea de 0.5 ml
Vacunas conjugadas meningocócicas nuevas C; A, C; y A, C, Y, W-135[d]

[a] Los pacientes con meningitis meningocócica deberán recibir antimicrobianos por lo menos durante cinco días.

[b] Se recomienda utilizarlo en los contactos cercanos de los pacientes.

[c] En la actualidad su aplicación está limitada en caso de epidemia y para personas con mayor riesgo de padecer meningococosis. La eficacia de la vacuna se reduce después de tres a cinco años y no es eficaz en los menores de dos años de edad.

[d] Al parecer estas vacunas ofrecen inmunidad a niños pequeños, una respuesta inmunitaria prolongada e inmunidad gregaria (reduce la transmisión y colonización).

En los pacientes con meningococemia fulminante a menudo se fuga líquido en forma difusa hasta el espacio extravascular, lo que conlleva choque y falla de órganos múltiples (caps. 253 y 254). En otros predomina la depresión miocárdica. En ellos se recomienda recurrir al tratamiento de apoyo, aunque nunca se ha evaluado su beneficio en estudios clínicos con asignación aleatoria y placebo. Las medidas tradicionales comprenden la administración vigorosa de líquidos (a menudo varios litros durante las primeras 24 h), uso electivo de un respirador y administración de presores. Algunos expertos recomiendan la hemodiálisis o hemofiltración en etapas tempranas. A menudo se administra plasma fresco congelado a los pacientes con hemorragia profusa o con los parámetros de coagulación muy alterados. Muchos expertos europeos han administrado antitrombina III a estos pacientes. Los enfermos con meningococemia fulminante en los que persiste el choque a pesar de la reposición enérgica de líquidos deben recibir tratamiento suplementario con glucocorticoides (1 mg/kg de hidrocortisona cada 6 h) a la espera de las pruebas de la reserva suprarrenal.

Ya se ha aprobado el uso de proteína C activada (drotrecogina alfa, Xigris) en los pacientes con sepsis y disfunción de varios órganos (calificación APACHE II, >25), aunque no ha sido comprobada formalmente en pacientes con meningococemia fulminante. A causa de la fisiopatología, los pacientes con meningococemia forman un grupo que puede beneficiarse de la administración de proteína C activada. La dosis que se recomienda es de 24 μg/kg/h, en forma de solución continua, durante 96 h. La drotrecogina alfa está contraindicada cuando las plaquetas en sangre periférica son <50 000/μl y cuando existe hemorragia activa o riesgo hemorrágico. Al administrar este fármaco es necesario vigilar los parámetros de la coagulación; se debe suspender entre 4 y 6 h después de realizar cualquier procedimiento cruento. No se debe usar en pacientes con meningitis mientras se esperan los resultados de las pruebas que demuestren que no provocará una hemorragia intracraneal cuando las meninges se encuentran inflamadas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Pronóstico

Cuando se evalúa por primera vez a los pacientes, las características clínicas que más se asocian con un desenlace fatal son el choque, un exantema purpúrico o con equimosis, un recuento leucocitario bajo o normal, una edad ≥60 años y el coma. La ausencia de meningitis, la presencia de trombocitopenia, bajas concentraciones sanguíneas de antitrombina o de las proteínas S y C, niveles sanguíneos altos de PAI-1, y una baja tasa de eritrosedimentación (o proteína C reactiva) también se han relacionado con aumento de la mortalidad por enfermedad meningocócica. Por lo contrario, haber recibido antibióticos antes del ingreso hospitalario se ha relacionado con una menor mortalidad en algunos estudios.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Prevención

Vacunas meningocócicas de polisacárido

Una sola inyección de vacuna de polisacárido meningocócico tetravalente (serogrupos A, C, W-135 y Y) inmuniza casi 80 a 95% de los adultos inmunocompetentes (cuadro 127-1). Los niños de tres o más años de edad pueden ser vacunados para evitar la enfermedad por el serogrupo A, pero son necesarias múltiples dosis; la vacuna resulta por lo demás ineficaz en niños menores de dos años. La duración de la inmunidad inducida por la vacuna en los adultos probablemente es inferior a cinco años. En la actualidad no se cuenta con vacuna contra el serogrupo B; su polisacárido es un homopolímero de ácido siálico que resulta poco inmunógeno para el ser humano. Además de los individuos con déficit de las fracciones tardías del complemento o de la properdina, las personas con anemia drepanocítica, asplenia o esplenectomizadas deben recibir la vacuna tetravalente. También se recomienda la vacunación a reclutas, peregrinos a La Meca y a personas que viajan al África subsahariana durante los meses secos (de junio a diciembre) o a otras zonas con epidemia de enfermedad meningocócica. El Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomienda vacunar a los jóvenes universitarios que viven en dormitorios. En general, la vacuna sólo se administra a personas mayores de dos años de edad.

Hoy en día se están elaborando nuevas vacunas conjugadas de oligosacáridos y polisacáridos de la cápsula meningocócica (C; A y C; A, C, Y y W-135); algunas de ellas están en estudio clínico y otras ya se utilizan en Europa y Canadá. Estas vacunas están basadas en la metodología utilizada para las vacunas conjugadas contra *H. influenzae* tipo B. El enlace covalente del polisacárido a una proteína acarreadora convierte al polisacárido en un antígeno dependiente del timo que mejora los anticuerpos anticapsulares IgG y la memoria de las células B. La concentración de anticuerpo en las secreciones de las mucosas es superior después de administrar una vacuna conjugada que con una preparación no conjugada, así que uno de los principales beneficios de estas vacunas parece ser la inmunidad gregaria. Otro efecto importante de las vacunas conjugadas es la respuesta de la memoria al poliscárido meningocócico. En Estados Unidos todavía no se autoriza el uso de vacunas conjugadas meningocócicas. Sin embargo, en el Reino Unido las vacunas conjugadas del serogrupo C, introducidas en el año 2000, han reducido en grado considerable la frecuencia de la meningococosis por serogrupo C en la población vacunada. Si se comprueba que las vacunas meningocócicas conjugadas proporcionan anticuerpos duraderos o respuestas prolongadas de

memoria (en particular en lactantes y niños pequeños) probablemente se integrarán al esquema de vacunación infantil. Las vacunas contra la meningococosis del serogrupo B todavía no se perfeccionan; ninguna de estas vacunas analizadas en estudios clínicos ha resultado muy eficaz, pero ayudan a contener las epidemias por el serogrupo B. Tanto la identificación de un nuevo antígeno protector contra el meningococo como la creación de mejores vacunas contra meningococo se están investigando activamente, y se han encontrado promisorias para prevenir la enfermedad causada por *N. meningitidis.*

Es importante realizar pruebas para detectar alguna deficiencia en los componentes del complemento en los pacientes con antecedentes heredofamiliares de meningococosis o gonococosis diseminada; en sujetos con recurrencias; en los individuos que padecen la primera infección a los 15 años de edad o más; en los pacientes con infección por serogrupos distintos que no sean A, B o C y en los familiares de los pacientes con una deficiencia del complemento.

Quimioprofilaxis con antimicrobianos

La frecuencia de meningococosis en los familiares y otros contactos cercanos de los pacientes es 400 veces mayor que en la población general. Por tanto, los contactos cercanos de los pacientes deben recibir quimioprofilaxis a base de rifampicina, ciprofloxacina, ofloxacina o azitromicina (cuadro 127-1). También resulta eficaz una sola inyección intramuscular de ceftriaxona. Los contactos próximos comprenden quienes habitan en el mismo hogar, contactos de guardería, y cualquier persona expuesta de forma directa a las secreciones bucales de un paciente. Los contactos casuales no tienen más riesgo. La quimioprofilaxis debe administrarse lo antes posible una vez identificado el caso.

Precauciones de aislamiento

Los CDC recomiendan aislamiento respiratorio durante las primeras 24 h en pacientes hospitalizados con enfermedad meningocócica.

Control de brotes epidémicos

Un brote epidémico de enfermedad meningocócica en una organización o una comunidad se define como la aparición de tres o más casos en tres meses o menos en personas con una afiliación común o que viven en la misma zona pero que no tienen contacto estrecho entre sí; además, la tasa de ataque primaria de la enfermedad debe superar los 10 casos por 100 000 personas, y en los casos de las cepas de *N. meningitidis* deben ser del mismo tipo molecular. Se debe considerar la vacunación masiva cuando se producen estos brotes, y se pueden emplear la quimioprofilaxis masiva para controlar los brotes en colegios u otras instituciones. Cuando se contempla la realización de campañas de este tipo, se aconseja consultar a las autoridades sanitarias locales.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Brandtzaeg P et al: Net inflammatory capacity of human septic shock plasma evaluated by a monocyte-based target cell assay: Identification of interleukin-10 as a major functional deactivator of human monocytes. J Exp Med 184:51, 1996 [PMID: 8691149]

Caugant DA et al: Intercontinental spread of a genetically distinctive complex of clones of *Neisseria meningitidis* causing epidemic disease. Proc Natl Acad Sci USA 83:4927, 1986 [PMID: 3088568]

Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and control of meningococcal disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 49(RR-7):1, 2000

Fijen CA et al: Assessment of complement deficiency in patients with meningococcal disease in the Netherlands. Clin Infect Dis 28:98, 1999 [PMID: 10028078]

Goldschneider I et al: Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. J Exp Med 129:1307, 1969 [PMID: 4977280]

Greenwood BM et al: Meningococcal disease and season in sub-Saharan Africa. Lancet 1:1339, 1984 [PMID: 6145036]

Hibberd ML et al: Association of variants of the gene for mannose-binding lectin with susceptibility to meningococcal disease. Lancet 353:1049, 1999 [PMID: 10199352]

Johansson L et al: CD46 in meningococcal disease. Science 301:373, 2003 [PMID: 12869763]

Kirsch EA et al: Pathophysiology, treatment and outcome of meningococcemia: A review and recent experience. Pediatr Infect Dis J 15:967, 1996 [PMID: 8933544]

Kvalsvig AJ, Unsworth DJ: The immunopathogenesis of meningococcal disease. J Clin Pathol 56:417, 2003 [PMID: 12783966]

MacDonald NE et al: Induction of immunologic memory by conjugated vs plain meningococcal C polysaccharide vaccine in toddlers—a randomized controlled trial. JAMA 280:1685, 1998 [PMID: 9832000]

Platonov AE et al: Meningococcal disease and polymorphism of FcγRIIA (CD32) in late complement component–deficient individuals. Clin Exp Immunol 111:97, 1998 [PMID: 9472667]

Rosenstein N et al: Efficacy of meningococcal vaccine and barriers to vaccination. JAMA 279:435, 1998 [PMID: 9466635]

Rosenstein NE et al: Meningococcal disease. N Engl J Med 344:1378, 2001 [PMID: 11333996]

Smirnova I et al: Assay of locus-specific genetic load implicates rare Toll-like receptor 4 mutations in meningococcal susceptibility. Proc Natl Acad Sci USA 100:6075, 2003 [PMID: 12730365]

Westendorp RGJ et al: Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease. Lancet 349:170, 1997 [PMID: 9111542]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Definición

La gonorrea es una infección de transmisión sexual del epitelio que se suele manifestar como cervicitis, uretritis, proctitis y conjuntivitis. Si no se tratan, las infecciones de estas zonas pueden ocasionar complicaciones locales como endometritis, salpingitis, absceso tuboovárico, bartholinitis, peritonitis y perihepatitis en la mujer; peri-uretritis y epididimitis en el varón; y conjuntivitis gonocócica en el recién nacido. La gonococemia diseminada es un fenómeno infrecuente, cuyas manifestaciones comprenden lesiones cutáneas, tenosinovitis, artritis y, en casos raros, endocarditis o meningitis.

Neisseria gonorrhoeae es un microorganismo gramnegativo, inmóvil, no esporulado, que crece en parejas (diplococos). Cada bacteria tiene forma de grano de café, con los lados cóncavos adyacentes visibles en la tinción de Gram. Los gonococos, como todas las restantes especies de *Neisseria,* son oxidasa-positivos. Se diferencian de otras *Neisseria* por su capacidad de crecer en medios selectivos y de utilizar glucosa pero no maltosa, sacarosa o lactosa.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Epidemiología

La incidencia de la gonorrea ha disminuido en grado relevante en Estados Unidos, pero en 2002 seguía habiendo alrededor de 362 000 nuevos casos declarados. La gonorrea continúa siendo un problema importante de salud pública a escala mundial, es una causa importante de morbilidad en los países en vías de desarrollo y puede desempeñar un papel facilitador de la transmisión del virus de inmunodeficiencia adquirida.

La gonorrea afecta de forma predominante a los miembros jóvenes de las poblaciones urbanas, de raza diferente de la blanca, solteros y con menor nivel educativo. Probablemente el número de casos declarados representa 50% de la cifra real: la discrepancia es consecuencia de muchos casos no declarados, de la automedicación por parte del paciente y de los tratamientos inespecíficos sin confirmar el diagnóstico por cultivo. El número de casos declarados de gonorrea en Estados Unidos aumentó de unos 250 000 a principios del decenio de 1960 hasta 1.01 millones en 1978. El máximo de incidencia de gonorrea registrado en los tiempos modernos se observó en 1975, con 468 casos por 100 000 habitantes en Estados Unidos. Este máximo fue atribuible a la interacción de unas cuantas variables, como la mejora de la precisión diagnóstica y los cambios de hábitos en el empleo de anticonceptivos y de la conducta sexual. La incidencia de la enfermedad ha disminuido de forma gradual y en la actualidad se calcula que es de unos 120 casos por 100 000, cifra que sigue siendo la más alta de los países industrializados. La continuación del declive de la incidencia global de la gonorrea en Estados Unidos puede ser reflejo de una mayor utilización del preservativo a causa del esfuerzo de salud pública realizado para disminuir la transmisión del VIH. En la actualidad, la tasa de ataque más alta en Estados Unidos se da en el grupo de 20 a 24 años, en el que se produce 75% de todos los casos. Cuando se ajusta en función de la experiencia sexual, el mayor riesgo lo corren las mujeres activas sexualmente de 15 a 19 años. En términos de etnia, las tasas son máximas en afroamericanos y mínimas en personas de ascendencia asiática o de las islas del Pacífico.

La máxima incidencia de gonorrea se da en países en vías de desarrollo. Es difícil calcular en ellos la incidencia de cualquiera de las enfermedades de transmisión sexual (*sexually transmitted diseases,* STD) por la vigilancia limitada y los criterios diagnósticos variables. Por ejemplo, en Kenia se estimó que en 1987 10% de todos los nacidos vivos sufría alguna consecuencia negativa de las STD, y se publicó que la conjuntivitis gonocócica del recién nacido afectaba a 4% de todos los nacidos vivos. La mediana de prevalencia de la gonorrea en poblaciones no seleccionadas de mujeres gestantes se

ha calculado en un 10% en África, 5% en Latinoamérica y 4% en Asia. Los estudios realizados en África han demostrado que las STD no ulcerativas como la gonorrea son un factor de riesgo independiente de transmisión del VIH (cap. 173).

La gonorrea se transmite con más eficacia de los varones a las mujeres que a la inversa. La tasa de transmisión a la mujer tras un único contacto sexual sin protección con un varón infectado es del orden de 40 a 60%. La gonorrea bucofaríngea se da en cerca de 20% de las mujeres que ejercen la felación con parejas infectadas. La transmisión en cualquiera de las dos direcciones con la estimulación vulvobucal (cunnilingus) es rara.

Existe en cualquier población una pequeña minoría de individuos que tienen una alta tasa de adquisición de nuevas parejas. Estos "miembros de grupo nuclear" o "transmisores de alta frecuencia" son vitales para mantener la transmisión de las STD en la población. Otro instrumento de mantenimiento de la gonorrea en la población es el gran número de individuos infectados asintomáticos o con síntomas leves a los que no conceden importancia. Estas personas, a diferencia de las sintomáticas, no interrumpen la actividad sexual, por lo cual continúan la transmisión. Esta situación subraya la importancia de rastrear los contactos y del tratamiento empírico de las parejas sexuales de los casos iniciales.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patogenia, inmunología y resistencia antimicrobiana

Proteínas de la membrana externa

Pili (fimbrias)

Los aislamientos clínicos recientes de *N. gonorrhoeae* forman al principio colonias con fimbrias distinguibles en el agar translúcido. La expresión de pili se desactiva pronto en el subcultivo no seleccionado a causa de reordenamientos de los genes de los pili. Esta variación es el sustrato de la modificación de fase de los gonococos. Las cepas con fimbrias se adhieren mejor a las células derivadas de las superficies mucosas humanas y son más virulentas en modelos de cultivo de órganos y en experimentos de inoculación en seres humanos que las variantes que carecen de ellas. En un modelo de explante de trompa de Falopio, los pili median el anclaje de los gonococos a las células no ciliadas del epitelio cilíndrico. Este suceso inicia la fagocitosis de los gonococos y el transporte a través de estas células a los espacios intercelulares próximos a la membrana basal o directamente a los tejidos subepiteliales. El daño de las células del epitelio cilíndrico vecinas, mediado por la liberación de citocinas, provoca la descamación de células ciliadas y disminuye la integridad de la trompa de Falopio. Los gonococos carentes de fimbrias provocan esta lesión epitelial a un ritmo mucho más lento. En las células del epitelio urogenital de varones y mujeres existe CD46 (proteína cofactora de membrana), y se ha determinado que es el receptor de PilC; esta subunidad está ubicada en la punta de la molécula del pilus y es crucial como mediadora de la adherencia. Las fimbrias son también fundamentales para la competencia genética y la transformación de *N. gonorrhoeae,* que permite la transferencia horizontal *in vivo* de material genético entre diferentes estirpes de gonococos.

Proteína relacionada con opacidad

Otra proteína importante de la superficie gonocócica en la adherencia a las células epiteliales es la proteína relacionada con opacidad (Opa, denominada anteriormente proteína II). La Opa contribuye a la adherencia intergonocócica, responsable del carácter opaco de las colonias de gonococos en el agar translúcido y de la adherencia del microorganismo a diversas células eucariotas, entre ellas los polimorfonucleares (PMN). Ciertas variantes de Opa promueven la invasión de células epiteliales, y este efecto se ha relacionado con la capacidad de Opa de unirse a vitronectina, glucosaminoglucanos y a varios miembros de la familia de receptores de la molécula de adhesión celular relacionada con antígeno carcinoembrionario ([*carcinoembryonic antigen-related cell*

adhesion molecule, CEACAM], antes llamada CD66). Cada cepa de *N. gonorrhoeae* posee hasta 11 genes *opa* diferentes, pero por lo común sólo se expresan en un determinado momento tres genes como máximo. Los aislamientos de lugares normalmente estériles como la trompa de Falopio o el líquido sinovial no suelen expresar Opa, mientras que los aislamientos procedentes de mucosas suelen formar colonias opacas. Las prostitutas con anticuerpos anti-Opa pueden tener menor riesgo de padecer enfermedad inflamatoria pélvica (*pelvic inflammatory disease*, PID) que las mujeres que carecen de estos anticuerpos. Las proteínas Opa de *N. gonorrhoeae* que enlazan CEACAM 1, la cual se expresa en los linfocitos T primarios CD4+, suprimen la activación y proliferación de estos linfocitos. Este fenómeno explica la reducción transitoria del linfocito T CD4+ con las infecciones gonocócicas.

Porina

La porina (anteriormente denominada proteína I) es la proteína más abundante de la superficie gonocócica, y supone más de 50% del total de proteína de la membrana externa del patógeno. Las moléculas de porina existen en forma de trímeros que proporcionan canales acuosos aniónicos a través de la membrana externa, por lo demás hidrófoba. La porina muestra una variación antigénica estable entre cepas y forma la base de la serotipificación gonocócica. Se han identificado dos serotipos principales: las cepas Por1A se asocian con frecuencia a infección gonocócica diseminada (*disseminated gonococcal infection*, DGI), mientras que las cepas Por1B suelen provocar sólo infecciones genitales circunscritas. Las cepas de la DGI son, en general, resistentes a la acción bactericida del suero humano normal, no desencadenan una reacción inflamatoria local importante y, por tanto, pueden no provocar síntomas genitales. Estas características pueden estar relacionadas con la capacidad de las cepas Por1A de unirse a moléculas reguladoras del complemento en el sentido de la regulación a la baja cuya consecuencia es mitigar la reacción inflamatoria. La porina puede trasladarse a la membrana citoplásmica de las células del hospedador, un proceso que podría iniciar la endocitosis y la invasión gonocócica. Además, la porina es un objetivo inmunitario de anticuerpos bactericidas y opsonofagocíticos que pueden surgir por reacción a la estimulación inmunitaria por la infección o por inmunización con vacunas experimentales que contienen porina.

Otras proteínas de la membrana externa

Otra proteína de la membrana externa que vale la pena mencionar es la H.8, lipoproteína que abunda en la superficie de todas las cepas de gonococo y que constituye un objetivo excelente para las pruebas de diagnóstico basadas en anticuerpos. Las proteínas enlazadoras de transferrina (Tbp1 y Tbp2) y la proteína enlazadora de lactoferrina son necesarias para obtener el hierro de la transferrina y la lactoferrina *in vivo*. Se ha demostrado que la transferrina y el hierro aumentan la adherencia de *N. gonorrhoeae* privado de hierro a las célula endometriales del ser humano. Los estudios realizados en voluntarios han demostrado que el gonococo con deficiencia de proteínas enlazadoras de transferrina y lactoferrina no puede infectar al ser humano. *N. gonorrhoeae* produce la proteasa IgA1 y quizá lo protege de la acción de la IgA mucosa.

Lipooligosacárido

El lipooligosacárido (LOS) gonocócico consta de lípido A y de un núcleo de oligosacárido que carece de la cadena lateral antigénica de repeticiones de O-carbohidrato que se ve en otras bacterias gramnegativas (cap. 105). El LOS gonocócico posee una actividad notable de endotoxina y contribuye a los efectos citotóxicos locales del modelo de trompa de Falopio. Los azúcares del núcleo del LOS experimentan una gran variación antigénica en diferentes condiciones de crecimiento; esta variación es un reflejo de la regulación genética y de la expresión de genes de glucotransferasa que dirigen la estructura hidrocarbonada de LOS. Estas variantes fenotípicas pueden afectar a las interacciones de *N. gonorrhoeae* con elementos del sistema inmunitario humoral (anticuerpos y complemento) y también puede influir en la unión directa de los microorganismos a fagocitos profesionales y no profesionales (células epiteliales). Por ejemplo, los gonococos sializados en sus lugares LOS se unen al factor H del complemento y regulan a la baja la vía alternativa del complemento. La sialización del LOS puede encubrir también los epitopos ligadores de anticuerpos de la superficie de LOS y porina y disminuir la opsonofagocitosis e inhibir la explosión oxidativa en los polimorfonucleares. Aunque la sialización del LOS confiere a las bacterias la capacidad de atenuar la reacción inflamatoria y escapar del sistema inmunitario innato, los experimentos con varones voluntarios sugieren que los gonococos sializados pueden ser menos capaces de establecer la infección que sus homólogos no sializados. Esta diferencia se podría explicar por la observación de que el residuo terminal de lactosamina del LOS carente de ácido siálico se une a un receptor de asialoglucoproteína de las células epiteliales que de otro modo facilitaría la unión y la posterior invasión gonocócica de estas células.

Factores del hospedador

Además de las estructuras gonocócicas que interaccionan con las células epiteliales, los factores del hospedador parecen ser importantes en mediar la entrada de los gonococos en las células no fagocíticas. La activación de la fosfolipasa C específica de fosfatidilcolina y de una esfingomielinasa ácida por *N. gonorrhoeae*, cuyo resultado es la liberación de diacilglicerol y ceramida, es un requisito esencial para la entrada de *N. gonorrhoeae* en las células epiteliales. La acumulación de ceramida en el interior de las células origina la apoptosis, que puede quebrar la integridad epitelial y facilitar la entrada de gonococos en el tejido subepitelial. La liberación de factores quimiotácticos por efecto de la activación del complemento contribuye a la inflamación, al igual que el efecto tóxico de LOS, que provoca la liberación de citocinas inflamatorias.

La mejor forma de ilustrar la importancia de la inmunidad humoral en la defensa del hospedador contra las infecciones por *Neisseria* es la predisposición de las personas con déficit de componentes terminales del complemento (C5 a C9) a sufrir infecciones gonocócicas bacteriémicas recurrentes y meningitis y meningococemia recurrente. La porina gonocócica induce respuestas proliferativas de células T en personas con afección gonocócica urogenital. En sujetos con enfermedad gonocócica de las mucosas se observa un aumento importante de los linfocitos T CD4+ productores de interleucina

(IL)-4 y de linfocitos CD8+. Una parte de estos linfocitos que muestran una respuesta T_H2 específica de porina podría dirigirse a las superficies mucosas y desempeñar un papel en la protección inmunitaria contra la enfermedad. Existen pocos datos que indiquen de forma clara que una infección gonocócica previa genere inmunidad protectora, aunque los anticuerpos bactericidas y opsonofagocíticos contra porina y LOS podrían brindar una protección parcial. Por otra parte, las mujeres infectadas y que adquieren altos niveles de anticuerpos contra otra proteína de la membrana externa, Rmp (proteína modificable por reducción [*reduction modifiable protein*], denominada anteriormente proteína III), son especialmente propensas a la reinfección gonocócica, porque los anticuerpos Rmp bloquean el efecto de los anticuerpos bactericidas contra porina y LOS, a causa de la proximidad entre estas estructuras en la membrana externa del gonococo. Se conoce poco la manera en que los anticuerpos bloqueadores pueden desviar la unión del complemento a la superficie gonocócica o de lo contrario acelerar la inactivación del complemento. En varones voluntarios sin antecedentes de gonorrea, el efecto neto de estos sucesos puede influir en la evolución de la infección experimental por *N. gonorrhoeae.* Como Rmp posee una estrecha homología con la OmpA de las enterobacterias y las proteínas de clase 4 meningocócicas, es posible que estos anticuerpos bloqueadores sean una consecuencia de la exposición previa a proteínas de estas especies con reactividad cruzada, y también pueden desempeñar un papel en la primera infección por *N. gonorrhoeae.*

Resistencia del gonococo a los antimicrobianos

No es de extrañar que *N. gonorrhoeae*, con su notable capacidad de alterar su estructura antigénica y adaptarse a los cambios en el microambiente, haya adquirido resistencia a varios antimicrobianos. Los primeros fármacos eficaces contra la gonorrea fueron las sulfonamidas, que se introdujeron en el decenio de 1930. En 10 años surgió resistencia a este antimicrobiano, con lo que el tratamiento fracasó en 33% de los pacientes. Más tarde se utilizó penicilina como fármaco preferente en el tratamiento de la gonorrea. Hacia 1965, 42% de las cepas clínicas de gonococo ya habían desarrollado cierta resistencia a la penicilina G. Para evitar fracasos terapéuticos, los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomendaron duplicar la dosis de penicilina para el tratamiento de la gonorrea. Más tarde surgió resistencia a causa de la producción de penicilinasa.

El gonococo adquirió resistencia contra los antimicrobianos ya sea por mutaciones cromosómicas o al adquirir factores R (plásmidos). Se han descrito dos tipos de mutaciones cromosómicas. En el primero, que es específico de cada fármaco, aparece una mutación de un solo paso que origina una gran resistencia. La segunda variedad comprende mutaciones en varios loci cromosómicos que se combinan para definir tanto el grado como el patrón de resistencia. La primera vez que se observaron cepas con mutaciones en genes cromosómicos fue a fines del decenio de 1950. Hacia 1997 se habían formado cepas con resistencia cromosómica (CMRNG) a la penicilina, tetraciclina o ambas en casi 20% de las cepas clínicas investigadas en Estados Unidos.

A fines del decenio de 1970 se observaron simultáneamente en Estados Unidos, Inglaterra, África occidental y las Filipinas cepas de *N. gonorrhoeae* productoras de betalactamasa (penicilinasa)

(PPNG) portadoras de plásmidos con determinante Pc^r. Desde entonces, estas cepas de PPNG se han diseminado en todo el mundo y a principios de 1980 constituían más de 50% de las cepas clínicas de gonococo en algunas regiones de los países subdesarrollados. La prevalencia promedio de PPNG en Estados Unidos descendió 66% al interrumpir el uso de la penicilina y en la actualidad es de 4% pero existen índices más altos en algunas regiones. Las cepas de *N. gonorrhoeae* con resistencia a las tetraciclinas transmitida por plásmidos (TRNG) puede movilizar algunos plásmidos de betalactamasas y PPNG y TRNG aparecen simultáneamente, algunas veces con CMRNG. Por tanto, la penicilina, ampicilina y tetraciclina ya no son confiables como tratamiento de la gonorrea y tampoco se deben utilizar. Hoy en día las cefalosporinas de tercera generación son muy eficaces en una sola dosis para la gonorrrea. Aunque las concentraciones inhibitorias mínimas (*minimal inhibitory concentrations,* MIC) de ceftriaxona para algunas cepas alcanzan en ocasiones hasta 0.015 a 0.125 mg/L (mayores que las MIC de 0.0001 a 0.008 mg/L para las cepas muy sensibles), esta concentración se excede considerablemente en la sangre, la uretra y el cuello uterino al recomendar un régimen ordinario de ceftriaxona y cefixima (véase más adelante en el presente capítulo). Estas pautas casi siempre logran la curación.

También se recomienda utilizar pautas posológicas a base de quinolonas en la gonorrea; las fluoroquinolonas tienen la ventaja de su actividad contra clamidia cuando se administran durante siete días. La concentración sérica después de una dosis terapéutica de quinolonas excede casi 100 veces el MIC para *N. gonorrhoeae*. Sin embargo, *N. gonorrhoeae* resistente a las quinolonas (*quinolone-resistant* N. gonorrhoeae*,* QRNG) apareció poco después de empezar a utilizar estos medicamentos como tratamiento de la gonorrea, en particular en el sureste de Asia. En Estados Unidos se han publicado algunos casos de cepas QRNG, principalmente en los estados del Occidente. Se dice que ciertas alteraciones en la girasa del DNA y topoisomerasa IV constituyen los mecanismos para la resistencia a las fluoroquinolonas.

De igual forma se ha encontrado resistencia a la espectinomicina, que se utiliza como medicamento opcional, pero no suele acompañarse de resistencia a otros antimicrobianos. Por tanto, la espectinomicina puede reservarse contra las cepas con resistencia múltiple. Sin embargo, se han publicado algunos brotes causados por cepas resistentes a la espectinomicina en Corea e Inglaterra, donde este medicamento se utilizó como tratamiento primario de la gonorrea.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

Infección gonocócica en los varones

La uretritis es la manifestación clínica más frecuente de la gonorrea en los varones. El período de incubación habitual después de la exposición es de dos a siete días, aunque el intervalo puede ser mayor y algunos varones permanecen asintomáticos. Las cepas del serotipo Por1A, que tienen la necesidad nutricional de arginina, hipoxantina y uracilo (es decir, el auxotipo AHU), tienden a provocar una proporción mayor de casos de uretritis leve y asintomática que las cepas Por1B. Los síntomas principales son la secreción uretral y la disuria, en general sin polaquiuria ni tenesmo vesical. Al principio, la secreción es escasa y mucoide, pero en uno o dos días se vuelve profusa y purulenta. Las manifestaciones clínicas de la uretritis gonocócica suelen ser más intensas y evidentes que las de la uretritis no gonocócica, que comprende la debida a *Chlamydia trachomatis* (cap. 160); sin embargo, son frecuentes las excepciones, y a menudo resulta imposible distinguirlas basándose en el cuadro clínico. Hoy en día, la mayor parte de los casos de uretritis que ocurren en Estados Unidos no son producidos por *N. gonorrhoeae* ni por *C. trachomatis*. Aunque la causa pueden ser muchos otros microorganismos, por lo general no es posible identificar ninguno específico. La mayoría de los varones sintomáticos solicitan tratamiento y dejan de ser infecciosos. Los restantes varones, que en gran medida están asintomáticos, aumentan en número a lo largo del tiempo y en cualquier momento constituyen cerca de dos terceras partes de los varones infectados. Este colectivo, junto con los varones que están incubando el patógeno (que liberan el microorganismo pero están asintomáticos), sirven como fuente de propagación de la infección. Antes de la era antibiótica, los síntomas de la uretritis persistían durante unas ocho semanas. En la actualidad la epididimitis es una complicación infrecuente, y la prostatitis gonocócica es rara, si es que ocurre alguna vez. Otras complicaciones locales de la uretritis gonocócica fuera de lo común son el edema peniano por linfangitis o tromboflebitis dorsal, la infiltración submucosa inflamatoria "blanda" de la pared uretral, el absceso o las fístulas periuretrales, la inflamación o el absceso de la glándula de Cowper y la vesiculitis seminal. En varones incircuncisos puede desarrollarse una balanitis. Después del declive de las infecciones gonocócicas en los varones homosexuales al comienzo de la era del SIDA, se observó un inquietante aumento de la gonorrea en varones homosexuales jóvenes en el decenio de 1990, probablemente en relación con un menor uso del preservativo. Más adelante se estudian las características clínicas de la gonorrea anorrectal y faríngea.

Infecciones gonocócicas en las mujeres

Cervicitis gonocócica

La cervicitis mucopurulenta es el diagnóstico de STD más frecuente en las mujeres norteamericanas y puede deberse a *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* y otros microorganismos. La cervicitis puede coexistir con vaginitis por *Candida* o tricomonas. *N. gonorrhoeae* infecta fundamentalmente el orificio cervical pero también puede infectar zonas más periféricas del cuello uterino, donde el epitelio cilíndrico confluye con el escamoso estratificado. Salvo en casos raros, la vagina, revestida de un epitelio escamoso estratificado, no se infecta. En ocasiones sí lo hacen las glándulas de Bartholin.

Las mujeres infectadas por *N. gonorrhoeae* suelen presentar síntomas. No obstante, las mujeres que permanecen asintomáticas o que sólo tienen síntomas leves pueden tardar en pedir atención médica. Estos síntomas comprenden secreción escasa de la vagina que proviene del cuello uterino inflamado (no por vaginitis o vaginosis) y disuria (a menudo sin urgencia ni frecuencia) acompañadas de uretritis gonocócica. Aunque el período de incubación de la gonorrea sigue estando menos definido en las mujeres que en los varones, se suelen desarrollar síntomas en el transcurso de los 10 días siguientes a la infección, y son más agudos e intensos que en el caso de la cervicitis por clamidia.

La exploración física puede desvelar una secreción mucopurulenta (mucopus) que sale del orificio cervical. El explorador puede buscar la secreción mucopurulenta retirando con una torunda una muestra de moco endocervical y observando su color sobre el fondo blanco de la torunda; un moco amarillo o verde sugiere que se trata de mucopus. Sin embargo, sólo 35% de las mujeres con cervicitis gonocócica tiene secreción mucopurulenta definida según estos criterios. Como la tinción de Gram no es sensible para el diagnóstico de gonorrea en las mujeres, las muestras deben ser enviadas para cultivo o un análisis sin cultivo (véase más adelante en el presente capítulo). La ectopia cervical edematosa y friable y la hemorragia del endocervix inducida al pasar suavemente la torunda son más frecuentes en la infección por clamidia.

Se puede recuperar *N. gonorrhoeae* de la uretra o del recto de las mujeres con cervicitis, pero rara vez son los únicos lugares infectados. La uretritis puede producir en la mujer síntomas de disuria interna, que a menudo se atribuyen a "cistitis". La presencia de piuria en ausencia de bacteriuria en una tinción de Gram de orina no centrifugada, acompañada de urocultivos en los que no se produce crecimiento de $>10^5$ colonias de bacterias, como suele suceder en las infecciones urinarias, indica la posibilidad de uretritis por *C. trachomatis*. En este contexto también puede haber infección uretral por *N. gonorrhoeae*, pero en este caso los cultivos uretrales suelen ser positivos. La compresión de la uretra a través de la pared vaginal anterior contra la sínfisis del pubis puede exprimir el exudado uretral.

Complicaciones de la cervicitis gonocócica

La infección gonocócica se puede extender a una profundidad suficiente como para producir dispareunia y dolor abdominal inferior o dolor de espalda. En estos casos, es obligado considerar el diagnóstico de PID y administrar tratamiento contra esa enfermedad (cap. 115). Casi 20% de los casos de cervicitis gonocócica va seguido de infección ascendente del aparato genital, y puede tener como consecuencia una endometritis aguda acompañada de hemorragia menstrual anormal, dolor abdominal hipogástrico en la línea media con sensibilidad con la palpación, y dispareunia. La propagación a las trompas de Falopio puede provocar salpingitis aguda, cuyos síntomas pueden ir acompañados de signos de dolor con la movilización del cuello uterino y la presencia de un abultamiento en la exploración ginecológica. Las pacientes pueden tener fiebre, con leucocitosis con aumento de la tasa de eritrosedimentación o de la proteína C reactiva. La coinfección por *C. trachomatis* puede aumentar el riesgo de PID, que puede ser el correlato clínico de la endometritis y la salpingitis. La cicatrización de las trompas que provoca esterilidad es la secuela más devastadora de la salpingitis; también es importante el aumento de riesgo de embarazo extrauterino. La antibioticoterapia precoz y apropiada de la salpingitis gonocócica (antes de que se desarrolle una tumoración anexial) puede evitar la esterilidad tubárica en casi todos los casos. Se produce lesión bilateral de las trompas aproximadamente en 20% de las mujeres con tumoración anexial. Más de 50% de las mujeres con esterilidad tubárica no refiere antecedentes de PID. Estas mujeres con "salpingitis asintomática" pueden referir dolor abdominal o molestias en la pelvis (como dismenorrea o dispareunia) que atribuyen a otros diagnósticos (como la endometriosis). La propagación de la infección a la pelvis es capaz de provocar una pelviperitonitis que se caracteriza por náusea y vómito. La extensión de los gonococos o, con mayor frecuencia, de las clamidias, hasta el abdomen superior, a través de la cavidad peritoneal, puede ocasionar una perihepatitis (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis; cap. 115).

Vaginitis gonocócica

La mucosa vaginal de las mujeres sanas está revestida de un epitelio escamoso estratificado que no se suele infectar por *N. gonorrhoeae*. Sin embargo, puede darse una vaginitis gonocócica en mujeres anestrogénicas (p. ej., niñas prepúberes y mujeres posmenopáusicas), en las cuales las capas de epitelio escamoso estratificado vaginal se adelgazan hasta el nivel basal, vulnerable a la infección por *N. gonorrhoeae.* Esta intensa inflamación de la vagina determina que la exploración física (con espéculo y tacto bimanual) resulte dolorosa en sumo grado. La mucosa vaginal está roja y edematosa, y existe una profusa secreción purulenta. La vaginitis gonocócica se acompaña muchas veces de infección de la uretra y de las glándulas de Skene y de Bartholin. También puede haber erosión inflamatoria del cuello uterino o absceso de los quistes de Naboth. La cervicitis coexistente puede producir pus en el endocervix.

Diagnóstico diferencial de las infecciones genitales por gonococo

El cuadro clínico de las infecciones gonocócicas no complicadas es muy similar al de las infecciones genitales causadas por *C. trachomatis*. Si bien los síntomas originados por clamidia son más leves, ambas infecciones suelen ser idénticas desde el punto de vista clínico. Hasta en 40% de los casos

coexisten *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*. → ***El diagnóstico diferencial de uretritis, epididimitis y proctitis en el varón, de cervicitis y enfermedad inflamatoria pélvica en la mujer, y de vaginitis en la prepúber se expone en el capítulo 115.***

Gonorrea anorrectal

Como la anatomía femenina permite la propagación del exudado cervical al recto, a veces se recupera *N. gonorrhoeae* del recto de mujeres con cervicitis gonocócica sin complicaciones. Sólo 5% de las mujeres con gonorrea presenta infección restringida exclusivamente al recto. Estas mujeres suelen estar asintomáticas pero en ocasiones presentan proctitis aguda que se manifiesta por dolor o prurito anorrectal, tenesmo, secreción rectal purulenta y hemorragia rectal. La frecuencia de infección gonocócica, incluida la afección del recto, descendió ≥90% en los varones homosexuales en la totalidad de Estados Unidos a principios de la década de 1980, pero a lo largo del decenio de 1990 se observó un resurgimiento de gonorrea en los varones homosexuales en varias ciudades. Los gonococos aislados a partir del recto de homosexuales tienden a ser más resistentes a los antimicrobianos que los de otras zonas. Las cepas clínicas de gonococo con una mutación en mtrR (represor transferible múltiple de resistencia) o en la región promotora del gen que codifica este represor de transcripción desarrollan una mayor resistencia a los antimicrobianos hidrófobos como ácidos biliares y ácidos grasos en las heces fecales, por lo cual son más frecuentes en los varones homosexuales. Esta mutación, que obstaculiza la producción de una proteína ligadora de DNA llamada MtrR, revierte la represión de la expresión de otros genes *mtr* que codifican la producción de una bomba de eflujo dependiente de energía, originando una mayor resistencia a los medicamentos hidrófobos. Esta situación ha podido ser responsable de la mayor frecuencia de fracasos terapéuticos de la gonorrea rectal con las pautas terapéuticas antiguas con penicilina o tetraciclinas.

Gonorrea faríngea

La gonorrea faríngea suele ser leve o asintomática, aunque se produce en ocasiones faringitis sintomática con linfadenitis cervical. La forma de contagio es la exposición sexual bucogenital, y la felación es más eficaz en la propagación que la estimulación vulvobucal (cunnilingus). Como parte de la evaluación de la faringitis es importante obtener los antecedentes sexuales para poder realizar los cultivos apropiados para *N. gonorrhoeae*. Dentro del diagnóstico diferencial de faringitis en las personas con los factores de riesgo correspondiente también se debe tomar en cuenta la posibilidad de infección aguda por VIH. La mayor parte de los casos se resuelve espontáneamente, y es rara la transmisión desde la faringe a los contactos sexuales. La infección faríngea casi siempre coexiste con infección genital. El exudado faríngeo debe sembrarse de forma directa sobre medios selectivos para gonococos. Como es necesario diferenciar la colonización faríngea por *N. meningitidis* de la de otras especies de *Neisseria*, el diagnóstico de la gonorrea faríngea es más caro y difícil que el de la gonorrea anogenital.

Gonorrea ocular en los adultos

La gonorrea ocular en un adulto suele ser resultado de la autoinoculación a partir de una zona genital infectada. Como sucede en la infección genital, puede manifestarse como un cuadro grave o en ocasiones leve o asintomático. La variabilidad de las manifestaciones puede obedecer a diferencias en la capacidad de la cepa infecciosa de desencadenar una reacción inflamatoria.

La infección puede provocar un llamativo edema palpebral, intensa hiperemia y quemosis, y una profusa secreción purulenta. La conjuntiva inflamada de forma masiva puede cubrir la córnea y el limbo. En ocasiones, las enzimas líticas de los polimorfonucleares que infiltran pueden provocar úlceras corneales y, rara vez, perforación.

La detección y el tratamiento precoces de este trastorno tienen una importancia capital. La tinción de Gram y el cultivo de la secreción purulenta establecen el diagnóstico. También se deben realizar cultivos genitales.

Gonorrea en embarazadas, neonatos y niños

En el embarazo la gonorrea puede tener graves consecuencias para la madre y el niño. Por tanto, es sumamente importante la detección precoz y la erradicación de la enfermedad en la madre. La identificación de una gonorrea en las fases tempranas de la gestación señala además una población de riesgo de otras STD, en especial de infección por *Chlamydia* y sífilis. Se debe vigilar de cerca la presencia de estas infecciones a lo largo de todo el embarazo. La incidencia de gonorrea en el embarazo oscila entre 10% y constituir una rareza, dependiendo de las poblaciones estudiadas. Puede haber salpingitis y PID en el primer trimestre, que van acompañadas de una alta tasa de pérdida fetal. En el segundo y tercer trimestres, la relativa impermeabilidad del moco cervical (bajo el influjo de la progesterona) y la obliteración de la cavidad intrauterina (por la inserción del corion en la decidua endometrial en torno a la duodécima semana de gestación) suponen barreras físicas que suelen impedir la infección ascendente. La infección faríngea, con mayor frecuencia asintomática, puede ser más frecuente en el embarazo, por la modificación de las prácticas sexuales. La adquisición de la infección gonocócica en las últimas fases del embarazo puede afectar al parto y al puerperio, así como al bienestar fetal. Las complicaciones frecuentes de la infección gonocócica materna a término son la rotura prolongada de membranas, el parto prematuro, la corioamnionitis, la funisitis (infección del muñón del cordón umbilical) y la septicemia del neonato (con detección de *N. gonorrhoeae* en el aspirado gástrico del recién nacido durante el parto). Los riesgos para el feto son el aborto espontáneo, la muerte prenatal, la premadurez, el sufrimiento perinatal y la rotura prematura de membranas. Otros microorganismos y situaciones, como *Mycoplasma hominis,Ureaplasma urealyticum, C. trachomatis* y la vaginosis bacteriana, se han relacionado con complicaciones similares.

La forma más común de gonorrea en los recién nacidos es la conjuntivitis gonocócica del recién nacido (oftalmía neonatal), consecuencia de la exposición a las secreciones infectadas del cuello uterino durante el parto. La instilación en los ojos del recién nacido de un fármaco profiláctico (p. ej., gotas de nitrato de plata a 1% o colirios con eritromicina o tetraciclina) es una medida rentable

de prevención de la conjuntivitis gonocócica neonatal, pero no resulta eficaz para tratarla, para lo cual son necesarios antibióticos por vía general. Las manifestaciones clínicas son agudas y comienzan a los dos a cinco días del nacimiento. Si el inóculo es pequeño, la cepa infecciosa es de baja virulencia o se suprime parcialmente por la profilaxis, la evolución puede ser más larvada. Por tanto, es necesario excluir mediante cultivo la infección gonocócica en todos los casos de conjuntivitis en los lactantes. Una conjuntivitis inespecífica inicial con una secreción serosanguinolenta va seguida de un edema tenso de los dos párpados, quemosis, y secreción purulenta, espesa y profusa. Las úlceras corneales pueden provocar nébulas, o en caso de perforación sinequias anteriores, estafiloma anterior, panoftalmitis y ceguera. Las infecciones descritas en los lactantes en otras mucosas, como la vaginitis, la rinitis y la infección anorrectal, es probable que evolucionen sin síntomas. Se ha demostrado colonización faríngea en 35% de los lactantes con conjuntivitis gonocócica, y en esos casos la tos es la manifestación más destacada. La artritis séptica (véase más adelante en el presente capítulo) es la manifestación más frecuente de la infección gonocócica general en el recién nacido. El foco primario de la DGI en estos casos no está claro. El inicio suele ser a los tres a 21 días de vida, y es frecuente la afección poliarticular. En casos raros se producen sepsis, meningitis y neumonía.

Cualquier STD en niños una vez superado el período neonatal suscita la posibilidad de abuso sexual. En la mayor parte de los casos, el perpetrador es un varón conocido del niño. La manifestación más frecuente de infección gonocócica en pediatría, pasada la lactancia, es la vulvovaginitis gonocócica. Las infecciones anorrectales y faríngeas son frecuentes, y a menudo asintomáticas, en estas niñas. En ciertos casos están afectadas la uretra, las glándulas de Bartholin o de Skene, y el aparato genital superior. En todos los niños con infección gonocócica se debe evaluar la posibilidad de infección por clamidias, sífilis y posiblemente VIH. Todos los casos de abuso infantil presunto o confirmado se deben comunicar al organismo de servicios sociales correspon-diente a la zona en la que reside el niño.

Artritis gonocócica (DGI)

La artritis gonocócica es consecuencia de la bacteriemia por gonococo. En el decenio de 1970 este tipo de artritis ocurría en casi 0.5 a 3% de las personas con una infección gonocócica de las mucosas sin tratamiento. La frecuencia reducida actual puede atribuirse probablemente al descenso en la prevalencia de ciertas cepas que suelen diseminarse y, por tanto, el número de casos en fase bacteriémica es menor (véase más adelante en el presente capítulo). Las cepas de la artritis gonocócica son resistentes a la acción bactericida del suero humano y no suelen suscitar inflamación en la región genital, quizá por la producción limitada de factores quimiotácticos. Estas cepas suelen ser serotipo Por1A, son muy sensibles a la penicilina y tienen requistos especiales para su cultivo (p. ej., el auxotipo AHU) por lo que son más caprichosas y difíciles de aislar. La menstruación es un factor de riesgo de diseminación, y alrededor de 66% de los casos de DGI se dan en mujeres. En 50% de los casos femeninos de DGI, los síntomas empiezan en el transcurso de los siete días siguientes al inicio de la menstruación. Los déficit de complemento, y en especial de

los componentes que participan en el ensamblaje del complejo de ataque a la membrana (C5 a C9), predisponen a la bacteriemia por neiserias. Hasta 13% de los pacientes con DGI tiene déficit de complemento, y en todas las personas con más de un episodio de DGI se debe realizar una prueba de detección de la actividad de complemento hemolítico total.

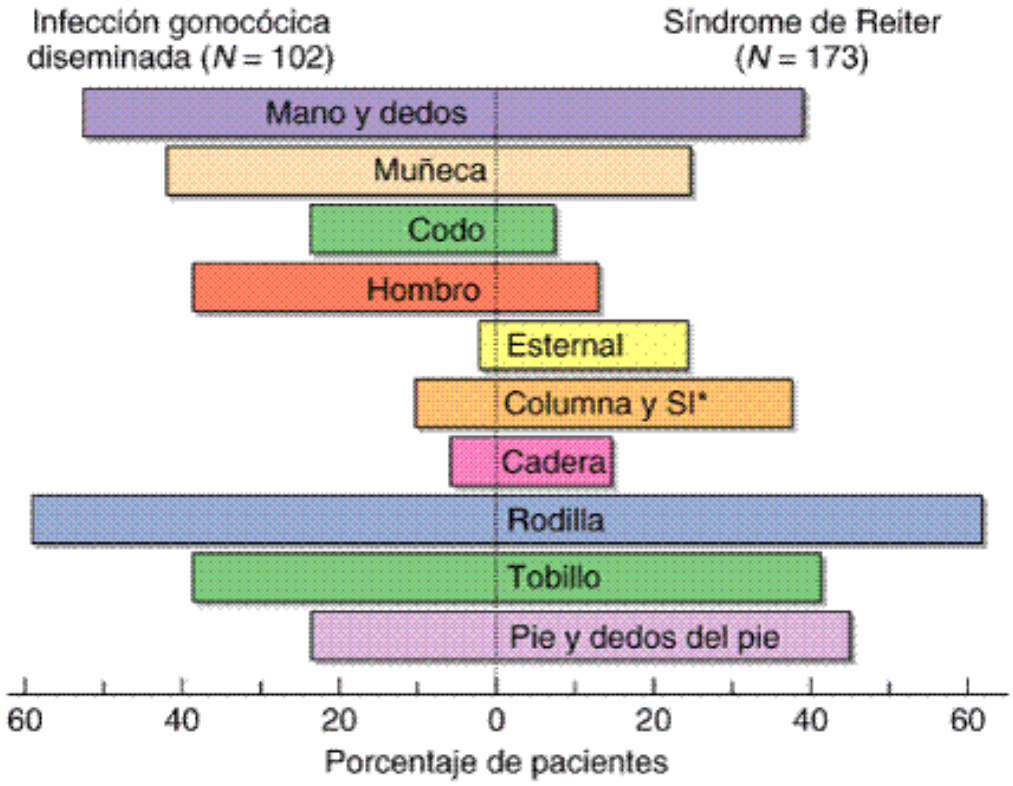
Las manifestaciones clínicas de la artritis gonocócica se han clasificado en dos fases: fase bacteriémica, menos frecuente en la actualidad, y fase circunscrita a las articulaciones, con artritis supurante. El avance no suele ser manifiesto. Los pacientes en fase bacteriémica tienen una temperatura más alta y la fiebre suele acompañarse de escalofríos. También es frecuente el dolor articular que a menudo conlleva tenosinovitis y lesiones cutáneas. La poliartralgia afecta casi siempre a las rodillas, codos y articulaciones más distales; por lo general elude al esqueleto axil. Las lesiones cutáneas aparecen en cerca de 75% de los pacientes y se caracterizan por pápulas y pústulas, a menudo con un componente hemorrágico (fig. 128-1). Se ubican en las extremidades y su número varía de cinco a 40. El diagnóstico diferencial de la fase bacteriémica de la DGI incluye al síndrome de Reiter, artritis reumatoide aguda, sarcoidosis, eritema nudoso, artritis medicamentosa e infecciones virales (p. ej., hepatitis B e infección aguda por VIH). La distribución de los síntomas articulares en el síndrome de Reiter difiere de la DGI (fig. 128-2), al igual que las manifestaciones cutáneas y genitales (cap. 305).

FIGURA 128-1.



La gonococemia diseminada en la piel se manifiesta en la forma de pápulas y pústulas hemorrágicas con centros purpúricos de distribución centrífuga.

FIGURA 128-2.



Distribución de las articulaciones con artritis en 102 pacientes con gonococia diseminada y 173 con síndrome de Reiter. La palabra "esternal" comprende también las articulaciones esternoclaviculares. *SI significa articulación sacroilíaca. (Reimpreso con autorización de *M Kousa et al: Sex Transm Dis 5:57, 1978.*)

La artritis supurativa abarca una o dos articulaciones, por lo general (en orden decreciente de frecuencia) las rodillas, muñecas, tobillos y codos. La presencia de artritis en ausencia de signos y síntomas de estadio bacteriémico ha originado la sospecha de que se trata de síndromes distintos. Algunas veces se extiende hasta otras articulaciones, como las pequeñas de las manos y los pies y las articulaciones esternoclavicular y temporomandibular. En la mayoría de los pacientes con artritis séptica gonocócica no existe antecedente de poliartralgias o lesiones cutáneas previas; en ausencia de infección genital sintomática, esta enfermedad no es distinguible de la artritis séptica causada por otros microorganismos patógenos. El diagnóstico diferencial de la artritis aguda en adultos jóvenes se describe en el capítulo 314. Ocasionalmente la artritis séptica se complica con osteomelitis de las articu-laciones pequeñas de las manos.

Aunque se ha argüido que la artritis inicial y las lesiones cutáneas se deben a invasión hística directa por *N. gonorrhoeae*, tan sólo se ha recuperado el patógeno en menos de 5% de las lesiones cutáneas cultivadas. Esta baja frecuencia de aislamientos se ha atribuido a un inóculo pequeño de los microorganismos infecciosos o a las exigentes condiciones de cultivo de las cepas de *N. gonorrhoeae* que se diseminan. Se han identificado antígenos gonocócicos en lesiones cutáneas "estériles" mediante técnicas de inmunofluorescencia. También hay pruebas de que las lesiones cutáneas explican fenómenos de hipersensibilidad de mecanismo inmunitario causados por antígenos gonocócicos. Se han descrito otras manifestaciones de dermatitis no infecciosa, como lesiones nodulares, urticaria y eritema multiforme. La endocarditis gonocócica, aunque rara en la

actualidad, era relativamente frecuente en la época preantibiótica, y era la causa de la cuarta parte de los casos publicados de endocarditis. Otra complicación fuera de lo común de la DGI es la meningitis.

Infección gonocócica en personas infectadas por VIH

La relación entre la gonorrea y la adquisición del VIH se ha demostrado en varios estudios bien controlados, fundamentalmente en Kenia y Zaire. Las STD no ulcerativas facilitan de tres a cinco veces la transmisión del VIH, posiblemente por el aumento de la eliminación de virus en personas con uretritis o cervicitis (cap. 173). Se ha detectado VIH mediante la reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) con mayor frecuencia en el eyaculado de varones VIH-positivos con uretritis gonocócica que en los varones VIH-positivos con uretritis no gonocócica. La positividad de la PCR disminuye a la mitad después de un tratamiento apropiado de la uretritis. La gonorrea no sólo facilita la transmisión del VIH; también puede aumentar el riesgo del sujeto de contraer la infección. Se ha propuesto que el mecanismo de este último hecho es un aumento relevante de linfocitos CD4+ y de células dendríticas que se pueden infectar por VIH en las secreciones del endocervix de las mujeres con STD no ulcerativas, comparadas con las que sufren STD ulcerativas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico de laboratorio

Se puede obtener un diagnóstico rápido de infección gonocócica en los varones mediante la tinción de Gram del exudado uretral. La detección de diplococos gramnegativos intracelulares suele ser muy específica y sensible en el diagnóstico de la uretritis gonocócica en varones sintomáticos, pero su sensibilidad para el diagnóstico de la cervicitis gonocócica sólo es casi 50%. Las muestras se deben recoger con torundas de Dacron o de rayón. Parte de la muestra se debe inocular en una placa de medio de Thayer-Martin modificado u otro medio selectivo de cultivo. Es importante procesar de inmediato todas las muestras, porque los gonococos no soportan la desecación. Si no se pueden incubar de inmediato las placas, se pueden mantener de forma segura durante varias horas a temperatura ambiente en recipientes de extinción de bujía antes de la incubación. Si la muestra se va a procesar en 6 h o menos, su transporte se puede facilitar con el empleo de sistemas de transporte de torundas no nutritivos como el medio de Stuart o de Amies. Para períodos más largos (p. ej., cuando se deben remitir por correo las muestras para cultivo), se pueden emplear medios de cultivo con producción autónoma de CO_2 (como los sistemas JEMBEC o Gono-Pack). También se deben obtener muestras para el diagnóstico de infección por clamidias.

En la tinción de Gram del endocervix frecuentemente se observan polimorfonucleares y su número excesivo [≥30 PMN por campo en cinco campos microscópicos de inmersión en aceite a 1 000 X] establece la presencia de un exudado inflamatorio. Desafortunadamente, la presencia o ausencia de diplococos gramnegativos intracelulares en los frotis cervicales no establece con precisión qué pacientes padecen gonorrea y el diagnóstico en estas circunstancias se debe hacer por medio de un cultivo o algún otro método apropiado de diagnóstico. La sensibilidad de un único cultivo de endocervix es cercana a 80 a 90%; el valor exacto depende de la calidad del medio y lo apropiado de la muestra clínica. El rendimiento puede aumentar cultivando una segunda muestra del cuello uterino. Si existen antecedentes de sexo anal, se debe cultivar una extensión de la pared rectal (no contaminada con heces). No es posible establecer un diagnóstico de presunción de gonorrea basado en la presencia de diplococos gramnegativos en el exudado faríngeo, porque otras especies de *Neisseria* forman parte de la microflora normal.

En ocasiones las sondas de ácidos nucleicos son sustituidas por cultivos para detectar directamente a *N. gonorrhoeae* en las muestras urogenitales. Un análisis de uso frecuente utiliza una sonda de DNA quimioluminiscente no isotópica que se hibrida de forma específica con el RNA ribosómico de

16S del gonococo. Los estudios que han evaluado la utilidad del sistema de sonda de ácido nucleico en pacientes de alto riesgo sometidos a detección sistemática de STD han revelado que su sensibilidad es por lo menos igual a la de las técnicas convencionales de cultivo, y que puede ser una alternativa rentable al cultivo, en especial en varones de alto riesgo. Una desventaja general de los análisis que no se basan en el cultivo es que las muestras remitidas en un sistema de transporte de sonda no se pueden cultivar después. Por tanto, no es posible una prueba de confirmación por cultivo, ni se puede estudiar la sensibilidad a los antimicrobianos, si es necesaria. Se están desarrollando pruebas de bajo coste para su empleo en los puntos de atención sanitaria en situaciones de escasos recursos, donde un diagnóstico específico es sustituido por un tratamiento sindrómico. Las pruebas de amplificación con ácidos nucleicos ([*nucleic acid amplification tests*, NAAT], incluyendo a Roche Amplicor, Gen-Probe APTIMA y BDProbeTec) ya han sido aprobadas por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) y ofrecen la ventaja de comprobar muestras de orina con una sensibilidad similar a la del cultivo y otras muestras uretrales o cervicales con hisopo sin pruebas de amplificación con ácidos nucleicos.

En vista de los problemas legales, el método que se prefiere utilizar para el diagnóstico de infección gonocócica en niños es el cultivo estandarizado. La presencia de dos NAAT positivos, cada uno con una secuencia distinta de ácidos nucleicos como objetivo, pueden sustituirse con un cultivo del cuello uterino o la uretra como prueba legal de infección; no obstante, las muestras cervicales no se recomiendan en niñas prepúberes. La FDA no ha aprobado el uso de otras pruebas de infección gonocócica en muestras de faringe y recto de niños enfermos. Los cultivos se deben tomar de la faringe y el ano de niñas y niños, la vagina de niñas y la uretra de niños. Para los niños con secreción uretral, basta con una muestra de la secreción del meato urinario para el cultivo. Las supuestas colonias de *N. gonorrhoeae* deben identificarse de manera definitiva por lo menos por medio de dos métodos independientes (p. ej., bioquímico, sustrato enzimático o serológico).

En los casos en los que se sospecha DGI se deben obtener hemocultivos. El empleo de tubos de hemocultivo Isolator puede aumentar el rendimiento. La probabilidad de positividad del hemocultivo disminuye pasadas las primeras 48 h de enfermedad. El líquido sinovial se debe inocular en caldo de hemocultivo y sembrar en agar-chocolate, en lugar de en medio selectivo, porque es improbable que este líquido esté contaminado con bacterias comensales. Es infrecuente recuperar gonococos de derrames articulares precoces que contienen menos de 20 000 leucocitos/µl, pero se pueden recuperar con derrames que contengan >80 000 leucocitos/µl. Es raro recuperar el patógeno de la sangre y el líquido sinovial del mismo paciente.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

Los patrones de sensibilidad a los antimicrobianos varían en las distintas cepas clínicas de *N. gonorrhoeae* en las diversas regiones del mundo, pero siguen siendo sensibles a una gran variedad de medicamentos. El fracaso terapéutico provoca la transmisión continua del microorganismo y el surgimiento de resistencia a los antimicrobianos; de ahí la importancia de un tratamiento apropiado a base de un esquema que el paciente acepte. Es por esta razón que se han diseñado pautas posológicas altamente eficaces de una sola dosis para el tratamiento de las infecciones gonocócicas no complicadas. Los principios terapéuticos de los CDC de 2002 para infecciones gonocócicas se resumen en el cuadro 128-1; las recomendaciones para la gonorrea no complicada aplican también para los pacientes con y sin infección por virus de inmunodeficiencia humana.

Cuadro 128-1. Tratamiento recomendado contra las infecciones por gonococo: principios de los Centers for Disease Control and Prevention, 2002

Diagnóstico	Tratamiento preferente
Infección gonocócica no complicada de cuello uterino, uretra, faringe o recto[a]	
Esquemas de primera línea	Ceftriaxona (125 mg IM, dosis única) *o*
	Ciprofloxacina (500 mg PO, dosis única)[b] *u*
	Ofloxacina (400 mg PO, dosis única)[b] *o*
	Levofloxacina (250 mg PO, dosis única)[b] *o*
	Cefixima (400 mg PO, dosis única)[c] *más*
	Si no se descarta infección por clamidia:
	Azitromicina (1 g PO, dosis única) *o*
	Doxiciclina (100 mg PO cada 12 h por 7 días)
Esquemas alternativos	Espectinomicina (2 g IM, dosis única) *o*

	Ceftizoxima (500 mg IM, dosis única) *o*
	Cefotaxima (500 mg IM, dosis única) *o*
	Cefotetán (1 g IM, dosis única) más probenecid (1 g PO, dosis única) *o*
	Cefoxitina (2 g IM, dosis única) más probenecid (1 g PO, dosis única)
Epididimitis	Véase el capítulo 115
Enfermedad inflamatoria pélvica	Véase el capítulo 115
Conjuntivitis gonocócica en un adulto	Ceftriaxona (1 g IM, dosis única)[d]
Oftalmía neonatal[e]	Ceftriaxona (25-50 mg/kg IV, dosis única, sin exceder 125 mg)
Infección gonocócica diseminada[f]	
Tratamiento inicial[g]	
Paciente con tolerancia a los betalactámicos	Ceftriaxona (1 g IM o IV cada 24 h; recomendado)
	o
	Cefotaxima (1 g IV c/8 h) *o*
	Ceftizoxima (1 g IV c/8h)
Paciente alérgico a los betalactámicos	Ciprofloxacina (500 mg IM c/12 h)[b] *u*
	Ofloxacina (400 mg IV c/12 h)[b] *o*
	Levofloxacina (500 mg IV c/24 h)[b] *o*
	Espectinomicina (2 g IM c/12 h)
Terapia de continuación	Ciprofloxacina (500 mg PO c/12 h)[b] *u*
	Ofloxacina (400 mg PO c/12 h)[b] *o*
	Levofloxacina (500 mg PO c/24 h)[b] *o*
	Cefixima (400 mg PO c/12 h)[c]
Meningitis o endocarditis	Véase el texto[h]

[a] El fracaso terapéutico verdadero con un esquema recomendado es raro y el caso se debe valorar de inmediato en busca de reinfección u otro diagnóstico. En caso de que la quinolona falle, se buscará resistencia al medicamento en la cepa clínica.

[b] Las quinolonas no se utilizan en las infecciones adquiridas en Asia o el Pacífico, incluyendo Hawai y California. Tampoco son aconsejables en las infecciones adquiridas en otras regiones donde la prevalencia de *N. gonorrhoeae* resistente es >1% o en otras regiones que notifican un número creciente de cepas resistentes.

[c] La cefixima es un medicamento de primera línea para el tratamiento de la gonorrea no complicada (o para continuar el tratamiento de la DGI), pero en la actualidad no se consigue en Estados Unidos.

[d] Además, lavado del ojo infectado con solución salina (una vez).

[e] Los esquemas profilácticos se describen en el texto.

[f] Está indicado hospitalizar cuando el diagnóstico es incierto, el paciente padece de artritis franca con derrame o no es posible confiar que siga el tratamiento.

[g] Los esquemas iniciales se prolongan durante 24 a 48 h después de la mejoría clínica; en este momento se puede cambiar a alguno de los esquemas de continuación para completar una semana de tratamiento.

[h] Está indicado hospitalizar para excluir la posibilidad de meningitis o endocarditis.

La piedra angular del tratamiento para las infecciones gonocócicas no complicadas de uretra, cuello uterino, recto o faringe son las cefalosporinas de tercera generación cefixima (por vía oral) y ceftriazona (por vía intramuscular), ambas en una sola dosis. Sin embargo, recientemente se descontinuó la producción de cefixima en Estados Unidos, de manera que ha sido necesario analizar las demás opciones orales para las infecciones urogenitales y faríngeas por gonococo. Para que un tratamiento se considere recomendable contra la gonorrea no complicada, el antimicrobiano debe curar >95% de las infecciones urogenitales. (La eficacia terapéutica contra la infección anorrectal es comparable a la de la infección urogenital.) Los estudios encaminados a demostrar su eficacia deben incluir un número suficiente de muestras para que el límite inferior del intervalo de confianza (*confidence interval*, CI) del índice de curación sea también >95%. Los resultados disponibles no demuestran que ningún otro esquema oral de antimicrobianos en una sola dosis, con excepción de cefixima o una fluoroquinolona (véase más adelante en este capítulo) satisfaga estos criterios de eficacia contra la infección urogenital por gonococo; los resultados publicados sobre la eficacia de otros esquemas orales en el tratamiento de la infección faríngea por gonococo son todavía más limitados. La ciprofloxacina, ofloxacina o levofloxacina en una sola dosis son eficaces como esquemas de primera línea. Otras quinolonas, como gatifloxacina, norfloxacina y lomefloxacina son quizá eficaces para el tratamiento de la gonorrea no complicada, pero la información sobre sus aplicaciones es limitada y no ofrecen mayores ventajas sobre las de otras quinolonas recomendadas. El surgimiento de resistencia a las fluoroquinolonas en varias regiones de Asia y el Pacífico (incluyendo a Hawai) proscribe su empleo contra gonorrea en estas zonas. Varios estados, incluyendo a California, están recomendando eliminar el tratamiento de la gonorrea con quinolonas y en su lugar utilizan ceftriaxona.

La gonorrea a menudo conlleva *C. trachomatis*, de manera que el esquema inicial debe incluir algún medicamento (p. ej., azitromicina o doxiciclina) que sea eficaz contra *Chlamydia*. En las poblaciones donde entre 10 y 30% de las infecciones gonocócicas implican a clamidias es rentable administrar de rutina un tratamiento doble sin realizar pruebas en busca de *Chlamydia*. Las embarazadas con gonorrea deben recibir tratamiento simultáneo contra una posible infección por clamidias con un macrólido; en el embarazo no se debe utilizar doxiciclina. La dosis única de azitromicina, 1 g, que resulta eficaz en las infecciones no complicadas por clamidias, se asocia una tasa de curaciones de la gonocócica inaceptablemente baja (93%) y no se debe emplear sola.

Las infecciones gonocócicas no complicadas en personas con alergia a penicilina pueden tratarse con una dosis única de espectinomicina.

Los pacientes con infecciones no complicadas que reciben una pauta recomendada no necesitan volver a hacerse pruebas para demostrar la curación. Se deben realizar cultivos para *N. gonorrhoeae* si persisten los síntomas después del tratamiento con una pauta recomendada, y en cualquier gonococo que se aísla se ha de estudiar la sensibilidad a los antimicrobianos.

La faringitis gonocócica sintomática es más difícil de erradicar que la infección genital. Pocas pautas tienen porcentajes de curación superiores a 90%. Las personas que no toleran las cefalosporinas o las quinolonas se pueden tratar con espectinomicina, pero este fármaco obtiene una tasa de curación ≤52%. Por tanto, en las personas a las que se administra espectinomicina se debe tomar un cultivo faríngeo tres a cinco días después del tratamiento, como prueba de curación.

Los tratamientos de la epididimitis y de la PID gonocócicas se analizan en el capítulo 115. Las infecciones gonocócicas oculares de niños y adultos se deben tratar con una dosis única de ceftriaxona combinada con la irrigación de las conjuntivas con solución salina (ambas realizadas pronto), y se debe realizar una valoración oftalmológica cuidadosa en los pacientes, que incluya una exploración con lámpara de hendidura.

La DGI puede requerir dosis superiores y durante más tiempo (cuadro 128-1). Está indicado el ingreso hospitalario si el diagnóstico plantea dudas, si el paciente tiene enfermedad articular delimitada que requiere aspiración o si no es fiable respecto al cumplimiento terapéutico. Sólo de forma ocasional es necesario el drenaje abierto (p. ej., en infecciones de la cadera que pueden resultar difíciles de drenar por vía percutánea). Para aliviar el dolor y apremiar la mejoría de las articulaciones afectadas cabe emplear antiinflamatorios no esteroideos. La meningitis y la endocarditis gonocócicas se deben tratar en el hospital con ceftriaxona por vía intravenosa en dosis altas (1 o 2 g cada 12 h); el tratamiento debe prolongarse durante 10 a 14 días en el caso de la meningitis y por lo menos cuatro semanas en la endocarditis. En todas las personas que sufren más de un episodio de DGI se debe estudiar la posible existencia de un déficit de complemento.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Prevención y control

Los preservativos, si se emplean de forma adecuada, confieren una protección eficaz contra la transmisión y la adquisición de gonorrea así como contra otras infecciones transmitidas desde las superficies mucosas genitales o hacia ellas. Los preparados espermicidas que se emplean con el diafragma o las esponjas cervicales que contienen nonoxinol- 9 ofrecen cierto grado de protección contra la gonorrea y las infecciones por clamidias. Sin embargo, el empleo frecuente de preparados que contienen nonoxinol -9 conlleva trastornos de la mucosa que, paradójicamente, pueden facilitar el riesgo de infección por VIH en caso de exposición. Se debe aleccionar a todos los pacientes a que envíen a sus parejas sexuales para valoración y tratamiento. En todos los contactos sexuales de las personas con gonorrea se deben estudiar y tratar las infecciones por *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* si el contacto con el paciente se produjo menos de 60 días antes del inicio de los síntomas o del diagnóstico de la infección en el enfermo. Si el último contacto sexual del paciente tuvo lugar más de 60 días antes del inicio de los síntomas o del diagnóstico, se debe tratar el contacto sexual más reciente. Se debe aleccionar a los afectados a que se abstengan de mantener relaciones sexuales hasta terminar el tratamiento y hasta que dejen de tener síntomas ellos y sus contactos. Es necesario hacer hincapié en la prevención mediante educación para la salud, el asesoramiento individual y la modificación de conducta. Es importante ofrecer a las personas con vida sexual activa, en especial a los adolescentes, una prueba para detectar enfermedades de transmisión sexual. En el ser humano, la presencia de NAAT en orina o una muestra uretral sirven para la detección. Prevenir la propagación de la gonorrea puede ayudar a reducir la transmisión del VIH. Todavía no se cuenta con una vacuna eficaz contra la gonorrea, pero se está intentado probar una vacuna experimental de porina.

AGRADECIMIENTO

Los autores reconocen las contribuciones de los doctores King K. Holmes y Stephen A. Morse al capítulo dedicado a esta materia en las ediciones precedentes.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical | McGraw-Hill Interamericana | a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Blake MS, Wetzler LM: Vaccines for gonorrhea: Where are we on the curve? Trends Microbiol 3:469, 1995 [PMID: 8800838]

Centers for Disease Control and Prevention: 2002 Sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR 51(RR-6):1, 2002

Centers for Disease Control and Prevention: Annual Report; Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP); *http://www.cdc.gov/ncidod/dastlr/gcdir/Resist/gisp.html*

Centers for Disease Control and Prevention: Screening tests to detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections—2002. MMWR 51 (RR-15):1, 2002

Cohen MS, Cannon JG: Human experimentation with *Neisseria gonorrhoeae*: Progress and goals. J Infect Dis 179:S375, 1999

Hook EW III, Holmes KK: Gonococcal infections. Ann Intern Med 102:229, 1985 [PMID: 3917638]

Jerse AE, Rest RF: Adhesion and invasion by the pathogenic *Neisseria*. Trends Microbiol 5:217, 1997 [PMID: 9211640]

Laga M et al: Non-ulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1 transmission in women: Results from a cohort study. AIDS 7:95, 1993 [PMID: 8442924]

McQuillen DP et al: Complement processing and immunoglobulin binding to *Neisseria gonorrhoeae* determined in vitro simulates in vivo effects. J Infect Dis 179:124, 1999 [PMID: 9841831]

O'Brien JP et al: Disseminated gonococcal infection: A prospective analysis of 49 patients and a review of pathophysiology and immune mechanisms. Medicine (Baltimore) 62:395, 1983 [PMID: 6415361]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

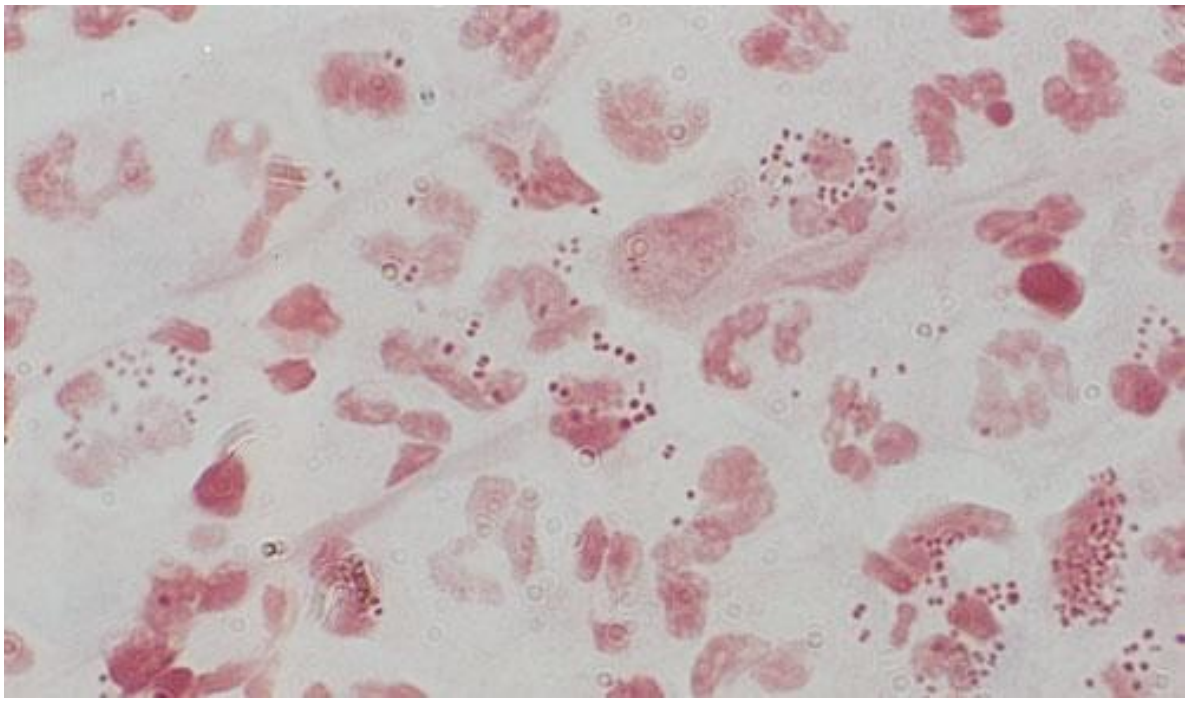
Moraxella catarrhalis

El coco gramnegativo *Moraxella catarrhalis* forma parte de la flora bacteriana normal de las vías respiratorias superiores y cada vez se identifica con mayor frecuencia como causa de otitis media, sinusitis e infección broncopulmonar. En los últimos decenios este microorganismo ha recibido varios nombres, entre ellos *Micrococcus catarrhalis, Neisseria catarrhalis* y *Branhamella catarrhalis*.

Bacteriología e inmunidad

En la tinción de Gram, *M. catarrhalis* aparece en forma de cocos gramnegativos a veces agrupados en parejas, y que conservan la configuración lado contra lado de tipo reniforme similar a *Neisseria* (fig. 129-1). Estos cocos suelen retener la violeta de genciana durante la etapa de descoloración y se pueden confundir con *Staphylococcus aureus.* Las colonias crecen bien en agar sangre o chocolate y pueden pasar inadvertidas por su parecido con especies de *Neisseria* (un componente de la flora faríngea normal); se pueden diferenciar fácilmente de las especies de *Neisseria* mediante pruebas bioquímicas.

FIGURA 129-1.



Esputo con tinción de Gram obtenido de un paciente con traqueobronquitis purulenta aguda. Se observan abundantes polimorfonucleares y algunos macrófagos con cocos abundantes (*Moraxella catarrhalis*), algunos de los cuales aparecen en pares. Casi todos los microorganismos son intracelulares y probablemente fueron fagocitados por fagocitos, lo que concuerda con la sospecha de que *Moraxella* es un microorganismo menos patógeno que otros, como *Streptococcus pneumoniae*.

Las cepas de *M. catarrhalis* muestran un grado sorprendente de homogeneidad en las proteínas de la membrana externa. En el suero de los niños mayores de cuatro años de edad suelen existir anticuerpos frente a algunas de estas proteínas; no obstante, los microorganismos colonizadores que causan enfermedad pueden sobrevivir en el suero a pesar de los anticuerpos y el complemento presentes de forma natural. Los anticuerpos bactericidas se originan de manera secundaria a la infección natural y se dirigen contra una o más de las proteínas conservadas de la membrana externa, una propiedad de posible valor en la elaboración de una vacuna. En el ratón, la virulencia se vincula con determinadas proteínas de la membrana externa y los anticuerpos pueden tener carácter protector. Los anticuerpos contra el lipooligosacárido quizá también confieren cierto grado de protección. Se están investigando éstos y otros componentes bacterianos, para utilizarlos como vacunas.

Epidemiología

Con cultivos repetidos y la utilización de medios selectivos, *M. catarrhalis* se puede aislar de las vías respiratorias superiores o de la saliva en 50% de los escolares sanos, y en hasta 7% de los adultos sanos. Empleando técnicas microbiológicas convencionales, se puede aislar *Moraxella* del esputo en 10% de los pacientes con bronquitis crónica y en 25% de los portadores de bronquiectasias en ausencia de infección aguda. Los investigadores de los hemisferios norte y sur han observado una sorprendente variación estacional en el aislamiento de este microorganismo a partir de muestras clínicas, con un máximo de incidencia a final del invierno y al inicio de la primavera, y una incidencia más baja al final del verano y el comienzo del otoño. No se ha demostrado que el contacto directo contribuya a la infección adquirida en la comunidad, aunque sí se han observado algunos casos de diseminación de infección nosocomial.

Manifestaciones clínicas

Otitis media y sinusitis

M. catarrhalis ha demostrado de manera repetida ser el tercer aislado bacteriano más frecuente en el oído medio de los niños con otitis media, siendo superado sólo por *Streptococcus pneumoniae* y por *Haemophilus influenzae* no tipificable. En estudios recientes se ha demostrado que este microorganismo representa un aislado prominente en las cavidades sinusales de pacientes con sinusitis aguda y crónica.

Traqueobronquitis purulenta y neumonía

M. catarrhalis causa exacerbaciones agudas de bronquitis crónica (aumento en la producción de esputo, en el grado de purulencia del mismo o ambos), traqueobronquitis purulenta (vinculada a

fiebre y leucocitosis) y neumonía; a menudo, la causa es la adquisición de una nueva cepa bacteriana. La mayor parte de las personas infectadas tiene más de 50 años y presenta antecedentes de larga duración de consumo de cigarrillos y de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD) subyacente; muchas tienen además cáncer de pulmón. En un estudio reciente, 76% de las personas afectadas padecía COPD (frecuentemente grave) y la tercera parte de los pacientes con COPD presentaba cáncer de pulmón; la mayor parte de los pacientes también presentaba signos clínicos de malnutrición. En una extensa serie de casos, no se observó neumonía por *M. catarrhalis* en personas por lo demás sanas.

Los síntomas que presentan los pacientes con neumonía por *M. catarrhalis* se han considerado de gravedad moderada. Suele haber empeoramiento de la tos y de la cantidad y el carácter purulento de esputo. La cuarta parte de los pacientes presenta escalofríos, un tercio dolor de tipo pleurítico y 40% malestar. La mayor parte de los pacientes tiene temperaturas máximas <38.3°C, y los recuentos leucocitarios en sangre periférica son <10 000/µl en casi la cuarta parte de los casos. El estudio microscópico de una buena muestra de esputo con tinción de Gram suele revelar la presencia de abundantes microorganismos, y los cultivos cuantitativos aproximadamente 2×10^8 unidades formadoras de colonias/ml. El aspecto radiológico es variable; en un estudio, 43% de los pacientes presentó infiltrados segmentarios o lobulares, y el resto un patrón mixto de afección subsegmentaria, segmentaria, intersticial y difusa. Estos datos clínicos, analíticos y radiológicos no son diferentes de los que se observan en los casos de neumonía neumocócica o por *Haemophilus* en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, la infección por *M. catarrhalis* da lugar a un grado menor de invasión del torrente sanguíneo; en una serie, ninguno de un grupo de 25 pacientes con neumonía por *M. catarrhalis* presentó bacteriemia. No obstante, la neumonía por *M. catarrhalis* es un marcador de enfermedad subyacente grave, y casi 50% de los pacientes fallece al cabo de tres meses del inicio del cuadro.

Otros síndromes

La extensión local con empiema es muy infrecuente y, como se podría deducir de la escasa incidencia de bacteriemia, las complicaciones metastásicas de la neumonía por *M. catarrhalis* (como la artritis séptica) son extraordinariamente infrecuentes. Hasta 1995 se habían publicado 58 casos de infección bacteriémica por *M. catarrhalis*, principalmente en niños menores de 10 años de edad o en adultos mayores de 60 años; la mayor parte de estos pacientes presentaba inmunodepresión. Los síndromes observados han sido bacteriemia sin foco aparente, neumonía, endocarditis y meningitis. En unos pocos casos, casi todos en niños, se ha descrito un exantema petequial o purpúrico similar al observado en la sepsis meningocócica y aunado a coagulación intravascular diseminada.

Diagnóstico

El examen del esputo bajo el microscopio con tinción de Gram revela una variedad de datos característicos (fig. 129-1). La presencia de abundantes polimorfonucleares sin células epiteliales

indica que la muestra del esputo es de buena calidad; puesto que la mayoría de los pacientes con infección por *Moraxella* padecen también una neumopatía crónica, por lo general no es difícil obtener una buena muestra. Se observa un gran número de moraxelas en forma de cocos gramnegativos, a menudo alineados de dos en dos y simulando pares de riñones.

Tratamiento

El tratamiento de la infección por *M. catarrhalis* con una combinación de penicilina y ácido clavulánico parece muy apropiado. La resistencia a la penicilina apareció al principio en aislados a mediados del decenio de 1970, y en la actualidad se observa en 94% de los aislados clínicos. La resistencia está mediada por dos betalactamasas muy relacionadas, BRO-1 y BRO-2, que están presentes en 90 y 10%, respectivamente, de los aislados resistentes. Estas enzimas son activas frente a penicilina, ampicilina y amoxicilina, pero lo son con mucha menos intensidad frente a las cefalosporinas, en particular las de tercera generación, y se unen con avidez al ácido clavulánico y al sulbactam. Por tanto, la combinación de un betalactámico con un inhibidor de la betalactamasa es un método eficaz de tratamiento. Las cefalosporinas, en especial las de segunda y tercera generación, son alternativas eficaces. Asimismo, las cepas clínicas en Estados Unidos son casi siempre sensibles a la tetraciclina, los macrólidos más modernos, los cetólidos, trimetroprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), las quinolonas y el cloranfenicol. Se ha demostrado que un esquema de cinco días es curativo en las infecciones respiratorias, aunque en la sinusitis se necesita un esquema más prolongado.

El tratamiento de la sinusitis u otitis media es empírico, puesto que sólo se consiguen muestras adecuadas en los estudios de investigación. En el tratamiento de la neumonía durante el período que transcurre entre la identificación de los cocos gramnegativos en una muestra con tinción de Gram y la identificación final del microorganismo por medio de un cultivo, la selección del antimicrobiano dependerá de la gravedad de la infección y la posible presencia de otros microorganismos. Por ejemplo, la exacerbación de un caso de bronquitis por *M. catarrhalis* se trata con tetraciclina o TMP-SMX; no obstante, en un paciente con neumonía, la posibilidad de neumococo resistente a estos fármacos obliga a seleccionar ampicilina-sulbactam, una cefalosporina de tercera generación o una quinolona, por lo menos hasta obtener el resultado del cultivo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Otras especies de *Moraxella*

Otras especies de *Moraxella* pueden causar una amplia gama de infecciones como bronquitis, neumonía, empiema, endocarditis, meningitis, conjuntivitis, endoftalmitis, infecciones urinarias, artritis séptica e infección de heridas. En una publicación relativa a todos los aislados de *Moraxella* remitidos a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) entre 1953 y 1980, se hicieron evidentes diversas asociaciones clínicas (cuadro 129-1). *M. osloensis* y *M. nonliquefaciens* fueron las especies más frecuentes y se cultivaron en muy diversas localizaciones corporales, normalmente estériles, como la sangre, el líquido cefalorraquídeo y las articulaciones. *M. osloensis* fue la especie de *Moraxella* aislada con mayor frecuencia de la sangre; *M. nonliquefaciens* se aisló principalmente de oídos, nariz o garganta (47%) o bien del esputo (8%), y desde entonces se le ha implicado en la génesis de conjuntivitis y queratitis. *M. urethralis* se aisló con mayor frecuencia de la orina y del sistema genital, y representa probablemente la especie de *Moraxella* implicada previamente en la uretritis. Más de 50% de los cultivos de *M. phenylpyruvica* y de *M. atlantae* se obtuvieron en localizaciones normalmente estériles. Un estudio reciente encontró especies de *Moraxella*, incluyendo *M. catarrhalis*, en 35% de las heridas infectadas después de mordeduras de gato y en 10% de las infecciones tras mordedura de perro. Las características clínicas de las infecciones producidas por especies de *Moraxella* distintas de *M. catarrhalis*, así como la naturaleza de los hospedadores en las que se producen, no han sido establecidas por completo.

Cuadro 129-1. Especies de *Moraxella*

Especie de *Moraxella*	Número de aislados	Sitio o asociación clínica frecuente	Número (%) en cada localización
M. osloensis[a]	199	Sangre	44 (22)
		LCR	18 (9)
		Orina	17 (9)
		Vías respiratorias	24 (12)
M. nonliquefaciens	356	Sangre	27 (8)
		LCR	6 (2)
		Vías respiratorias	196 (55)

M. canis	74	Herida por mordedura de perro	53 (72)
M-6	47	Sangre, hueso	15 (32)
M. lacunata	33	Conjuntivitis, queratitis	23 (70)
M. urethralis	28	Orina	16 (57)
		Aparato genital	3 (11)
M. phenylpyruvica	73	Sangre	19 (26)
		LCR	8 (11)
		Orina	12 (16)
M. atlantae	44	Sangre	20 (45)
		LCR	5 (11)

[a] Algunos de los aislados serían considerados una nueva especie en la actualidad, *Moraxella lincolnii*.

Nota: LCR, líquido cefalorraquídeo

Fuente: Adaptado de un resumen de la experiencia de los CDC (Graham et al).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Graham D et al: Infections caused by *Moraxella, Moraxella urethralis, Moraxella*-like groups M-5 and M-6 and *Kingella kingae* in the United States, 1953–1980. Rev Infect Dis 12:423, 1990. [PMID: 2359906]

Ioannidis JPA et al: Spectrum and significance of bacteremia due to *Moraxella catarrhalis*. Clin Infect Dis 21:390, 1995 [PMID: 8562749]

McMichael JC: Vaccines for *Moraxella catarrhalis*. Vaccine 19(Suppl 1):S101, 2000

Sethi S et al: New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 347:465, 2002 [PMID: 12181400]

Talan DA et al: Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. N Engl J Med 340:85, 1999 [PMID: 9887159]

Verduin CM et al: *Moraxella catarrhalis*: From emerging to established pathogen. Clin Microbiol Rev 15:125, 2002 [PMID: 11781271]

Wright PW et al: A descriptive study of 42 cases of *Branhamella catarrhalis* pneumonia. Am J Med 88 (Suppl 5A):2S, 1990

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Haemophilus influenzae

Microbiología

Haemophilus influenzae fue identificado al principio en 1892 por Pfeiffer, quien llegó a la conclusión errónea que esta bacteria era la causa de la gripe. Es un pequeño microorganismo (1 x 0.3 µm) gramnegativo de forma variable; por ello, se describe frecuentemente como cocobacilo pleomórfico. En las muestras clínicas como el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el esputo, se tiñe a menudo sólo de manera débil con fenosafranina, por lo que es fácilmente pasado por alto.

Haemophilus influenzae crece en medios aeróbicos y anaeróbicos. Su crecimiento aeróbico requiere dos factores: hemina (factor X) y dinucleótido de nicotinamida-adenina (factor V). Estos requisitos se utilizan en el laboratorio clínico para identificar la bacteria. Se han descrito seis serotipos principales de *H. influenzae,* designados por las letras *a* hasta *f*, que están basados en las cápsulas de polisacárido antigénicamente diferentes. Además, algunas cepas carecen de cápsula de polisacárido y se denominan cepas *no tipificables.* Las cepas de tipo b y las no tipificables son las que presentan mayor relevancia clínica (cuadro 130-1), aunque también pueden causar enfermedad otras cepas encapsuladas diferentes de las del tipo b. *H. influenzae* fue el primer organismo de vida independiente cuyo genoma se secuenció en su totalidad.

Cuadro 130-1. Características de las cepas no tipificables y de tipo b de *Haemophilus influenzae*

Característica	Cepas de tipo b	Cepas no tipificables
Cápsula	Fosfato de ribosilribitol	No encapsuladas
Patogenia	Infección agresiva por diseminación hematógena	Infecciones de las mucosas por diseminación contigua
Cuadro clínico	Meningitis e infección agresiva en lactantes y niños con vacunación incompleta	Otitis media en lactantes y niños; infección de las vías respiratorias inferiores en adultos con bronquitis crónica
Evolución	Básicamente clonal	Diversos desde el punto de vista genético
Vacuna	Vacunas conjugadas altamente eficaces	No existe; en investigación

La cápsula de tipo b antigénicamente característica es un polímero lineal constituido por fosfato de ribosilribitol. Las cepas de *H. influenzae* de tipo b (Hib) afectan principalmente a lactantes y niños

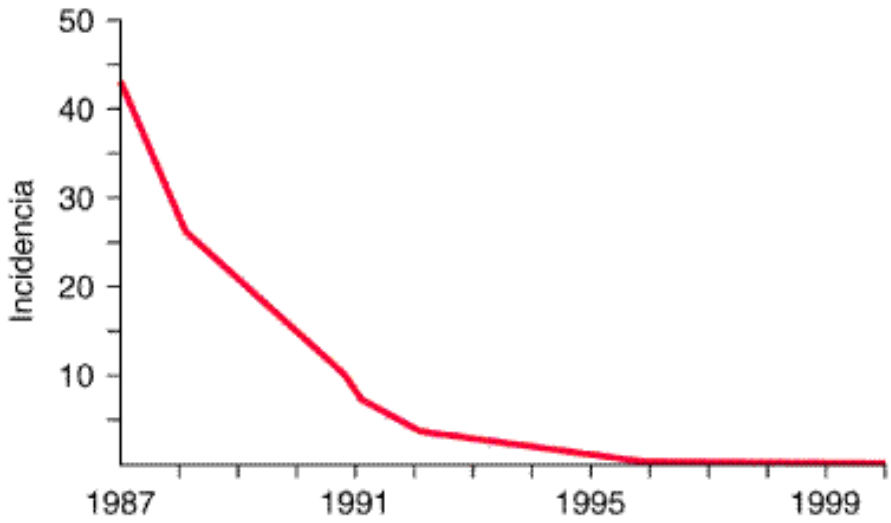
menores de seis años de edad. Las cepas no tipificables son fundamentalmente patógenos de las mucosas, aunque en ocasiones causan enfermedad invasora.

Epidemiología y transmisión

H. influenzae es un patógeno exclusivamente humano. El microorganismo se transmite por pequeñas gotas de saliva a través del aire, o bien por contacto directo con secreciones o fómites. Las cepas no tipificables colonizan las vías respiratorias superiores hasta en las tres cuartas partes de los adultos sanos. La colonización por *H. influenzae* no tipificable es un proceso dinámico; se adquieren nuevas cepas y otras son sustituidas de manera periódica.

El uso tan extendido de vacunas a base de conjugado de Hib ha generado una reducción notable en la frecuencia de colonización nasofaríngea con Hib y de infección por este microorganismo (fig. 130-1). En la actualidad, la infección agresiva predomina en niños no vacunados y lactantes en quienes no se ha concluido el esquema primario de vacunación.

FIGURA 130-1.



Incidencia estimada (por 100 000) de enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* de tipo b, en niños menores de cinco años: 1987-2000. (Fuente: Centers for Disease Control and Prevention.)

Ciertos grupos de población presentan una mayor incidencia de enfermedad invasora por Hib que la población general. En algunos estudios la incidencia de meningitis por Hib ha sido tres o cuatro veces mayor en los niños de raza negra que en los de raza blanca. En algunos grupos de nativos estadounidenses, la incidencia de enfermedad invasora por Hib es 10 veces mayor que la que se observa en la población general. Aunque todavía no se ha podido explicar esta mayor incidencia, varios factores pueden ser importantes a este respecto, como la edad a la que se produce la exposición a la bacteria, las condiciones socioeconómicas y las diferencias genéticas en la capacidad para elaborar una respuesta inmunitaria.

Patogenia

Las cepas de Hib causan enfermedad sistémica debido a la invasión y diseminación hematógena

hasta zonas distantes como las meninges, los huesos y las articulaciones. El polisacárido capsular de tipo b es un importante factor de virulencia que influye en la capacidad de la bacteria para evitar la opsonización y causar enfermedad sistémica.

Las cepas no tipificables producen enfermedad debido a la invasión local de las superficies mucosas. La otitis media aparece cuando la bacteria alcanza el oído medio a través de la trompa de Eustaquio. Los adultos con bronquitis crónica experimentan infección recurrente de las vías respiratorias inferiores por cepas no tipificables. La incidencia de enfermedad invasora producida por cepas no tipificables es baja.

Respuesta inmunitaria

Los anticuerpos frente a la cápsula son importantes como mecanismo de protección frente a la infección por cepas de Hib. El nivel de anticuerpos séricos (adquiridos de la madre) frente al polisacárido capsular, que es un polímero de fosfato de polirribitol ribosa (*polyribitol ribose phosphate*, PRP), disminuye desde el nacimiento hasta los seis meses de edad; en ausencia de vacunación, este nivel sigue siendo bajo hasta los dos o tres años de edad, aproximadamente. La edad a la que se observa el nivel más bajo de anticuerpos coincide con la de máxima incidencia de la enfermedad de tipo b. Los anticuerpos frente al PRP aparecen más tarde debido en parte a la exposición a Hib, o debido a antígenos de reacción cruzada. La enfermedad sistémica por Hib es infrecuente después de los seis años de edad a causa de la presencia de anticuerpos protectores. Se han elaborado vacunas en las que el PRP está conjugado con moléculas proteínicas transportadoras; en la actualidad se utilizan muy frecuentemente. Estas vacunas generan una respuesta de anticuerpos frente al PRP en los lactantes y son eficaces para prevenir las infecciones invasoras en lactantes y niños.

Debido a que las cepas no tipificables carecen de cápsula, la respuesta inmunitaria frente a la infección está dirigida contra antígenos no capsulares. Estos antígenos no capsulares de *H. influenzae* han generado un interés considerable como objetivos de la respuesta inmunitaria humana y como posibles componentes de vacunas. La respuesta inmunitaria del ser humano a las cepas no tipificables parece ser específica de cada cepa, lo que explica en parte la tendencia que muestran estas cepas a producir otitis media recurrente y exacerbaciones periódicas de bronquitis crónica en hospedadores con inmunodepresión.

Manifestaciones clínicas

H. influenzae tipo b

La manifestación más grave de la infección por Hib es la meningitis. La edad a la que se observa la incidencia máxima presenta algunas variaciones en los distintos grupos de población, dependiendo en parte de la utilización de vacuna, aunque esta infección afecta principalmente a los lactantes menores de dos años de edad. Las manifestaciones clínicas de la meningitis producida por Hib son similares a las de la meningitis causada por cualquier otro patógeno bacteriano. Las características de inicio más frecuentes son la fiebre y las alteraciones funcionales del sistema nervioso central. La

rigidez de nuca puede ser evidente o estar ausente. La complicación más frecuente es el derrame subdural que se debe sospechar cuando, a pesar de dos o tres días de tratamiento antibiótico apropiado, el lactante presenta convulsiones, hemiparesia u obnubilación mantenida. La mortalidad global por meningitis causada por Hib se aproxima a 5%, y la tasa de morbilidad es elevada. Hasta 6% de los pacientes que sobreviven presenta sordera sensorial permanente, y aproximadamente 25% quedan con alguna minusvalía relevante. Cuando se incluyen las minusvalías más sutiles, hasta 50% de los pacientes que sobreviven presenta algún tipo de secuelas neurológicas, como sordera parcial y retraso en el desarrollo del lenguaje.

La *epiglotitis* es una infección potencialmente mortal que conlleva celulitis de la epiglotis y de los tejidos supraglóticos, y que puede causar obstrucción de las vías respiratorias superiores. Sus características epidemiológicas típicas son la aparición en un grupo de mayor edad (dos a siete años) que otras infecciones por Hib, y su inexistencia en los indios navajos y esquimales de Alaska. El cuadro de laringitis y fiebre evoluciona pronto hacia disfagia, babeo y obstrucción de las vías respiratorias. También ocurre epiglotitis en adultos.

La *celulitis* por Hib afecta a niños pequeños. La localización más frecuente es la cabeza o el cuello y las zonas afectadas adquieren en ocasiones una coloración azul-rojiza característica. La mayoría de los pacientes presenta bacteriemia, y 10% muestra un foco adicional de infección.

Haemophilus influenzae tipo b causa *neumonía* en los lactantes. La infección es clínicamente indistinguible de otros tipos de neumonía bacteriana (p. ej., neumonía neumocócica) excepto por el hecho de que tiene una mayor tendencia a afectar la pleura.

Algunos otros procesos invasores menos frecuentes pueden representar manifestaciones clínicas importantes de la infección por Hib en los niños. Entre ellos se encuentran: osteomielitis, artritis séptica, pericarditis, celulitis orbitaria, endoftalmitis, infección de las vías urinarias, abscesos y bacteriemia sin foco identificable. Como ya hemos mencionado, las infecciones producidas por Hib son infrecuentes en los pacientes mayores de seis años de edad.

Haemophilus influenzae no tipificable

H. influenzae no tipificable es una causa frecuente de neumonía bacteriana extrahospitalaria en el adulto. La neumonía por *H. influenzae* no tipificable es especialmente frecuente en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD) y en los que presentan SIDA. Las características clínicas de la neumonía por *H. influenzae* son similares a las que se observan en otros tipos de neumonía bacteriana (entre ellas la neumonía neumocócica). Los pacientes presentan fiebre, tos y expectoración purulenta, por lo común durante varios días. La radiografía de tórax muestra infiltrados alveolares con distribución parcelar o lobular. La tinción de Gram del esputo muestra predominio de bacterias pequeñas, pleomórficas, cocobacilares gramnegativas.

Las exacerbaciones de la COPD causadas por *H. influenzae* no tipificable se caracterizan por incremento de la tos, expectoración y disnea. La fiebre es de poca intensidad y en la radiografía de

tórax no se observan infiltrados.

Haemophilus influenzae no tipificable es una de las tres causas más frecuentes de otitis media en la infancia (las otras dos son *S. pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*). Los lactantes muestran fiebre e irritación, mientras que los niños de mayor edad señalan la presencia de dolor en el oído. A menudo, la otitis media está precedida por síntomas de infección viral de las vías respiratorias superiores. El diagnóstico se realiza mediante otoscopio neumático. El diagnóstico etiológico, aunque no se busca de manera sistemática, se puede realizar mediante timpanocentesis y cultivo del líquido del oído medio.

Haemophilus influenzae no tipificable también produce sepsis puerperal y representa una causa importante de bacteriemia neonatal. Las cepas no tipificables suelen ser de biotipo IV y causan enfermedad invasora después de colonizar el aparato genital femenino.

Haemophilus influenzae no tipificable causa sinusitis en adultos y niños. Además, esta bacteria es una causa menos frecuente de diversas infecciones invasoras que se observan principalmente en pequeñas series descriptivas y en casos únicos. Estas infecciones son: empiema, epiglotitis del adulto, pericarditis, celulitis, artritis séptica, osteomielitis, endocarditis, colecistitis, infecciones intraabdominales, infecciones de las vías urinarias, mastoiditis, infección de injerto aórtico y bacteriemia sin foco detectable.

Diagnóstico

El método más fiable para establecer el diagnóstico de infección por Hib es la recuperación del microorganismo en cultivo. El líquido cefalorraquídeo (LCR) de un paciente en el que se sospecha meningitis debe ser estudiado mediante tinción de Gram y cultivo. La presencia de cocobacilos gramnegativos en muestras de LCR teñidas con Gram es un indicio fuerte de meningitis por Hib. La recuperación del microorganismo en el LCR confirma el diagnóstico. Los cultivos de otros líquidos corporales normalmente estériles como la sangre, el líquido articular, el líquido pleural, el líquido pericárdico y el derrame subdural tienen carácter confirmador en otras infecciones.

La detección de PRP representa un método auxiliar al cultivo para el diagnóstico rápido. Las pruebas de inmunoelectroforesis, aglutinación del látex, conglutinación e inmunoadsorción ligada a enzimas son eficaces para detectar PRP. Estas determinaciones son de particular utilidad cuando los pacientes han recibido previamente tratamiento antimicrobiano y, por tanto, es probable que presenten cultivos negativos.

Antes de los primeros años del decenio de 1980, las cepas no tipificables se confundían frecuentemente con Hib debido a su autoaglutinación cuando se determinaban los serotipos en pruebas de aglutinación. Debido a que *H. influenzae* no tipificable es principalmente un patógeno de las mucosas, es un componente de una flora mixta; esta situación hace muy difícil el diagnóstico etiológico. Un fuerte argumento a favor de la infección por *H. influenzae* no tipificable es el predominio de cocobacilos gramnegativos entre abundantes leucocitos polimorfonucleares en una

muestra de esputo teñida con Gram y procedente de un paciente con sospecha de neumonía o traqueobronquitis. El cultivo de esputo es útil cuando se interpreta junto con los resultados de la tinción de Gram. Aunque en una pequeña proporción de pacientes con neumonía por *H. influenzae* no tipificable se puede detectar bacteriemia, la mayor parte de estos pacientes presenta hemocultivos negativos.

El diagnóstico de otitis media se realiza por la detección de líquido en el oído medio mediante otoscopia neumática. El diagnóstico etiológico requiere la timpanocentesis, pero no se realiza de manera sistemática. También es necesario un procedimiento invasor para identificar la causa de la sinusitis; por tanto, el tratamiento suele ser empírico una vez que se sospecha el diagnóstico por los síntomas clínicos y los datos en las radiografías de senos.

Tratamiento

El tratamiento inicial en la meningitis por Hib debe consistir en una cefalosporina como ceftriaxona o cefotaxima. En los niños, la dosis de ceftriaxona es de 75 a 100 mg/kg diarios administrados en dos dosis con un intervalo de 12 h. La dosis pediátrica de cefotaxima son 200 mg/kg/día repartidos en cuatro dosis con intervalos de 6 h. Las dosis en el adulto son 2 g cada 12 h en el caso de la ceftriaxona y 2 g cada 4 a 6 h con la cefotaxima. Otra opción terapéutica para el tratamiento inicial es la ampicilina (200 a 300 mg/kg/día repartidos en cuatro dosis) más cloranfenicol (75 a 100 mg/kg día repartidos en cuatro dosis). El tratamiento se debe continuar durante un total de una a dos semanas.

La administración de glucocorticoides a los pacientes con meningitis por Hib reduce la incidencia de secuelas neurológicas. El mecanismo más probable es la reducción de la inflamación inducida por mediadores de la inflamación de la pared bacteriana cuando los microorganismos son destruidos por los agentes antimicrobianos. La dexametasona (0.6 mg/kg al día por vía intravenosa, en cuatro dosis divididas, durante dos días) se recomienda para el tratamiento de la meningitis por Hib en niños mayores de dos meses de edad.

Las infecciones invasoras distintas de la meningitis se deben tratar con los mismos agentes antimicrobianos. En la epiglotitis, la dosis de ceftriaxona es de 50 mg/kg/día, y la de cefotaxima de 150 mg/kg/día, fraccionada cada 8 h. La epiglotitis constituye una urgencia médica en la que es absolutamente imprescindible mantener la permeabilidad de la vía respiratoria. La duración del tratamiento está determinada por la respuesta clínica. Suele ser apropiado un ciclo de una a dos semanas.

Muchas infecciones producidas por cepas no tipificables de *H. influenzae,* como la otitis media, la sinusitis y las exacerbaciones de COPD, pueden tratarse con antimicrobianos orales. Alrededor de 25% de las cepas no tipificables produce betalactamasa y muestra resistencia a la ampicilina. Las infecciones producidas por cepas resistentes a la ampicilina se pueden tratar con diversos agentes, como trimetoprim-sulfametoxazol, amoxicilina/ácido clavulánico, diversas cefalosporinas de amplio espectro, y nuevos macrólidos (azitromicina y claritromicina). Las fluoroquinolonas son muy activas

contra *H. influenzae* pero en la actualidad no se recomiendan en el tratamiento de los niños o las embarazadas por los posibles efectos en el cartílago articular.

Prevención

Vacunación

(véase también cap. 107) El desarrollo de vacunas conjugadas que evitan las infecciones invasoras por Hib en lactantes y niños ha tenido un éxito espectacular. En Estados Unidos se han aprobado tres de estas vacunas. Además de elaborar una respuesta de anticuerpos protectores, estas vacunas previenen la enfermedad al reducir la colonización faríngea por *H. influenzae* tipo b.

Todos los niños deben ser vacunados con una vacuna conjugada frente a Hib, recibiendo la primera dosis hacia los dos meses de edad, el resto de la primera serie entre los dos y seis meses, y una dosis de recuerdo a los 12 a 15 meses de edad. Las recomendaciones específicas presentan variaciones según las diferentes vacunas conjugadas. El lector debe remitirse a las recomendaciones de la American Academy of Pediatrics. En la actualidad no existen vacunas disponibles para la prevención de la enfermedad causada por *H. influenzae* no tipificable.

Quimioprofilaxis

El riesgo de enfermedad secundaria es mayor del habitual en los contactos en el hogar de pacientes con infección por Hib. La tasa de ataque es de hasta 4% entre los lactantes susceptibles. Por tanto, todos los miembros de la familia (niños y adultos a excepción de las embarazadas) donde existen contactos menores de cuatro años de edad deben recibir profilaxis con rifampicina oral. (Esta regla no se aplica cuando todos los contactos menores de cuatro años de edad han sido inmunizados por completo con vacuna conjugada.) Los niños menores de 12 años de edad deben ser tratados con rifampicina a una dosis de 20 mg/kg una vez al día durante cuatro días, y los adultos con 600 mg diarios durante cuatro días. El caso índice debe ser tratado con rifampicina antes del alta hospitalaria, o en el momento de la misma, debido a que los agentes antimicrobianos utilizados en el tratamiento de la meningitis no erradican de manera fiable el Hib de la nasofaringe.

Cuando se han producido dos casos o más de enfermedad invasora por Hib, en un lapso de 60 días, en una guardería a la que acuden niños con vacunación incompleta, está indicado administrar rifampicina a todos los niños y al personal, como se ha descrito en los contactos domésticos. La quimioprofilaxis no está indicada en las guarderías ni en las personas que tienen contacto con un caso índice aislado. Se remite al lector a las recomendaciones de la American Academy of Pediatrics.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Haemophilus influenzae biogrupo *aegyptius*

El biogrupo *aegyptius* de *H. influenzae* se denominó al principio *Haemophilus aegyptius* debido a sus características fenotípicas diferentes de las de *H. influenzae.* Sin embargo, estudios más recientes de hibridación de DNA y transformación de DNA han demostrado que *H. aegyptius* y *H. influenzae* son miembros de la misma especie.

El biogrupo *aegyptius* de *H. influenzae* se ha asociado desde hace tiempo con conjuntivitis. Además, sabemos en la actualidad que esta cepa es la causa de la fiebre purpúrica brasileña (*Brazilian purpuric fever*, BPF), que fue identificada al principio en 1984 en la ciudad brasileña de Promissao. La existencia de muchas características fenotípicas y genotípicas comunes entre las diferentes cepas de *H. influenzae* biogrupo *aegyptius* que causan BPF indica que estas cepas representan un clon de *H. influenzae.* La edad de máxima incidencia de la BPF es de uno a cuatro años, con un intervalo de tres meses a ocho años. La enfermedad puede aparecer de manera esporádica o en brotes. Característicamente, tras un episodio de conjuntivitis purulenta aparece fiebre alta con vómito y dolor abdominal. Al cabo de 12 a 48 h del inicio el paciente presenta petequias, púrpura y necrosis periférica, con colapso vascular. Las alteraciones analíticas características son trombocitopenia, prolongación del tiempo de protrombina, datos uniformemente inespecíficos en el LCR y hemocultivos positivos para el biogrupo *aegyptius* de *H. influenzae.* En los estudios iniciales se señaló una mortalidad alta (70%), pero en estudios posteriores se ha observado que existen formas más leves de la enfermedad. La mayor parte de los pacientes presenta conjuntivitis purulenta curada o en fase de resolución, y el cultivo de la conjuntiva resulta positivo en cerca de la tercera parte de los casos. La BPF se ha detectado en varias poblaciones de Brasil y en dos ocasiones en Australia.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Haemophilus ducreyi

Haemophilus ducreyi es el agente causal del chancro blando o chancroide (cap. 115), una enfermedad de transmisión sexual caracterizada por úlceras genitales y linfadenitis inguinal. *H. ducreyi* representa un problema sanitario importante en los países en vías de desarrollo. Aunque esta infección es menos frecuente en Estados Unidos, su incidencia se ha incrementado de manera espectacular durante los últimos años. Además de representar una causa de morbilidad en sí mismo, el chancro blando se vincula con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) debido al papel que desempeña la ulceración genital en la transmisión del virus de inmunodeficiencia humana.

Microbiología

H. ducreyi es una bacteria cocobacilar gramnegativa de crecimiento exigente y que requiere el factor X (hemina). Aunque en consideración de este requisito se ha clasificado a la bacteria en el género *Haemophilus*, los estudios de homología del DNA y de quimiotaxonomía han establecido diferencias sustanciales entre *H. ducreyi* y otras especies de *Haemophilus.* Es probable que en el futuro se efectúe una nueva clasificación taxonómica de este microorganismo, aunque serán necesarios nuevos estudios para ello.

La histología de la úlcera genital del chancro blando se caracteriza por infiltrados perivasculares e intersticiales de macrófagos y linfocitos CD4+ y CD8+. Este aspecto es congruente con una respuesta de hipersensibilidad de tipo retardado, mediada por células. La presencia de células CD4+ y de macrófagos puede explicar, en parte, la facilitación de la transmisión del VIH en pacientes con chancro blando.

Epidemiología y prevalencia

El chancro blando es una causa frecuente de úlceras genitales en los países en vías de desarrollo. En Estados Unidos es en la actualidad endémico, y desde 1981 se han producido varios brotes importantes. Los aspectos epidemiológicos que se han repetido en estos brotes han sido los siguientes: 1) la transmisión ha sido predominantemente heterosexual; 2) los varones han sido más afectados que las mujeres en proporciones de 3:1 a 25:1; 3) las prostitutas han desempeñado un papel importante en la transmisión de la infección, y 4) existe un vínculo estrecho entre chancro blando y el consumo de drogas ilegales. Sin duda, la incidencia de chancro blando aumentará en Estados Unidos durante los años venideros, y las úlceras genitales que acompañan a esta infección

seguirán desempeñando un papel en la transmisión del virus de inmunodeficiencia humana.

Manifestaciones clínicas

La infección se adquiere debido a la rotura del epitelio durante el contacto sexual con una persona infectada. Tras un período de incubación de cuatro a siete días, aparece la lesión inicial, que consiste en una pápula rodeada por eritema. A los dos a tres días, la pápula se convierte en una pústula que se rompe espontáneamente y da lugar a una úlcera bien circunscrita que por lo general no presenta induración (fig. 130-2). Las úlceras son dolorosas y sangran fácilmente; la piel adyacente muestra una inflamación escasa o nula. Alrededor de 50% de los pacientes presenta linfadenopatía inguinal hipersensible que con frecuencia desarrolla fluctuación y se rompe espontáneamente. Los pacientes por lo general buscan atención médica después de una a tres semanas de síntomas dolorosos.

FIGURA 130-2.



Chancroide, con las úlceras penianas características y adenitis (buba) inguinal izquierda asociada.

La presentación del chancro blando no incluye por lo común todas las características clínicas típicas

y, en ocasiones, es atípica. Las úlceras múltiples pueden confluir y formar úlceras gigantes. Las úlceras pueden aparecer y después resolverse, con linfadenitis inguinal (fig. 130-2) y supuración al cabo de una a tres semanas; el cuadro clínico se puede confundir con el del linfogranuloma venéreo. Las úlceras múltiples de pequeño tamaño pueden imitar una foliculitis. Otras consideraciones en el diagnóstico diferencial son las infecciones que conllevan ulceración genital como la sífilis primaria, el condiloma plano de la sífilis secundaria, el herpes genital y la donovanosis. En casos infrecuentes, las lesiones del chancro blando se infectan secundariamente por bacterias y el resultado es una inflamación muy extendida.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico de chancro blando suele ser impreciso y siempre se debe intentar la confirmación analítica en los casos de sospecha. La tinción de Gram de un raspado de la lesión puede revelar la presencia de los cocobacilos gramnegativos característicos, aunque la presencia de otras bacterias suele hacer difícil la interpretación de este resultado. El diagnóstico preciso del chancro blando se realiza mediante el cultivo de *H. ducreyi* a partir de la lesión. Además, se debe valorar el aspirado y cultivo de la linfadenitis supurada. Debido a que el microorganismo tiene dificultades para el crecimiento en cultivo es necesario utilizar medios selectivos y con suplementos. Existe un análisis nuevo basado en la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) para amplificar simultáneamente los objetivos de DNA de *H. ducreyi, Treponema pallidum* y virus del herpes simple tipos 1 y 2. Cuando salga al mercado, este análisis será un método importante para el diagnóstico causal de las úlceras genitales.

Tratamiento

El esquema terapéutico recomendado por los Centers for Disease Control and Prevention es una sola dosis oral de azitromicina de 1 g. Otras opciones son ceftriaxona (250 mg intramusculares en una sola dosis), ciprofloxacina (500 mg por vía oral cada 12 h durante tres días) o eritromicina base (500 mg por vía oral cada 8 h durante siete días). Las cepas clínicas de los pacientes que no responden de inmediato al tratamiento se deben someter a estudios de sensibilidad. En los pacientes con infección por VIH la cicatrización es lenta y a veces se requiere un esquema más prolongado. El fracaso terapéutico en los individuos seropositivos para VIH refleja con frecuencia una coinfección, en particular por virus del herpes simple. Los contactos de los pacientes con chancroide se deben identificar y someter a tratamiento a pesar de no exhibir síntomas a condición de que hayan tenido relaciones sexuales con el paciente durante los 10 días anteriores al inicio de los síntomas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Otras especies de *Haemophilus*

Las distintas especies de *Haemophilus* se recuperan con frecuencia como componentes de la flora normal de las vías respiratorias superiores del ser humano. No obstante, estas bacterias no suelen causar infección debido a su baja capacidad patógena. Las especies de *Haemophilus* son microorganismos de crecimiento exigente y por lo común crecen de manera lenta. Las especies implicadas en las infecciones humanas son *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus* y *Haemophilus paraphrophilus* (cap. 131); *Haemophilus parahaemolyticus; Haemophilus haemolyticus* y *Haemophilus segnis.* Las especies de *Haemophilus* se diferencian entre sí por varias características, principalmente por sus requisitos de factores X y V. Las especies denominadas *para-* requieren el factor V pero no el factor X para su crecimiento, mientras que las demás requieren el X y V o sólo el X.

Algunas especies de *Haemophilus*, en especial *H. parainfluenzae*, causan una cantidad creciente de casos de endocarditis y se deben considerar como causa posible, en particular cuando el hemocultivo inicial es negativo pero la sospecha de endocarditis es poderosa. Los hemocultivos se incuban durante dos semanas para aumentar la probabilidad de aislar a las especies de *Haemophilus* de crecimiento lento. La endocarditis por esta causa tiene una evolución subaguda, pero su cuadro clínico es variable.

Las especies de *Haemophilus* pueden causar diversas infecciones que afectan a casi todos los órganos y sistemas. La mayor parte de estas manifestaciones infrecuentes han sido observadas como casos aislados y pequeñas series.

Tratamiento

Las características de sensibilidad antimicrobiana de otras especies de *Haemophilus* son similares a las de *H. influenzae.* Algunas cepas producen betalactamasa y son, por tanto, resistentes a la ampicilina. Otras cepas son sensibles a la ampicilina, y este agente se ha utilizado con buenos resultados en el tratamiento de muchas infecciones. Otros agentes alternativos con actividad adecuada frente a la mayor parte de las especies de *Haemophilus* son trimetoprim-sulfametoxazol, cefalosporinas de tercera generación, tetraciclina, cloranfenicol y aminoglucósidos. La endocarditis producida por cepas sensibles a la ampicilina se debe tratar con ampicilina más un aminoglucósido.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Bong CT et al: *Haemophilus ducreyi*: Clinical features, epidemiology, and prospects for disease control. Microbes Infect 4:1141, 2002 [PMID: 12361914]

Committee on Infectious Diseases: *Haemophilus influenzae* infections, in *2000 Red Book, Report of the Committee on Infectious Diseases,* LK Pickering et al (eds). Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2000

Faden H et al: Relationship between nasopharyngeal colonization and the development of otitis media in children. J Infect Dis 175:1440, 1997 [PMID: 9180184]

Foxwell AR et al: Nontypeable *Haemophilus influenzae*: Pathogenesis and prevention. Microbiol Mol Biol Rev 62:294, 1998 [PMID: 9618443]

Hoban DJ et al: Worldwide prevalence of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997–1999. Clin Infect Dis 32(Suppl):S81, 2001

Munson E et al: Comparison of porphyrin-based, growth factor–based and biochemical-based testing methods for identification of *Haemophilus influenzae*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 21:196, 2002 [PMID: 11957021]

Orle KA et al: Simultaneous PCR detection of *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, and herpes simplex virus 1 and 2 from genital ulcers. J Clin Microbiol 34:49, 1996 [PMID: 8748271]

Peltola H: Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: Global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. Clin Microbiol Rev 13:302, 2000 [PMID: 10756001]

Sarangi J et al: Invasive *Haemophilus influenzae* disease in adults. Epidemiol Infect 124:441, 2000 [PMID: 10982068]

Sethi S et al: New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 347:465, 2002 [PMID: 12181400]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Microorganismos del grupo HACEK

Los microorganismos HACEK son un grupo de microorganismos gramnegativos de crecimiento lento y exigente que requieren una atmósfera con dióxido de carbono para crecer. Las especies que pertenecen a este grupo son diversas especies de ***H****aemophilus,* ***A****ctinobacillus actinomycetemcomitans,* ***C****ardiobacterium hominis,* ***E****ikenella corrodens* y ***K****ingella kingae.* Las bacterias HACEK residen normalmente en la cavidad bucal y se han relacionado con infecciones localizadas en la boca. También pueden causar infecciones sistémicas graves, principalmente endocarditis bacteriana (cap. 109).

De las bacterias del grupo HACEK, las especies de *Haemophilus, A. actinomycetemcomitans* y *C. hominis* son las que se asocian con mayor frecuencia a endocarditis, que puede aparecer sobre válvulas nativas o protésicas. En series amplias de casos de endocarditis infecciosa, hasta 3% de los casos es atribuible a microorganismos HACEK. La evolución clínica de la endocarditis por microorganismos HACEK suele ser subaguda; no obstante, es frecuente la embolia. La prevalencia global de embolia importante vinculada a la endocarditis producida por estos microorganismos oscila entre 28 y 71%, según las series. En la ecocardiografía se observan vegetaciones valvulares hasta en 85% de los pacientes. Estas vegetaciones suelen ser grandes, aunque su tamaño no es directamente proporcional al riesgo de embolia. El hemocultivo del paciente con sospecha de endocarditis por HACEK demora hasta 30 días en hacerse positivo, de manera que al laboratorio de microbiología se debe notificar sobre esta posibilidad. No obstante, la mayor parte de los cultivos que al final revela un microorganismo HACEK se hace positivo en la primera semana, especialmente gracias a los sistemas mejorados de cultivo como BACTEC. Además, las técnicas a base de reacción en cadena de la polimerasa están facilitando el diagnóstico de infecciones por HACEK. Estos microorganismos son de crecimiento lento, así que las pruebas con antimicrobianos son difíciles y no siempre es posible identificar con precisión las cepas productoras de betalactamasa. Este factor se debe tomar en cuenta al seleccionar el tratamiento. La precisión de las pruebas de sensibilidad mejora utilizando el método de la prueba E.

La endocarditis de las válvulas originales se trata administrando antimicrobianos durante cuatro semanas, mientras que en la de las prótesis valvulares se prolonga durante seis semanas. El índice de curación para la endocarditis de las prótesis valvulares por HACEK es alto. A diferencia de la endocarditis protésica por otros microorganismos gramnegativos, la endocarditis por HACEK casi siempre responde únicamente con antimicrobianos, es decir, sin necesidad de operar. En el cuadro

131-1 figuran las recomendaciones para el tratamiento de la endocarditis por especies de ***H****aemophilus,* ***A****ctinobacillus actinomycetemcomitans,* ***C****ardiobacterium hominis,* ***E****ikenella corrodens* y ***K****ingella kingae*.

Cuadro 131-1. Tratamiento de la endocarditis por microorganismos del grupo HACEK

Microorganismo	Tratamiento inicial	Otras opciones	Comentarios
Especies de *Haemophilus*	Ceftriaxona (2 g diarios)	Fluoroquinolonas,[b] ampicilina/sulbactam	Si el microorganismo no produce betalactamasa se puede aplicar ampicilina ± aminoglucósido.
Actinobacillus actinomycetemcomitans	Ceftriaxona (2 g diarios)	Penicilinas semisintéticas (p. ej., mezlocilina), TMP-SMX, fluoroquinolonas,[b] azitromicina	La información sobre la eficacia de otros esquemas distintos de penicilinas semisintéticas o cefalosporinas de tercera generación es muy limitada.
Cardiobacterium hominis	Penicilina (16-18 millones de U c/4 h) ± gentamicina (5-6 mg/kg/día c/8 h)	Ceftriaxona, ampicilina/sulbactam	No se ha comprobado la utilidad de los aminoglucósidos. El microorganismo suele ser pansensible, pero se han publicado casos de resistencia a la penicilina.
Eikenella corrodens	Ampicilina (2 g c/4 h)	Ceftriaxona, fluoroquinolonas[b]	El microorganismo es resistente a la clindamicina y el metronidazol.
Kingella kingae	Ceftriaxona (2 g diarios) o ampicilina/sulbactam (3 g de ampicilina c/6 h)	Fluoroquinolonas,[b] vancomicina, clindamicina, macrólidos, TMP-SMX	La prevalencia de cepas productoras de betalactamasa está aumentando. La eficacia para la infección invasora se demuestra mejor en los esquemas de primera línea.

[a] Se deben realizar pruebas de sensibilidad para guiar el tratamiento.

[b] No se recomienda administrar fluoroquinolonas a niños menores de 17 años de edad.

Nota: TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

Especies de *Haemophilus*

Varias especies de *Haemophilus* causan más de 50% de los casos de endocarditis por HACEK. *H. aphrophilus* y *H. parainfluenzae,* son las más comunes; *H. paraphrophilus* es menos frecuente. Hasta 50% de los pacientes con endocarditis valvular por *Haemophilus* tiene antecedente de alguna valvulopatía cardíaca, 60% ha estado enfermo durante menos de dos meses y 50% se encuentra anémico. Entre 19 y 50% de estos individuos desarrolla insuficiencia cardíaca congestiva. En las series más antiguas el índice de mortalidad era de 30 a 50% y la mayor parte de las muertes se atribuía a embolia cerebral; por lo contrario, en la actualidad los estudios más recientes indican que el índice de mortalidad es <5%. En algunos casos raros, *H. parainfluenzae* se ha identificado en otras infecciones como meningitis, abscesos cerebrales, dentales y hepáticos; neumonía y septicemia.

Tratamiento

Véase el cuadro 131-1.

Actinobacillus actinomycetemcomitans

A. actinomycetemcomitans es otro comensal de crecimiento lento de la cavidad bucal que se puede aislar en infecciones de tejidos blandos y abscesos, relacionado con *Actinomyces israelii.* En cerca de 30% de lesiones actinomicóticas se recupera *A. actinomycetemcomitans* en cultivo. Este microorganismo puede dar lugar a una enfermedad peroodontal grave y destructiva caracterizada por la pérdida del hueso alveolar de molares e incisivos, tanto en niños como en adultos. Los pacientes típicos que desarrollan endocarditis por este microorganismo padecen enfermedad periodontal grave y valvulopatía subyacente; la endocarditis conlleva una incidencia alta de fenómenos embólicos. *A.actinomycetemcomitans* se ha aislado en pacientes con abscesos cerebrales, meningitis, parotiditis, osteomielitis, infección de las vías urinarias, neumonía y empiema, entre otras infecciones.

Tratamiento

Véase el cuadro 131-1.

Cardiobacterium hominis

C. hominis causa endocarditis principalmente en pacientes con alguna valvulopatía de fondo o con una prótesis valvular. A diferencia de otras bacterias HACEK, *C. hominis* suele lesionar a la válvula aórtica. Muchos pacientes presentan signos y síntomas de infección de larga duración antes de que se realice el diagnóstico, y son frecuentes las embolias, vasculitis, accidentes cerebrovasculares, glomerulonefritis por inmunocomplejos o artritis en el momento de la presentación. De la misma

manera que en los casos de endocarditis por otros microorganismos HACEK, son frecuentes la embolia, los aneurismas micóticos y la insuficiencia cardíaca congestiva.

Tratamiento

Véase el cuadro 131-1.

Eikenella corrodens

E. corrodens es un microorganismo gramnegativo facultativo de crecimiento exigente que forma parte de la flora endógena de la cavidad bucal y la nasofaringe. Se recupera con mayor frecuencia junto con otras especies bacterianas en los puntos de infección. El origen de la infección por *E. corrodens* puede ser una herida por mordedura humana (lesiones con el puño cerrado), endocarditis, infecciones de los tejidos blandos de la cabeza y el cuello, infecciones de los tejidos blandos en drogadictos, osteomielitis, infecciones respiratorias, corioamnionitis, infecciones ginecológicas vinculadas a dispositivos intrauterinos, meningitis y abscesos cerebrales, así como abscesos viscerales.

Tratamiento

Véase el cuadro 131-1.

Kingella kingae

K. kingae es un bacilo gramnegativo, hemolítico beta, caprichoso e inmóvil. Gracias a la tecnología microbiológica moderna, este microorganismo cada vez se aísla con mayor frecuencia. En una serie reciente, *K. kingae* fue la causa de hasta 50% de las osteomielitis y artritis sépticas en niños menores de dos años de edad. También es la tercera causa más común de artritis séptica en niños menores de 24 meses de edad; sólo son más frecuentes las especies de estafilococo y estreptococo. En niños de menos de cuatro años de edad, existen pruebas de colonización prolongada de la nasofaringe, con frecuencias de portadores de 10%. Las infecciones por *K. kingae* con bacteriemia se vinculan con estomatitis. Tanto la colonización por *K. kingae* como el herpes primario (una causa importante de estomatitis) alcanzan un máximo en niños de seis a 48 meses de edad. La bacteriemia por *K. kingae* puede presentarse con un exantema petequial similar al de la sepsis por *Neisseria meningitidis.*

A diferencia de otras infecciones por *K. kingae*, la endocarditis infecciosa se da en niños mayores y adultos. La mayoría de las pacientes tiene una valvulopatía de base. Como sucede en la endocarditis por otros microorganismos HACEK, la incidencia de complicaciones es alta, con embolias arteriales, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia tricuspídea e insuficiencia cardíaca congestiva con colapso cardiovascular.

Tratamiento

Véase el cuadro 131-1.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Otras bacterias gramnegativas

Especies de *Acinetobacter*

Véase el capítulo 134.

Achromobacter xylosoxidans

Llamado antes *Alcaligenes xylosoxidans*, este bacilo gramnegativo forma parte probablemente de la flora intestinal endógena y ha sido aislado en fuentes de agua. Los pacientes con inmunodepresión parecen presentar un riesgo aumentado de infección por este microorganismo. El origen nosocomial al que han sido atribuidos varios brotes de infección por *A. xylosoxidans* puede estar en relación con preparados contaminados de fluidoterapia intravenosa y contaminación de transductores de presión y desinfectantes. La enfermedad clínica se ha vinculado a aislados en muchas localizaciones, como sangre (a menudo por dispositivos intravasculares infectados), orina, secreciones respiratorias, líquido cefalorraquídeo, líquido peritoneal y pleural, así como en prótesis valvulares con endocarditis. La bacteriemia adquirida en la comunidad por *A. xylosoxidans* se suele dar en el contexto de una neumonía. La quinta parte de los casos tiene lesiones cutáneas metastásicas. La mortalidad publicada es de 67%, similar a las frecuencias de otras neumonías bacterianas por gramnegativos.

Tratamiento

Las pruebas de sensibilidad *in vitro* de todos los aislados clínicamente relevantes son esenciales para la selección del tratamiento apropiado.

Agrobacterium radiobacter (*tumefaciens*)

Este microorganismo se ha vinculado a infecciones intravasculares relacionadas con catéteres en pacientes inmunodeprimidos, especialmente en aquéllos con infección por el VIH. Las infecciones de alcance clínico producidas por *A. radiobacter* son infecciones de prótesis articulares y prótesis valvulares, bacteriemia, peritonitis e infecciones de las vías urinarias.

Tratamiento

Para la elección del tratamiento son esenciales las pruebas de sensibilidad antibiótica.

Especies de *Capnocytophaga*

Este género de cocobacilos gramnegativos fusiformes, alargados y delgados es anaerobio

facultativo y requiere una atmósfera enriquecida con dióxido de carbono para su crecimiento óptimo. *C. ochracea, C. gingivalis* y *C. sputigena* son habitantes normales de la cavidad bucal humana y también se han aislado en el aparato genital femenino. Además, se han publicado casos de aislamiento en sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) y líquidos respiratorios (entre ellos los derrames pleurales). Estos microorganismos se han aunado a sepsis en pacientes inmunodeprimidos; muestran un riesgo especial los pacientes con leucemia mieloide aguda o con leucemia linfocítica aguda. En el paciente inmunocompetente estas tres especies probablemente intervengan en la periodontitis juvenil circunscrita; no obstante, también se han aislado en otras muchas localizaciones, por lo común como parte de una infección polimicrobiana. Las pruebas de sensibilidad *in vitro* de estos microorganismos son difíciles de llevar a cabo debido a su lento crecimiento y a que se trata de microorganismos exigentes.

Capnocytophaga canimorsus y *C. cynodegmi* son especies endógenas en la cavidad bucal del perro. Los pacientes infectados por estas especies suelen presentar antecedentes de mordedura por perros o exposición a perros sin arañazos o mordeduras. La asplenia, el tratamiento con glucocorticoides y el alcoholismo son factores predisponentes y se vinculan con infecciones relativamente fulminantes. El intervalo entre la mordedura del perro y la presentación del cuadro tiene un promedio de cinco días, aunque puede oscilar entre un día y un mes. *C. canimorsus* causa una amplia gama de infecciones, como sepsis grave con choque y coagulación intravascular diseminada, meningitis, endocarditis, celulitis y artritis séptica. En el paciente con asplenia que ha sufrido recientemente la mordedura de un perro es necesario considerar la posibilidad de infección por este microorganismo debido a que puede causar un cuadro de evolución rápida con fallecimiento del paciente.

Tratamiento

Aunque la penicilina se ha considerado el tratamiento de primera línea en las infecciones por *C. ochracea, C. gingivalis* y *C. sputigena*, cada vez son más frecuentes los aislados que producen betalactamasa. También está aumentando la resistencia a las fluoroquinolonas. Como tratamiento empírico se recomienda en la actualidad la administración de clindamicina (600 a 900 mg cada 6 u 8 h) o de combinaciones de fármacos que incluyan un derivado de la penicilina más un inhibidor de la betalactamasa, como ampicilina/sulbactam (1.5 a 3 g de ampicilina cada 6 h). La penicilina (12 a 18 millones de U diarias divididas cada 6 h) es el fármaco preferente en las infecciones por *C. canimorsus.* Esta pauta también se debe administrar de forma profiláctica a los pacientes con asplenia que presentan lesiones de mordedura por un perro. Los pacientes en los que se sospecha una infección por *C. canimorsus* se deben tratar de manera empírica debido a que la identificación de este microorganismo y la valoración de su sensibilidad antibiótica pueden tardar muchos días. Otros fármacos frente a los que se ha observado que *C. canimorsus* presenta sensibilidad son la clindamicina, el imipenem, las quinolonas y las cefalosporinas de tercera generación.

Chromobacterium violaceum

Este microorganismo no suele ser un patógeno para el ser humano, aunque ha dado lugar a

algunos casos de infecciones graves de riesgo vital, con sepsis grave y abscesos metastásicos, en especial en niños. *C. violaceum* es un bacilo gramnegativo, delgado, ligeramente curvado y anaerobio facultativo que reside en el agua y la tierra de zonas tropicales y que causa infección tras la contaminación de heridas cutáneas. Los pacientes con alteraciones en la función de los neutrófilos (p. ej., los que presentan enfermedad granulomatosa crónica) muestran una frecuencia inusual de infecciones por este microorganismo. En Estados Unidos, se ha descrito una tasa de mortalidad por infección con *C. violaceum* de más de 60 por ciento.

Tratamiento

Por lo común, *C. violaceum* es sensible a ciprofloxacina (500 mg cada 12 h por vía oral o 400 mg cada 12 h por vía intravenosa), trimetoprim-sulfametoxazol, gentamicina y cloranfenicol.

Especies de *Chryseobacterium*

C. meningosepticum y *C. indologenes* se clasificaban en el pasado como especies de *Flavobacterium*. *C. meningosepticum* es un microorganismo ubicuo y causa importante de infecciones nosocomiales. Se ha relacionado con brotes de infección transmitidos por líquidos como desinfectantes y soluciones de limpieza de catéteres arteriales, y antibióticos en aerosol, así como con infecciones esporádicas por dispositivos permanentes, viales, drenajes bajo agua, sondas de alimentación y otros dispositivos asociados con líquidos. Los pacientes con infección nosocomial por *C. meningosepticum* suelen tener situaciones de inmunodepresión (p. ej., en relación con tumores malignos). Este microorganismo también se ha vinculado a meningitis (fundamentalmente neonatal), sepsis, endocarditis, bacteriemia, infecciones de tejidos blandos y neumonía. *C. indologenes* ha provocado bacteriemia, septicemia y neumonía, fundamentalmente en pacientes inmunodeprimidos con catéteres o sondas.

Tratamiento

El tratamiento antibiótico debe estar basado en la sensibilidad del microorganismo debido a la alta probabilidad de que *C. meningosepticum* produzca betalactamasa. Las descripciones iniciales señalaban que la vancomicina podría ser eficaz, pero datos más recientes refutan esa conclusión.

Plesiomonas shigelloides

Este microorganismo, que vive en el agua dulce, causa cuadros de diarrea aguda (cap. 113) y, en ocasiones, de enfermedad extraintestinal grave. *P. shigelloides* se transmite al ser humano mediante la ingestión de agua o alimentos contaminados. Este bacilo móvil, gramnegativo y anaerobio facultativo suele causar diarrea leve con heces acuosas. Se han observado casos de infección extraintestinal grave principalmente en personas inmunodeprimidas, con cuadros de bacteriemia, celulitis, sepsis y meningitis neonatales y artritis séptica.

Tratamiento

Las distintas cepas presentan una importante variabilidad en lo que se refiere a los patrones de sensibilidad antibiótica, y todos los aislados deben ser estudiados en este sentido antes de

seleccionar el tratamiento apropiado.

Especies de *Aeromonas*

Se conocen cinco especies de *Aeromonas* relacionadas con enfermedades en el ser humano, pero más de 85% de estas infecciones de deben a *A. hydrophila*, *A. caviae* y *A. veronii* biovar *sobria. Aeromonas* prolifera en el agua potable y en agua dulce, así como en la tierra. Sigue siendo objeto de controversia si *Aeromonas* produce o no gastroenteritis bacteriana. Aunque muchas descripciones de casos han relacionado *Aeromonas* con gastroenteritis, no se han documentado brotes claros con un único aislamiento, ni existe ningún modelo concluyente en animales, y es frecuente la colonización asintomática del intestino por *Aeromonas.* Sin embargo, se ha demostrado que algunos casos infrecuentes de síndrome hemolítico-urémico después de cuadros de diarrea sanguinolenta son secundarios a la presencia de *Aeromonas.* Además la identificación en estos casos de una enterotoxina (diferente de la toxina análoga de Shiga que produce *Escherichia coli* O157:H7) apoya la hipótesis de que *Aeromonas* es causa de gastroenteritis.

En lactantes con múltiples problemas médicos y en hospedadores inmunodeprimidos, en especial con cáncer o enfermedades hepatobiliares, *Aeromonas* provoca sepsis y bacteriemia. La infección y sepsis por *Aeromonas* se puede dar en pacientes traumatizados con mionecrosis o en quemados expuestos al microorganismo por contaminación ambiental de sus heridas con agua dulce o tierra. La mortalidad oscila entre 25% en el caso de la sepsis en inmunodeprimidos, y más de 90% en pacientes con mionecrosis. *Aeromonas* puede producir lesiones cutáneas similares a las del ectima gangrenoso que se ve en la infección por *Pseudomonas aeruginosa*. Estas lesiones son vesículas hemorrágicas rodeadas de un borde eritematoso con necrosis y ulceración centrales.

Las infecciones de heridas por *Aeromonas* pueden suceder también en adultos sanos que sufren traumatismos banales con contaminación ambiental, en general relacionada con el agua; tras traumatismos graves y lesiones por aplastamiento con sepsis y exposición al ambiente, en particular a tierra; y en infecciones nosocomiales relacionadas con catéteres, heridas quirúrgicas o empleo de sanguijuelas. Otras manifestaciones clínicas son meningitis, peritonitis, neumonía e infecciones oculares.

Tratamiento

El tratamiento debe estar dirigido por las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos. Las especies de *Aeromonas* son en general sensibles a fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacina en dosis de 500 mg cada 12 h por vía oral o 400 mg cada 12 h por vía intravenosa), trimetoprim-sulfametoxazol en una dosis de trimetoprim de 10 mg/kg/día fraccionada en tres o cuatro dosis, cefalosporinas de tercera generación y amino-glucósidos. No obstante, las resistencias van en aumento.

Microorganismos diversos

Existen muchos otros bacilos gramnegativos que pueden causar infecciones ocasionales en

pacientes inmunológicamente no preparados para eliminar microorganismos relativamente poco virulentos o que tienen la desgracia de adquirir un inóculo excepcionalmente grande de éstos. Se trata de especies de *Weeksella*; diversos grupos de los CDC como EF-4, Ve-2 (especies de *Flavimonas*), IVc-2, NO-1, WO-1 y grupo Gilardi WO-1; especies de *Sphingobacterium*; especies de *Protomonas; Ochrobactrum anthropi; Oligella urethralis,* y *Shewanella putrefaciens.* El lector podrá obtener más información sobre estos microorganismos en los textos y referencias bibliográficas de subespecialidad apropiados.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Brouqui P, Raoult D: Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. Clin Microbiol Rev 14:177, 2001 [PMID: 11148009]

Darras-Joly C et al: *Haemophilus* endocarditis: Report of 42 cases in adults and review. Clin Infect Dis 24:1087, 1997 [PMID: 9195062]

Das M et al: Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. Annu Rev Med 48:25, 1997 [PMID: 9046942]

Janda JM et al: Evolving concepts regarding the genus *Aeromonas*: An expanding panorama of species, disease presentations, and unanswered questions. Clin Infect Dis 27:332, 1998 [PMID: 9709884]

Jolivet-Gougeon A et al: *In vitro* susceptibilities of *Capnocytophaga* isolates to beta-lactam antibiotics and beta-lactamase inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 44:3186, 2000 [PMID: 11036049]

Kugler KC et al: Determination of the antimicrobial activity of 29 clinically important compounds tested against fastidious HACEK group organisms. Diagn Microbiol Infect Dis 34:73, 1999 [PMID: 10342111]

Martino R et al: Bacteremia caused by *Capnocytophaga* species in patients with neutropenia and cancer: Results of a multicenter study. Clin Infect Dis 33:E20, 2001

Paju S et al: Heterogeneity of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* strains in various human infections and relationships between serotype, genotype and antimicrobial susceptibility. J Clin Microbiol 38:79, 2000 [PMID: 10618067]

Paul K, Patel SS: *Eikenella corrodens* infections in children and adolescents: Case report and review of the literature. Clin Infect Dis 33:54, 2001 [PMID: 11389495]

Shigematsu M et al: An epidemiological study of *Plesiomonas shigelloides* diarrhoea among Japanese travelers. Epidemiol Infect 125:523, 2000 [PMID: 11218202]

Yagupsky P, Dagan R: Population-based study of invasive *Kingella kingae* infections. Emerg Infect Dis 6:85, 2000 [PMID: 10653579]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Definición

El término *legionelosis* se refiere a los dos síndromes clínicos causados por las bacterias del género *Legionella.* La *fiebre de Pontiac* es un proceso agudo, febril y de evolución limitada que se ha relacionado serológicamente con especies de *Legionella*, mientras que la *enfermedad del legionario* es el término que designa la neumonía producida por estas especies.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Historia

La enfermedad del legionario fue identificada inicialmente en 1976, cuando se produjo un brote de neumonía en un hotel de Filadelfia en el que se celebraba una reunión de la American Legion Convention. Se encontró que el microorganismo causal era la bacteria recién descubierta *Legionella pneumophila*, obtenida de las muestras pulmonares de las víctimas en la necropsia.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Microbiología

La familia Legionellaceae comprende 41 especies con 64 serogrupos. La especie *L. pneumophila* causa 80 a 90% de las infecciones en el ser humano e incluye por lo menos 14 serogrupos; los serogrupos 1, 4 y 6 son los implicados con mayor frecuencia en las infecciones del ser humano. Hasta el momento, aparte de *L. pneumophila* otras 17 especies se han vinculado con infecciones en el ser humano, entre las cuales las más frecuentes son *L. micdadei* (agente de la neumonía de Pittsburgh), *L. bozemanii*, *L. dumoffii* y *L. longebeachae.*

Los miembros de la familia Legionellaceae son bacilos aerobios, finos y gramnegativos que no crecen en los medios microbiológicos habituales. El medio que se utiliza para el crecimiento de *Legionella* es agar tamponado con extracto de levadura de carbón (*buffered charcoal yeast extract*, BCYE). La adición de antimicrobianos al medio suprime el crecimiento de la flora concurrente en los sitios que no son estériles y los colorantes tiñen a las colonias y ayudan a identificarlas.

La prueba directa con anticuerpo fluorescente directo (*direct fluorescent antibody*, DFA) permite identificar con claridad varias especies. En *L. pneumophila*, los lipopolisacáridos forman parte importante de la membrana externa y contra éste se dirigen los anticuerpos específicos para el serogrupo que se detectan por inmunofluorescencia. En el comercio existen reactivos tanto monoclonales como policlonales para DFA. El reactivo monoclonal tiene menos reacciones cruzadas, pero es específico para *L. pneumophila.*

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Ecología y transmisión

Los hábitat naturales de *L. pneumophila* son embalses de agua como lagunas y arroyos; *L. longbeachae* se ha aislado de la tierra. Las legionelas pueden sobrevivir en una amplia variedad de condiciones ambientales; por ejemplo, el microorganismo puede vivir durante años en muestras de agua refrigeradas. En los embalses naturales existe una pequeña cantidad de *Legionella.* No obstante, una vez que estos microorganismos se introducen en depósitos de agua construidos por el ser humano (como torres de refrigeración o sistemas de distribución de agua), pueden crecer y proliferar. Los factores que facilitan la colonización por *Legionella* y la reproducción de estos microorganismos son las temperaturas calientes (25 a 42°C), el estancamiento del agua y el sedimento de ésta. *L. pneumophila* forma en ocasiones microcolonias dentro de las biocapas; para erradicarlas de los sistemas de distribución de agua es necesario utilizar desinfectantes que penetren en la biocapa. La presencia de microorganismos simbióticos, como algas, amibas, protozoarios ciliados y otras bacterias que viven en el agua, facilita el crecimiento de *L. pneumophila. Legionella* puede invadir y multiplicarse en el interior de los protozoarios de vida libre.

Los tanques de agua caliente colonizados por *L. pneumophila* tienen una mayor probabilidad que los tanques no colonizados de estar a una temperatura más fría, a tener una configuración vertical y a ser más antiguos, así como a presentar concentraciones altas de calcio y magnesio. Los tanques verticales, en particular aquéllos cuyo sistema de calentamiento es eléctrico y no de gas, se caracterizan por una pronunciada estratificación de temperaturas y abundante acumulación de sedimento en el fondo.

La fuente de *Legionella* es el agua. Los estudios iniciales en los que se implicó a las torres de refrigeración fueron anteriores al descubrimiento de que el microorganismo también podía encontrarse en los sistemas de distribución de agua potable. En la actualidad, se sabe que en muchos brotes siguen produciéndose casos de enfermedad del legionario a pesar de la desinfección de las torres de refrigeración y que el origen real del microorganismo es el sistema de distribución de agua potable. Los postulados de Koch se han cumplido en los estudios epidemiológicos mediante la utilización de métodos moleculares de análisis de huellas dactilares para relacionar las fuentes de agua potable (en vez de las torres de refrigeración) con la infección por *Legionella* en el ser humano. La enfermedad del legionario adquirida en el medio comunitario se ha relacionado con la colonización de sistemas de distribución de agua tanto residenciales como industriales.

Las formas de transmisión de *Legionella* al ser humano son múltiples: comprenden la transmisión por aerosoles, la aspiración y la instilación directa en el pulmón durante las manipulaciones efectuadas en el aparato respiratorio. La aspiración es la forma predominante de transmisión, pero no se sabe si *Legionella* se introduce en el pulmón a través de la colonización bucofaríngea o directamente por el consumo de agua contaminada. En varios estudios se ha observado una relación entre las sondas nasogástricas y la enfermedad del legionario nosocomial; la microaspiración de agua contaminada se consideró la posible forma de transmisión. La cirugía con anestesia general es un factor de riesgo conocido, compatible con aspiración. Especialmente convincente es la incidencia observada de 30% de neumonía por *Legionella* en el posoperatorio de pacientes sometidos a intervenciones de cabeza y cuello en un hospital cuyo sistema de distribución de agua estaba contaminado; la aspiración es una secuela reconocida en estos casos. Los estudios efectuados en pacientes con enfermedad del legionario adquirida en el medio hospitalario han demostrado que estos enfermos fueron sometidos a intubación endotraqueal con una frecuencia bastante superior y una duración también bastante mayor que lo que corresponde a aquéllos con neumonía nosocomial de otras causas.

La aerosolización de *Legionella* por aparatos o máquinas que utilizan agua corriente, como nebulizadores y humidificadores, ha originado casos de enfermedad del legionario. Un nebulizador ultrasónico de agua, en la sección de producción de un almacén de comestibles, se consideró como origen de un brote extrahospitalario. La fiebre de Pontiac se ha relacionado con aerosoles de maquinaria que contiene agua, con torres de refrigeración, con sistemas de aire acondicionado y con piscinas de hidromasaje que contienen *Legionella.*

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Epidemiología

La incidencia de enfermedad del legionario depende del grado de contaminación del depósito de agua, de la predisposición y características inmunitarias de las personas expuestas al depósito, de la intensidad de exposición y de la disponibilidad de pruebas analíticas especializadas para realizar el diagnóstico.

En múltiples estudios prospectivos se ha observado que *Legionella* figura entre las cuatro causas más frecuentes de neumonía microbiana adquirida en el medio extrahospitalario (por detrás de *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* y *Chlamydia pneumoniae*), y que causa 3 a 15% de los casos. En un estudio realizado en varios hospitales sobre neumonía adquirida en la comunidad en Ohio, calcularon que sólo se diagnostica correctamente 3% de los casos esporádicos de enfermedad del legionario. *Legionella* es responsable de 10 a 50% de neumonías nosocomiales cuando el sistema de distribución de agua del hospital resulta colonizado por este microorganismo. Una situación en la que se debe considerar el diagnóstico de enfermedad del legionario es aquélla en la que el paciente ha permanecido hospitalizado en algún momento durante los 10 días anteriores al inicio de los síntomas.

Los factores de riesgo más comunes para la enfermedad del legionario son tabaquismo, neumopatía crónica, edad avanzada e inmunodepresión (incluso el uso de glucocorticoides). No obstante, en un gran estudio prospectivo de neumonía extrahospitalaria, 28% de los pacientes con enfermedad del legionario no tenía ninguno de estos factores de riesgo. La cirugía constituye un factor predisponente importante en la infección intrahospitalaria, donde los receptores de trasplantes tienen el mayor riesgo. En la actualidad se están diagnosticando algunos casos intranosocomiales entre neonatos y niños con inmunodepresión o alguna neumopatía de fondo.

La fiebre de Pontiac aparece en epidemias. Su alta tasa de ataque (superior a 90%) refleja su transmisión a través del aire.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical | Mc Graw Hill Interamericana | a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patogenia e inmunidad

Legionella penetra en los pulmones por aspiración o inhalación directa. La adherencia de las bacterias a las células del hospedador es gobernada por vellosidades tipo IV, proteína de choque térmico Hsp60 y la proteína principal de la membrana externa. *Legionella* se une al complemento CR1 y a los receptores de integrina CR3 en la superficie de la célula hospedadora. Los microorganismos poseen vellosidades que gobiernan su adherencia a las células epiteliales del aparato respiratorio, así que las situaciones que alteran los movimientos mucociliares, como el tabaquismo, las neumopatías y el alcoholismo predisponen a la enfermedad del legionario.

La inmunidad mediada por células es el principal mecanismo de defensa del hospedador frente a *Legionella*, como ocurre con otros patógenos intracelulares como *Mycobacterium tuberculosis, Listeria* y *Toxoplasma.* Los macrófagos alveolares fagocitan fácilmente las legionelas. La adherencia de las bacterias a los fagocitos es gobernada por los receptores Fc y receptores de complemento, que se unen a la proteína principal de la membrana externa bacteriana. Al unirse a estos receptores se facilita la fagocitosis pero no se desencadena una descarga oxidativa. El fagosoma de *L. pneumophila* es resistente a la acidificación y escapa de la fusión con los últimos compartimientos endocíticos y los lisosomas. A pesar de la aniquilación de múltiples microorganismos, algunos proliferan dentro de la célula hasta que ésta se rompe; más tarde las bacterias son fagocitadas de nuevo por los fagocitos recién llegados y el ciclo se repite.

Se han identificado dos tipos generales de genes para virulencia bacteriana necesarios para el crecimiento intracelular: los que perjudican el tráfico del fagosoma bacteriano (factores de establecimiento) y los que perjudican la multiplicación después del tráfico (factores de mantenimiento). Los mutantes del factor de establecimiento presentan un conjunto de defectos intracelulares y del crecimiento puesto que no pueden alterar el tráfico de fagosomas para inhibir la fusión con los lisosomas. Los genes en el cromosoma de *L. pneumophila* que albergan este fenotipo, llamados genes *dot* (de tráfico defectuoso de organelos [*defective organelle trafficking*]) o *icm* (de multiplicación intracelular [*intracellular multiplication*]), tienen una función muy importante dirigiendo el tráfico de fagosomas y estableciendo un sitio intracelular para el crecimiento de las bacterias. Se supone que el aparato Dot/Icm es una translocasa que exporta moléculas efectoras a las células hospedadoras. *Legionella* no necesita a este portador para crecer una vez que se ha establecido un nicho de multiplicación. Uno de los factores de mantenimiento de *L. pneumophila* es la proteína reforzadora de infección de los macrófagos (*macrophage infectivity potentiator protein,*

Mip), que se exporta a la superficie bacteriana y participa en el establecimiento de la infección intracelular. Los mutantes Mip de *L. pneumophila* tienen una cinética de captación de macrófagos y multiplicación de fagosomas similar a la de las bacterias silvestres. No obstante, estas actividades se retrasan una vez que se establece el fagosoma de multiplicación.

En los pacientes con depresión de la inmunidad celular como los receptores de trasplante, los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana y los pacientes tratados con glucocorticoides, la enfermedad del legionario es más frecuente y sus manifestaciones, más graves. Esta enfermedad también se observa con una frecuencia inusitada en los pacientes con tricoleucemia (caracterizada por déficit y disfunción de monocitos), pero no en aquéllos con otros tipos de leucemia.

La contribución de los neutrófilos a la inmunidad parece ser mínima: los pacientes con neutropenia no muestran predisposición a la enfermedad del legionario. Aunque *L. pneumophila* es sensible *in vitro* a los sistemas microbiológicos dependientes del oxígeno, resiste la destrucción por parte de los neutrófilos.

El sistema inmunitario humoral es activo frente a *Legionella.* Los anticuerpos IgM e IgG con especificidad de tipo se detectan a las pocas semanas de la infección. *In vitro,* los anticuerpos facilitan la destrucción de los microorganismos por parte de los fagocitos (neutrófilos, monocitos y macrófagos alveolares). Los animales inmunizados desarrollan una respuesta específica de anticuerpos con resistencia luego de la inoculación de *Legionella.* Sin embargo, los anticuerpos no incrementan la lisis inducida por el complemento ni tampoco inhiben la multiplicación intracelular en los fagocitos.

Algunas cepas de *L. pneumophila* son claramente más virulentas que otras, aunque todavía no se conocen con precisión los factores que gobiernan la virulencia. Por ejemplo, aunque muchas cepas pueden colonizar los sistemas de distribución de agua, sólo unas pocas causan enfermedad en los pacientes expuestos a agua contaminada. Por lo menos un epitopo de superficie de *L. pneumophila* serogrupo 1 se vincula con la virulencia. *L. pneumophila* serogrupo 6 está implicada con mayor frecuencia en la enfermedad del legionario de origen nosocomial y se vincula con una evolución desfavorable.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patología

Las características patológicas invariables de la legionelosis se encuentran confinadas a los pulmones. Se ha observado neumonía multifocal con inflamación lobular en forma de placas y consolidación multilobar extensa. En 20% de los casos sometidos a necropsia en un estudio se encontraron abscesos visibles con necrosis central. En el examen histológico se observa neumonía fibrinopurulenta con alveolitis y bronquiolitis extensas. Las lesiones más antiguas adquieren un aspecto nodular con una zona central de necrosis rodeada de macrófagos y otras células. Los alveolos se llenan de fibrina, neutrófilos y macrófagos alveolares. La tinción fluorescente directa no sólo es específica, sino también constituye la opción más sensible para observar al microorganismo en los tejidos. Se pueden utilizar colorantes de DFA polivalente, mas no monoclonal, para las muestras tratadas con formalina. El método que se prefiere para el diagnóstico es el cultivo de muestras clínicas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Características clínicas y de laboratorio

Fiebre de Pontiac

La fiebre de Pontiac es un proceso agudo, de evolución limitada y de tipo gripal que tiene un período de incubación de 24 a 48 h. En la fiebre de Pontiac no se produce neumonía. Los síntomas más frecuentes son malestar, fatiga y mialgias, que se observan en 97% de los casos. La fiebre (por lo común con escalofríos) aparece en 80 a 90% de los pacientes, mientras que en 80% se produce cefalalgia. Otros síntomas (que se observan en menos de 50% de los casos) son artralgias, náusea, tos, dolor abdominal y diarrea. En ocasiones se detecta una ligera leucocitosis con predominio de neutrófilos. La recuperación completa se produce al cabo de sólo unos pocos días sin tratamiento antibiótico; unos cuantos pacientes pueden presentar laxitud durante muchas semanas después de la resolución del cuadro agudo. El diagnóstico se establece por la presencia de anticuerpos indicativos de seroconversión.

Enfermedad del legionario (neumonía)

La enfermedad del legionario se suele incluir en el diagnóstico diferencial de la "neumonía atípica", junto con las infecciones producidas por *Chlamydia pneumoniae, C. psittaci, Mycoplasma pneumoniae, Coxiella burnetii* y algunos virus. Las similitudes clínicas entre estos tipos de neumonía incluyen una tos relativamente no productiva y una incidencia baja de eliminación de esputo macroscópicamente purulento. No obstante, las manifestaciones clínicas de la enfermedad del legionario suelen ser más graves que las de la mayor parte de las neumonías "atípicas", y su evolución y pronóstico son más parecidos a los de la neumonía

neumocócica bacteriémica que a los de la neumonía producida por otros patógenos "atípicos". Los pacientes con enfermedad del legionario adquirida en el medio extrahospitalario tienen una probabilidad bastante mayor que aquéllos con neumonía de otras causas de ser internados en una unidad de cuidados intensivos tras el inicio del cuadro.

El período de incubación de la enfermedad del legionario es de dos a 10 días. Los síntomas y signos van desde tos leve con febrícula hasta cuadros de estupor con infiltrados pulmonares diseminados e insuficiencia multisistémica. En las fases iniciales de la enfermedad aparecen síntomas inespecíficos como malestar, fatiga, anorexia y cefalalgia. Las mialgias y artralgias son infrecuentes, aunque en unos pocos pacientes pueden ser inusitadamente intensas. Son infrecuentes los síntomas de las vías respiratorias superiores como la coriza.

La tos leve de la enfermedad del legionario es poco productiva. En ocasiones, el esputo aparece manchado con sangre. El dolor precordial (pleurítico o no pleurítico) puede ser una característica llamativa y, cuando conlleva hemoptisis, puede llevar a un diagnóstico incorrecto de embolia pulmonar. Entre un tercio y 50% de los pacientes sufre disnea.

Los trastornos gastrointestinales a menudo son pronunciados; 10 a 20% de los pacientes muestra dolor abdominal, náusea y vómito. En 25 a 50% de los casos se observa diarrea (acuosa más que sanguinolenta). Las alteraciones neurológicas más frecuentes son confusión o alteraciones del estado mental; sin embargo, los síntomas neurológicos que se han observado van desde cefalalgia y letargo hasta encefalopatía.

Los pacientes con enfermedad del legionario tienen fiebre en casi todos los casos. En un conjunto de estudio, 20% de los pacientes presentó temperaturas superiores a 40.5°C. Se ha exagerado la importancia de la bradicardia relativa como dato diagnóstico; es infrecuente y afecta ante todo a los pacientes de mayor edad con neumonía grave. La exploración torácica muestra estertores desde las primeras fases del proceso, así como signos de consolidación a medida que evoluciona la enfermedad. La exploración abdominal puede revelar sensibilidad generalizada o circunscrita.

El cuadro clínico que se considera clásico de legionelosis (cuadro 132-1) sugiere el diagnóstico, pero se ha demostrado en estudios prospectivos y comparativos que estos datos suelen ser inespecíficos y que la

legionelosis en realidad es idéntica a la neumonía por otras causas. En una revisión de 13 estudios de neumonía extrahospitalaria, los datos clínicos que fueron más frecuentes en la legionelosis fueron diarrea, signos neurológicos (incluso confusión) y temperatura mayor de 39°C. Asimismo se observó hiponatremia, pruebas de la función hepática altas y hematuria con mayor frecuencia en la legionelosis. Otras anormalidades de laboratorio son elevación de la fosfocinasa de creatinina, hipofosfatemia, elevación de la creatinina sérica y proteinuria.

Cuadro 132-1. Datos clínicos que sugieren una enfermedad del legionario
Diarrea
Fiebre alta (>40°C)
Abundantes neutrófilos con ausencia de microorganismos en la tinción de Gram de las secreciones respiratorias
Hiponatremia (nivel sérico de sodio <131 meq/L)
Ausencia de respuesta frente a betalactámicos (penicilinas o cefalosporinas) y antibióticos aminoglucósidos
Aparición de la enfermedad en un contexto en el que se sabe que el sistema de aporte de agua está contaminado por *Legionella*
Inicio de los síntomas durante los 10 primeros días tras el alta hospitalaria

Legionelosis extrapulmonar

Debido a que la puerta de entrada para *Legionella* es el pulmón en casi todos los casos, las manifestaciones extrapulmonares se deben por lo común a la diseminación sanguínea del microorganismo desde el pulmón. En un estudio prospectivo efectuado en pacientes con enfermedad del legionario diagnosticados mediante el aislamiento del microorganismo a partir del esputo, se aislaron legionelas de la sangre mediante un método especial de cultivo en 38% de los casos.

Legionella ha sido identificada en el bazo, hígado y riñones en 50% de casos de enfermedad del legionario estudiados mediante necropsia. La localización extrapulmonar más frecuente de la legionelosis es el corazón; se han publicado muchos casos de pacientes con miocarditis, pericarditis, síndrome poscardiotomía y endocarditis sobre válvula protésica. La mayor parte de los casos son infecciones adquiridas en el medio hospitalario. En

algunos pacientes sin signos manifiestos de neumonía, el microorganismo probablemente ingresó a través de una herida esternal posoperatoria que tuvo contacto con agua de la llave contaminada o a través del orificio de inserción de una cánula mediastínica. En los pacientes con inmunodepresión se ha observado sinusitis, peritonitis, pielonefritis, infecciones cutáneas y de los tejidos blandos, artritis séptica y pancreatitis.

Alteraciones en las radiografías torácicas

Casi todos los pacientes con enfermedad del legionario presentan alteraciones en la radiografía del tórax, en la que se pueden observar infiltrados pulmonares en el momento de la presentación clínica. En algunos casos de enfermedad nosocomial, la fiebre y los síntomas del aparato respiratorio preceden a la aparición de los infiltrados en la radiografía torácica. Los detalles de la radiografía de tórax son útiles para valorar la gravedad del caso puesto que presentan lesiones multilobulares y permiten vigilar el avance de la enfermedad. Sin embargo, estos datos son inespecíficos y no permiten distinguir a la legionelosis de las neumonías por otras causas. Conlleva derrame pleural en 28 a 63% de los casos al ingreso. En los pacientes inmunodeprimidos, en particular en los que reciben tratamiento con glucocorticoides, se pueden observar imágenes nodulares opacas redondeadas muy características; estas lesiones se pueden extender y cavitar (fig. 132-1). Asimismo, pueden aparecer abscesos pulmonares en personas con inmunodepresión. Es frecuente el avance de los infiltrados en la radiografía torácica, a pesar del tratamiento antibiótico, y la mejoría clínica precede a la mejoría radiológica en varios días. La desaparición completa de los infiltrados radiológicos requiere entre uno y cuatro meses.

FIGURA 132-1.





Datos de la radiografía de tórax en un varón de 52 años que presentó neumonía y que más tarde recibió el diagnóstico de enfermedad del legionario. El paciente era un fumador con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y miocardiopatía alcohólica; había sido tratado con glucocorticoides. La tinción con DFA y el cultivo de esputo permitieron identificar L. pneumophila. Izquierda (*L*): radiografía anterior al proceso actual en la que se observa cardiomegalia de larga evolución. Centro (*C*): radiografía en el momento del ingreso en la que se observan zonas nuevas de opacificación redondeadas. Derecha (*R*): radiografía tomada tres días después del ingreso, durante el tratamiento con eritromicina.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad del legionario requiere la realización de pruebas microbiológicas especiales (cuadro 132-2). La sensibilidad de las muestras de broncoscopia es aproximadamente la misma que la de las muestras de esputo; cuando no se pueden obtener muestras de esputo, las muestras obtenidas mediante broncoscopia pueden permitir demostrar el microorganismo. A este respecto el lavado broncoalveolar tiene mejores resultados que el lavado bronquial. Cuando existe derrame pleural, es necesario efectuar una toracocentesis, y el líquido extraído debe ser estudiado mediante tinción con DFA, cultivo y la prueba antigénica designada para su utilización con orina.

Cuadro 132-2. Utilidad de las pruebas de laboratorio especiales para el diagnóstico de la enfermedad del legionario

Prueba	Sensibilidad, %	Especificidad, %
Cultivo		
Esputo[a]	80	100
Aspirado transtraqueal	90	100
Tinción con DFA del esputo	50-70	96-99
Prueba de antígeno en orina[b]	70	100
Serología de anticuerpos[c]	40-60	96-99

[a] Utilización de múltiples medios selectivos con colorantes.

[b] Sólo para el serogrupo 1.

[c] Titulación de IgG e IgM en muestras de suero de la fase aguda y de la fase de convalecencia. Un único título ≥1:256 se considera de sospecha, mientras que la seroconversión cuádruple se considera definitiva.

Tinción

En ocasiones, la tinción de Gram del material procedente de localizaciones normalmente estériles, como el líquido pleural o el tejido pulmonar, sugiere el diagnóstico. La tinción de Gram del esputo para detectar *Legionella* revela normalmente gran cantidad de leucocitos, pero no de microorganismos. Cuando se pueden observar, los microorganismos aparecen como bacilos

pequeños, pleomórficos, gramnegativos y tenues. Los microorganismos de *L. micdadei* se pueden detectar como bacilos débil o parcialmente acidorresistentes en las muestras clínicas. En la tinción modificada para demostración de bacilos acidorresistentes se sustituye el tradicional ácido clorhídrico a 3% por ácido sulfúrico a 1%; la menor agresividad del reactivo incrementa la probabilidad de demostrar la presencia de *L.micdadei.* A menudo se ha tratado a pacientes infectados por *Legionella* de manera empírica con medicación antituberculosa, debido a la aparición de resultados falsamente positivos en los frotis teñidos para demostración de bacilos acidorresistentes.

La prueba con DFA es rápida y específica, pero tiene una sensibilidad menor que el cultivo debido a que es necesario un gran número de microorganismos para su observación microscópica. Esta prueba resulta positiva con mayor frecuencia en las fases avanzadas de la enfermedad que en sus estadios iniciales.

Cultivo

El método definitivo para el diagnóstico de infección por *Legionella* es el aislamiento del microorganismo en secreciones respiratorias u otro tipo de muestras. Para una mayor sensibilidad se necesitan métodos selectivos múltiples BCYE. Las colonias crecen lentamente, de hecho se demoran entre tres y cinco días para ser visibles. Cuando las placas de cultivo presentan un crecimiento excesivo de otra microflora, el tratamiento previo de la muestra con ácido o calor puede incrementar en sumo grado la posibilidad del alcanzar el diagnóstico. *L. pneumophila* se aísla a menudo a partir de esputo que no es purulento macro ni microscópicamente, el esputo que contiene más de 25 células epiteliales por campo de gran aumento (un dato que característicamente sugiere contaminación) todavía puede resultar útil para la demostración de *L. pneumophila.*

Detección de anticuerpos

Es necesario realizar pruebas de anticuerpos en suero de la fase aguda y de convalecencia. Si la concentración se cuadruplica el resultado es positivo; para detectar una respuesta de anticuerpos deben transcurrir unas 12 semanas. Un único título de 1:128 en un paciente con neumonía constituye un dato de sospecha (no de carácter definitivo) de enfermedad del legionario. La serología tiene aplicación principalmente en estudios epidemiológicos. La especificidad de la serología para las especies distintas de *L. pneumophila* no se ha esclarecido; existe reactividad cruzada con *L. pneumophila* y algunos bacilos gramnegativos.

Antígeno urinario

La titulación del antígeno soluble de *Legionella* en la orina (Binax, Portland, ME) es rápida, relativamente barata y fácil de realizar, y presenta una alta especificidad con una sensibilidad que sólo queda por detrás de la del cultivo. Se recomienda emplearla en cualquier laboratorio clínico. Este estudio sólo existe para *L. pneumophila* serogrupo 1 que, como ya se mencionó, es causa de aproximadamente 80% de las infecciones por *Legionella.* Se han identificado reacciones cruzadas con otros serogrupos de *L. pneumophila* y con otras especies de *Legionella* hasta en 22% de las

muestras de orina de los pacientes con cultivo positivo. El antígeno se detecta en orina tres días después de que se manifiesta la enfermedad y persiste varias semanas. Esta prueba no se modifica por la administración de antimicrobianos.

Métodos moleculares

La reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) con sondas de DNA es en teoría más sensible y específica que los demás métodos, pero sus resultados han sido desalentadores hasta la fecha. La PCR ha demostrado utilidad para la identificación de *Legionella* en muestras de agua obtenidas del ambiente.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

Puesto que *Legionella* es un microorganismo intracelular, los antimicrobianos más eficaces son aquéllos que alcanzan una concentración intracelular mayor que la concentración inhibidora máxima. La dosis de los diversos fármacos utilizados en el tratamiento de la legionelosis se enumeran en el cuadro 132-3.

Cuadro 132-3. Tratamiento con antimicrobianos en la legionelosis

Antimicrobiano	Dosis[a]
Macrólidos	
Azitromicina	500 mg[b] PO o IV[c] c/24 h
Claritromicina	500 mg PO o IV[c] c/24 h
Quinolonas	
Levofloxacina	750 mg IV c/24 h
	500 mg[b] PO c/24 h
Ciprofloxacina	400 mg IV c/8h
	750 mg PO c/12 h
Ofloxacina	400 mg PO o IV c/12 h
Moxifloxacina	400 mg[b] PO c/24 h
Tetraciclinas	
Doxiciclina	100 mg[b] PO o IV c/12 h
Minociclina	100 mg[b] PO o IV c/12 h
Tetraciclina	500 mg PO o IV c/6 h
Otros	

Trimetoprim-sulfametoxazol	160/800 mg IV c/8 h
	160/800 mg PO c/12 h
Rifampicina[d]	300-600 mg PO o IV c/12 h

[a] Las dosis derivan de la experiencia clínica.

[b] Recomendamos duplicar la primera dosis.

[c] En algunos países no cuentan con la presentación intravenosa.

[d] La rifampicina se utiliza únicamente combinada con un macrólido o una quinolona.

En la actualidad los macrólidos más modernos (en especial azitromicina) y las quinolonas para vías respiratorias (levofloxacina, gemifloxacina, moxifloxacina) son los antimicrobianos preferentes y resultan eficaces como monoterapia. Si se comparan con la eritromicina, los macrólidos tienen mejor actividad *in vitro*, mayor actividad intracelular y alcanzan una concentración mayor en las secreciones respiratorias y el tejido pulmonar. La farmacocinética de los macrólidos nuevos y las quinolonas permite además administrarlos una o dos veces al día. Por último, el gran volumen de líquido necesario para su administración intravenosa, su ototoxicidad sintomática y sus efectos digestivos han convertido a la eritromicina en un fármaco obsoleto para el tratamiento de la legionelosis. Las quinolonas son los antimicrobianos que se prefieren para los receptores de trasplantes, ya que tanto los macrólidos como la rifampicina tienen interacciones farmacológicas con la ciclosporina y el tacrolimus. Un estudio retrospectivo sin testigos sugiere que las complicaciones son menos frecuentes y la respuesta clínica más rápida en los pacientes que reciben quinolonas que en los que reciben macrólidos. Los fármacos alternativos son la tetraciclina y sus análogos doxiciclina y minociclina. Se han publicado de forma anecdótica buenos y malos resultados con trimetoprim-sulfametoxazol, imipenem y clindamicina. En los pacientes con afección grave por enfermedad del legionario, se recomienda como tratamiento inicial la combinación de rifampicina más un macrólido o una quinolona.

El tratamiento inicial se debe administrar por vía intravenosa. La respuesta clínica aparece por lo común al cabo de tres a cinco días, después de lo cual se puede pasar al tratamiento oral. La duración total recomendada del tratamiento en personas inmunocompetentes es de 10 a 14 días; puede ser apropiado un ciclo de mayor duración (tres semanas) en los pacientes con inmunodepresión y en aquéllos con enfermedad avanzada. Para la azitromicina, cuya vida media es prolongada, basta un esquema de cinco a 10 días.

En la fiebre de Pontiac se administra únicamente tratamiento sintomático, no es necesario utilizar antimicrobianos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Pronóstico

Las tasas de mortalidad de la enfermedad del legionario varían dependiendo de la enfermedad subyacente del enfermo y su gravedad, su situación inmunitaria, la gravedad de la neumonía y el momento de administración de los antibióticos apropiados. La mortalidad es máxima (80%) en inmunodeprimidos que no reciben tratamiento antimicrobiano apropiado al principio de la enfermedad. Con un tratamiento antibiótico apropiado y con las pautas recomendadas, la mortalidad en los pacientes inmunocompetentes con enfermedad del legionario extrahospitalaria oscila entre 0 y 11%; sin tratamiento, puede elevarse a 31%. En un estudio en el que se mantuvo bajo observación a los sobrevivientes de un brote extrahospitalario de legionelosis, se advirtió fatiga, síntomas neurológicos y debilidad en 63 a 75% de los pacientes 17 meses después de recibir el tratamiento.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Prevención

Como medida de prevención de la enfermedad del legionario nosocomial se recomienda realizar cultivos sistemáticos ambientales del suministro de agua del hospital. Los cultivos positivos del suministro de agua obligan al empleo de pruebas de laboratorio especializadas (en particular cultivos en medios selectivos y titulación de antígeno en orina) en los pacientes con neumonía adquirida en el hospital. Los estudios demuestran que ni la mayor limpieza exterior ni la aplicación sistemática de medidas de mantenimiento reduce la frecuencia o la intensidad de la colonización por *Legionella*. Por tanto, las normas de ingeniería y construcción, aunque se mencionan constantemente como medidas preventivas, en realidad no modifican este fenómeno.

En la actualidad es factible la desinfección de los sistemas de suministro de agua. Dos métodos han demostrado ser fiables y tener una buena rentabilidad. El método de recalentamiento y limpieza por descarga de agua requiere el calentamiento del agua de manera que la temperatura en la zona de salida sea de 70 a 80°C, con lavado de las zonas de salida con agua caliente durante por lo menos 30 min. Este método es ideal para las situaciones de emergencia. En múltiples hospitales ha demostrado ser eficaz un método comercial de ionización con cobre y plata. No se recomienda la hipercloración debido a que es cara, puede inducir carcinogenicidad, produce efectos corrosivos en las tuberías y su eficacia es dudosa.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Fiore AE et al: A survey of methods used to detect nosocomial legionellosis among participants in the NNIS system. Infect Control Hosp Epidemiol 20:412, 1999 [PMID: 10395143]

Formica N et al: The impact of diagnosis by *Legionella* urinary antigen test on the epidemiology and outcomes of Legionnaires' disease. Epidemiol Infect 127:275, 2001 [PMID: 11693505]

Harb OS et al: From protozoa to mammalian cells: A new paradigm in the life cycle of intracellular bacterial pathogens. Environ Microbiol 2:251, 2000 [PMID: 11200426]

Lettinga KD et al: Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder among survivors of an outbreak of Legionnaires' disease. Clin Infect Dis 35:11, 2002 [PMID: 12060869]

Marre R et al: *Legionella*. Washington, DC, ASM Press, 2002

Muder R, Yu VL: Infection due to *Legionella* species other than *L. pneumophila*. Clin Infect Dis 35:990, 2002 [PMID: 12355387]

Mulazimoglu L, Yu VL: Can Legionnaires' disease be diagnosed by clinical criteria? A critical review. Chest 120:1049, 2001 [PMID: 11591534]

Pedro-Botet ML et al: Legionnaires' disease contracted from patient homes: The coming of the third plague? Eur J Clin Microbiol Infect Dis 21:699, 2002 [PMID: 12415467]

Roy CR: Trafficking of the *Legionella pneumophila* phagosome. ASM News 65:416, 1999

Sabria M, Yu VL: Hospital-acquired legionellosis: Solutions for preventable infection. Lancet Infect Dis 2:368, 2002 [PMID: 12144900]

Stone BJ, Kwalk Y: Expression of multiple pili by *Legionellapneumophila*: Identification and characterization of a type IV pilin gene and its role in adherence to mammalian and protozoan cells. Infect Immun 66:1768, 1998 [PMID: 9529112]

Stout JE, Yu VL: Current concepts: Legionellosis. N Engl J Med 337:682, 1997 [PMID: 9278466]

Stout JE, Yu VL: Experience of the first 16 hospitals using copper-silver ionization for *Legionella* control: Implications for the evaluation of other disinfection modalities. Infect Control Hosp Epidemiol 24:563, 2003 [PMID: 12940575]

Swanson MS, Hammer BK: *Legionellapneumophila* pathogenesis: A fateful journey from amoebae to macrophages. Annu Rev Microbiol 54:567, 2000 [PMID: 11018138]

Tan MJ et al: The radiologic manifestations of Legionnaire's disease. Chest 116:398, 2000

Yu VL: Resolving the controversy on environmental cultures for *Legionella*. Infect Control Hosp Epidemiol 19:893, 1998 [PMID: 9872524]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Introducción

La tos ferina es una infección aguda de las vías respiratorias causada por *Bordetella pertussis.* La denominación "tos ferina", que significa "tos de fiera" denota adecuadamente el signo más constante y destacado de la enfermedad. El sonido inspiratorio emitido al final de un paroxismo de tos se denomina "gallo"; sin embargo, esta característica es variable, y es infrecuente en lactantes de seis meses de edad o menos, y a menudo falta en niños mayores y adultos. El nombre chino de la tos ferina es "la tos de los 100 días", que indica con precisión la evolución clínica de la enfermedad. Después de que Bordet y Gengou identificaron a *B. pertussis*, en 1906, se produjeron vacunas a lo largo de los dos decenios siguientes.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Microbiología

Dentro del género *Bordetella* se han identificado seis especies: *B. pertussis, B. parapertussis, B. bronchiseptica, B. avium, B. holmesii* y *B. hinzii. B. pertussis* infecta exclusivamente al ser humano y es la especie más importante del género *Bordetella* como patógeno humano. *B. parapertussis* causa en el ser humano una enfermedad similar a la tos ferina, pero más leve; se han documentado coinfecciones por *B. parapertussis* y *B. pertussis. B. bronchiseptica* es un patógeno importante de los animales domésticos y provoca la tos de los criaderos de perros, rinitis atrófica y neumonía en los cerdos, y neumonía en los gatos. Se han descrito algunos casos de infecciones respiratorias y oportunistas en el ser humano. *B. avium* es una causa importante de enfermedad respiratoria en pavos. Las dos especies restantes, *B. hinzii* y *B. holmesii*, han sido identificadas como una causa infrecuente de bacteriemia en el ser humano. Las dos especies se han aislado en pacientes con sepsis, la mayor parte de las veces en sujetos inmunodeprimidos.

Las especies de *Bordetella* son bacilos aerobios gramnegativos pleomórficos que comparten características genotípicas. *B. pertussis* y *B. parapertussis* son las especies más similares, pero difieren en que *B. parapertussis* no expresa el gen que codifica la toxina de la tos ferina. *B. pertussis* es un microorganismo de crecimiento lento y exigente para el cultivo, que requiere un medio selectivo y que forma pequeñas colonias brillantes bifurcadas. La identificación de presunción de las colonias sospechosas se realiza con la prueba de anticuerpo fluorescente directo o mediante la aglutinación con suero específico de especie. *B. pertussis* se diferencia de las restantes especies de *Bordetella* por sus características bioquímicas y de motilidad.

Bordetella pertussis produce una amplia gama de toxinas y productos biológicamente activos de importancia en la patogenia y la inmunidad. La mayoría de estos factores de virulencia se encuentra bajo el control de un único locus genético que regula su producción, lo que va seguido de modulación antigénica y variación de fase. Aunque estos procesos ocurren tanto *in vitro* como *in vivo*, se ignora su importancia en la biopatología del microorganismo; pueden desempeñar un papel en la persistencia intracelular y en la propagación de una persona a otra. El factor de virulencia más importante del microorganismo es la *toxina de la tos ferina*, compuesta de una subunidad fijadora, el oligómero B, y un protómero A enzimáticamente activo que produce una ADP-ribosilación de una proteína reguladora de unión a nucleótidos de guanina (proteína G) en las células diana, cuya consecuencia son diversos efectos biológicos. La toxina de la tos ferina posee una importante actividad mitógena, afecta a la circulación de los linfocitos y actúa de adhesina para la fijación

bacteriana a las células ciliadas del epitelio respiratorio. En modelos animales, los efectos de la toxina comprenden una sensibilización a la histamina, promoción de la linfocitosis y secreción de insulina. Otro factor de virulencia es la *hemaglutinina filamentosa*, un componente de la pared celular y una adhesina bacteriana. La *pertactina* es una proteína de la membrana externa y otra importante adhesina. Las *fimbrias* son apéndices bacterianos que también desempeñan un papel en la fijación bacteriana. Son los principales antígenos contra los que se dirigen los anticuerpos aglutinantes. Estos anticuerpos aglutinantes han sido históricamente el método fundamental de serotipificación de las cepas de *B. pertussis*. Otros factores de virulencia son la citotoxina traqueal, que daña el epitelio respiratorio; la toxina de adenilciclasa, que altera la función de las células inmunitarias del hospedador; la toxina dermonecrótica, que puede contribuir al daño de la mucosa respiratoria, y el lipooligosacárido, de propiedades análogas a los de otras bacterias gramnegativas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patogenia

La infección por *B. pertussis* se inicia por la unión del microorganismo a las células epiteliales ciliadas de la nasofaringe. La fijación está mediada por las adhesinas superficiales (p. ej., pertactina y hemaglutinina filamentosa), que se unen a proteínas de la superficie celular de la familia de la integrina, probablemente en conjunción con la toxina de la tos ferina. No se ha esclarecido por completo la contribución de las fimbrias en la adhesión o el mantenimiento de la infección. En el lugar de fijación, el microorganismo se multiplica, produciendo otras toxinas diversas que dañan localmente la mucosa (citotoxina traqueal, toxina dermonecrótica). *B. pertussis* altera las defensas del hospedador mediante la toxina de la tos ferina y la toxina de la adenilciclasa. Existe invasión celular local, con persistencia intracelular de la bacteria; sin embargo, no se produce la diseminación generalizada. Las manifestaciones sistémicas (linfocitosis) son el resultado de los efectos de las toxinas.

Se conoce mal la patogenia de las manifestaciones clínicas de la tos ferina. No se sabe qué produce la tos paroxística que constituye la característica clave de la tos ferina. Se ha propuesto que la toxina de la tos ferina desempeña un papel esencial. Quienes defienden este punto de vista señalan la eficacia de la prevención de los síntomas clínicos mediante una vacuna que contiene sólo toxoide de tos ferina. Los detractores argumentan que la toxina de la tos ferina no es el factor clave, porque también se produce tos paroxística en pacientes infectados por *B. parapertussis*, que no produce esta toxina. Se piensa que los procesos neurológicos que se observan en la tos ferina, como las convulsiones y la encefalopatía, son consecuencia de la hipoxia de los paroxismos de tos o de la apnea, más que el efecto de productos bacterianos específicos. La neumonía por *B. pertussis*, que se da hasta en 10% de los lactantes con tos ferina, suele ser una infección primaria bilateral difusa. En niños mayores y en adultos con tos ferina, la neumonía se debe con frecuencia a infección bacteriana secundaria por estreptococos o estafilococos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Inmunidad

Se piensa que en la tos ferina son importantes tanto la inmunidad humoral como la celular. Los anticuerpos contra la toxina de la tos ferina, contra la hemaglutinina filamentosa, la pertactina y las fimbrias son protectores en modelos animales. En los estudios iniciales con vacunas antitosferínicas de células enteras se encontró relación de las aglutininas antitosferínicas con la protección. No se han identificado los correlativos serológicos de la protección que confieren las vacunas de la tos ferina acelulares, aunque en los ensayos de eficacia de dos vacunas acelulares la mejor correlación con la protección la mostraban los anticuerpos contra la pertactina y las fimbrias y, en menor medida, contra la toxina de la tos ferina. La duración de la inmunidad después de la vacunación contra la tos ferina con células enteras es corta, y es poca la inmunidad que queda al cabo de 10 o 12 años. Todavía se están recogiendo datos sobre la duración de la protección tras la inmunización con vacuna acelular contra la tos ferina. Aunque se dice que la inmunidad tras la infección natural dura toda la vida, las pruebas seroepidemiológicas sugieren que esto puede no ser así, y que son infecciones subclínicas intermitentes las que evitan los episodios de tos ferina clínicamente manifiesta.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Epidemiología

La tos ferina es una infección muy contagiosa, con tasas de ataque de 80 a 100% en contactos domésticos no vacunados y de 20% en los hogares de poblaciones bien inmunizadas. La infección se distribuye por todo el mundo, y se producen brotes cíclicos cada tres a cinco años (un patrón que ha persistido a pesar de la vacunación generalizada). La tos ferina se da en todos los meses, aunque en América del Norte la actividad de la tos ferina alcanza su máximo en verano y otoño.

Antes de la implantación de los programas de vacunación masivos, la tos ferina era una de las causas infecciosas más frecuentes de enfermedad y de muerte. Antes del decenio de 1940, se declaraban anualmente en Estados Unidos entre 115 000 y 270 000 casos de tos ferina, con una tasa anual media de 150 casos por 100 000 habitantes. Con la vacunación universal en la infancia, el número de casos descendió más de 95%, y el descenso de la mortalidad fue aún más espectacular. En 1976 sólo se declararon 1 010 casos de tos ferina. Sin embargo, desde esa fecha las cifras han ido aumentando lentamente. En 2000, se declararon más de 7 800 casos de tos ferina en Estados Unidos.

Aunque se piensa en ella como una enfermedad de la infancia, la tos ferina puede afectar a personas de todas las edades, y se va identificando cada vez más como una causa de tos prolongada en adolescentes y adultos. En poblaciones no inmunizadas, la incidencia alcanza un máximo en los preescolares, y más de 50% de los niños sufren la enfermedad antes de llegar a adultos. En poblaciones muy inmunizadas, como las de Norteamérica, la máxima incidencia se da en lactantes de menos de un año de edad que no han completado la serie primaria de vacunación de tres dosis. Sin embargo, las tendencias recientes muestran una incidencia creciente de tos ferina en adolescentes y adultos. En Estados Unidos, en 2000, 24% de los pacientes tenían menos de siete meses de edad, 36% eran adolescentes y 20% adultos. Estas cifras respecto a los adolescentes y los adultos probablemente subestiman la enfermedad, porque en estos grupos de edad es más fácil que la enfermedad no sea identificada o no se declare. Algunos estudios sobre cuadros de tos prolongada sugieren que la tos ferina puede ser la causa de entre 12 y 30% de los casos de tos en adultos que no mejoran en el transcurso de dos semanas. En un estudio reciente sobre la eficacia de la vacuna acelular contra tos ferina en adolescentes y adultos, la frecuencia de tos ferina en el grupo que recibió placebo fue de 3.7 a 4.5 casos por 1 000 personas por año. Si bien en este estudio prospectivo de cohortes se obtuvo un cálculo inferior al de los estudios sobre enfermedades acompañadas de tos, sus resultados de todas formas corresponden a 600 000 a 800

000 casos de tos ferina en adultos por año en Estados Unidos. Sin embargo, la morbilidad y mortalidad graves se limitan prácticamente a los lactantes. En Canadá se produjeron 10 casos de muerte por tos ferina entre 1991 y 1998; todos los que murieron eran lactantes de seis meses de edad o menos. Aunque los niños en edad escolar son la fuente de infección en la mayoría de los hogares, los adultos son la fuente probable en lactantes de alto riesgo, y pueden actuar como reservorio de la infección entre los años de epidemia. En los países en vías de desarrollo, la tos ferina sigue siendo una causa importante de morbimortalidad infantil. Según la Organización Mundial de la Salud en 1995 más de 40 millones de personas en todo el mundo se infectaron por *B. pertussis*, y 350 000 niños murieron de tos ferina.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

La tos ferina es una enfermedad de tos prolongada cuyas manifestaciones clínicas varían según la edad (cuadro 133-1). La tos ferina clásica se observa con mayor frecuencia en niños en edad preescolar y en escolares, aunque no es infrecuente en adolescentes y adultos. Transcurrido un período de incubación que dura entre siete y 10 días, se desarrolla un cuadro clínico que no se diferencia del resfriado común, y que se caracteriza por coriza, lagrimeo, tos leve, febrícula y malestar. Al cabo de una o dos semanas, esta *fase catarral* evoluciona a la *fase paroxística*: la tos se hace más frecuente y espasmódica con accesos repetidos de cinco a 10 golpes de tos, a veces en el transcurso de una única espiración. Es frecuente el vómito después de la tos, y en ocasiones se expele un tapón de moco al final de un episodio. Los accesos pueden terminar con un "gallo" audible, que se produce en la inspiración rápida, con la glotis cerrada, al final del paroxismo. En el transcurso del espasmo, puede producirse una impresionante distensión de las venas del cuello, ojos saltones, prominencia de la lengua y cianosis. Los paroxismos se pueden desencadenar por el ruido, al comer o por el contacto físico. Entre los ataques el aspecto del paciente es normal, pero se hace evidente una fatiga creciente. La frecuencia de los paroxismos es muy variable, desde varios por hora hasta cinco a 10 en todo el día. Los episodios empeoran a menudo por la noche y pueden trastornar el sueño. No es rara la pérdida de peso, por la interferencia con la toma de alimentos. La mayor parte de las complicaciones se produce durante la fase paroxística. La fiebre es infrecuente, y sugiere la existencia de sobreinfección bacteriana.

Cuadro 133-1. Características clínicas de la tos ferina, por grupo de edad y situación diagnóstica

	Porcentaje de pacientes		
	Adolescentes y adultos		
Característica	Con confirmación en laboratorio	Sin confirmación en laboratorio	Niños
Tos	95-100	95-100	95-100
Prolongada	60-80	60-80	60-95
Paroxística	60-90	50-90	80-95
Que trastorna el sueño	50-80	50-80	90-100
"Gallo"	10-40	5-30	40-80

Vómito tras la tos	20-50	3-30	80-90

Transcurridas dos a cuatro semanas, los episodios de tos se hacen menos frecuentes e intensos, y esta variación anuncia el comienzo de la *fase de convalecencia*. Esta fase puede durar de uno a tres meses y se caracteriza por la resolución gradual de los episodios de tos. Durante seis meses a un año, las infecciones virales intercurrentes se pueden asociar al recrudecimiento de la tos paroxística.

No todos los niños que desarrollan tos ferina tienen la enfermedad clásica. Las manifestaciones clínicas en los adolescentes y adultos son con mayor frecuencia atípicas. En un estudio alemán de tos ferina en los adultos, más de dos tercios tenían tos paroxística y más de un tercio emitía el gallo. La enfermedad del adulto en Norteamérica difiere de esta experiencia: la tos puede ser intensa y prolongada pero con menor frecuencia es paroxística, y el gallo es infrecuente. El vómito con la tos es el mejor parámetro de predicción de tos ferina en la tos prolongada del adulto. Otras características que predicen la enfermedad son la tos por la noche y la exposición a otros sujetos con una enfermedad tusígena prolongada.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Complicaciones

La tos ferina conlleva complicaciones a menudo, que son más frecuentes en lactantes que en niños mayores y adultos. A causa del aumento de la presión intratorácica que ocasionan los accesos de tos intensa, pueden producirse hemorragias subconjuntivales, hernias abdominales e inguinales, neumotórax y petequias en la cara y el tronco. Es posible la pérdida de peso por la disminución del aporte calórico. En una serie de más de 1 100 niños de menos de dos años de edad hospitalizados por tos ferina, 27.1% tuvieron apnea, 9.4% neumonía, 2.6% convulsiones y 0.4% encefalopatía; 10 niños (0.9%) murieron. La neumonía tiene una frecuencia <5% entre adolescentes y adultos y aumenta después de los 50 años de edad. A diferencia de la neumonía primaria por *B. pertussis* en los lactantes, la neumonía de los adolescentes y adultos suele deberse a una infección secundaria por microorganismos encapsulados como *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae.* También se han publicado casos de neumotórax, pérdida importante de peso, hernia inguinal, fractura costal, aneurisma carotídeo y síncope por tos en adolescentes y adultos con tos ferina.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

Si existen los síntomas clásicos de tos ferina, el diagnóstico no resulta difícil. Sin embargo, particularmente en niños mayores y adultos, no es fácil diferenciar las infecciones por *B. pertussis* y *B. parapertussis* de otras infecciones respiratorias basándose en el cuadro clínico. Por tanto, se debe intentar obtener la confirmación del laboratorio en todos los casos. La linfocitosis (recuento absoluto de linfocitos $>10 \times 10^9$/L) es frecuente en niños pequeños (en los que es rara en otras infecciones), pero no en adolescentes o adultos. El cultivo de las secreciones nasofaríngeas sigue siendo el criterio de referencia del diagnóstico; las mejores muestras se recogen mediante aspiración nasofaríngea, uniendo una sonda flexible de plástico a una jeringa de 10 ml, retirándola a la vez que se aspira suavemente. Como *B. pertussis* es muy sensible a la desecación, las secreciones se deben inocular sin demora en los medios apropiados (de Bordet-Gengou o de Regan-Lowe) o se debe lavar el catéter con solución salina amortiguada con fosfato. Una alternativa es el cultivo nasofaríngeo con una torunda de alginato de calcio; la inoculación en los medios de cultivo también debe ser inmediata o se ha de emplear un medio de transporte apropiado (como el de carbón activo de Regan-Lowe). Los cultivos se hacen positivos al quinto día de incubación, y *B. pertussis* y *B. parapertussis* se pueden diferenciar mediante aglutinación con antisueros específicos o por inmunofluorescencia directa.

Los cultivos de la nasofaringe en la tos ferina no tratada persisten positivos durante un promedio de tres semanas desde el comienzo de la enfermedad; estos cultivos se hacen negativos en el transcurso de los cinco días siguientes a la instauración del tratamiento antimicrobiano apropiado. Como buena parte del período en el que el microorganismo puede ser recuperado de la nasofaringe coincide con la fase catarral, cuando no se sospecha la causa de la enfermedad, la oportunidad de realizar un diagnóstico demostrándolo con cultivo es pequeña. Los cultivos resultan positivos en lactantes y niños pequeños con mayor frecuencia que en niños mayores y adultos; la diferencia puede reflejar el hecho de que en el primer caso la atención médica se solicita antes. La creciente disponibilidad de la reacción en cadena de la polimerasa para la tos ferina en los laboratorios de diagnóstico está incrementando la sensibilidad de la detección del microorganismo. Si bien este método puede ampliar la confirmación microbiológica, no resuelve los problemas derivados de los retrasos en la toma de muestras que suelen observarse en los casos de tos ferina. Aunque en algunos laboratorios quizá se cuente todavía con las pruebas de anticuerpo fluorescente directo para el examen directo de las secreciones nasofaríngeas, no se deben emplear, por su baja

sensibilidad y especificidad.

Ante las dificultades para el diagnóstico de laboratorio de la tos ferina en adolescentes y adultos, así como en cualquier paciente que haya estado sintomático más de cuatro semanas, hoy se presta atención creciente al diagnóstico serológico. Se han desarrollado inmunoanálisis enzimáticos que detectan anticuerpos IgA e IgG contra la toxina de la tos ferina, la hemaglutinina filamentosa, la pertactina y las fimbrias, y se está evaluando su reproducibilidad. Los aumentos de dos a cuatro veces en el anticuerpo sugieren tos ferina, aunque por la existencia de cierto grado de reactividad cruzada entre algunos antígenos (como la hemaglutinina filamentosa y la pertactina) en las diferentes especies de *Bordetella* se hace difícil depender para el diagnóstico de la seroconversión de un solo tipo de anticuerpo. La presentación tardía en busca de atención médica y la inmunización previa complican también el diagnóstico serológico, porque la primera muestra obtenida puede ser de hecho una muestra de la convalecencia. Los criterios que se proponen para el diagnóstico serológico basado en una única muestra de suero piden la comparación de los niveles de anticuerpo del paciente con los valores establecidos en la población; por ejemplo, se puede pedir que para confirmar serológicamente un caso de tos ferina el título esté dos o tres desviaciones estándar por encima del título medio de una población normal. Sin embargo, en la actualidad no se cuenta en general ni en el comercio con una prueba de anticuerpos, ni existen criterios serológicos específicos de aceptación universal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico diferencial

Un niño que se presenta con tos paroxística, tos emetizante y gallo es probable que tenga una infección por *B. pertussis* o *B. parapertussis*; la linfocitosis aumenta la probabilidad de que la causa sea *B. pertussis*. Se han aislado virus como el virus sincitial respiratorio y adenovirus en pacientes con tos ferina clínica, y probablemente representan coinfecciones. En adolescentes y adultos, en los que a menudo falta la tos paroxística y el gallo, el diagnóstico diferencial de los cuadros de tos prolongada es más amplio. Se debe sospechar tos ferina en una persona cuya tos no mejora en 14 días, con una tos paroxística de cualquier duración, y en presencia de cualquier síntoma respiratorio tras el contacto con un caso de tos ferina confirmado en el laboratorio. Otras causas por considerar son infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, adenovirus, virus "gripal" (de influenza) y otros virus respiratorios. El empleo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin converting enzyme*, ACE), la enfermedad reactiva de las vías respiratorias y el reflujo gastroesofágico son causas bien demostradas de tos prolongada en los adultos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

Antibióticos

La finalidad de la antibioticoterapia en la tos ferina es erradicar la bacteria infectante de la nasofaringe; el tratamiento no modifica mayormente la evolución clínica, a menos que se administre al principio de la fase catarral. Los macrólidos son el fármaco preferente contra la tos ferina (cuadro 133-2); se publicó la aparición de un brote epidémico en Arizona de una cepa de *B. pertussis* resistente a los macrólidos. En las personas alérgicas a los macrólidos la combinación de trimetoprim y sulfametoxazol constituye una buena opción.

Cuadro 133-2. Terapéutica antimicrobiana contra la tos ferina

Fármaco	Dosis diaria en adultos	Frecuencia	Duración (días)	Comentarios
Estolato de eritromicina	1-2 g	Cada 8 h	7-14	Efectos secundarios digestivos frecuentes
Claritromicina	500 mg	Cada 12 h	7	
Azitromicina	500 mg el primer día, 250 mg después	Una vez al día	5	
Trimetoprim-sulfametoxazol	160 mg de trimetoprim, 800 mg de sulfametoxazol	Cada 12 h	14	>Para pacientes alérgicos a los macrólidos; la información sobre su eficacia es limitada

Tratamiento de sostén

Los lactantes pequeños sufren las mayores tasas de complicaciones y de mortalidad por tos ferina; por ello, se debe ingresar en el hospital a la mayor parte de los lactantes y niños mayores con enfermedad grave. Un ambiente tranquilo puede disminuir la estimulación capaz de desencadenar los paroxismos. Para tratar la apnea o la neumonía puede requerirse la ventilación asistida. Algunos han propugnado el empleo de agonistas adrenérgicos beta, glucocorticoides o ambos, pero su eficacia no está demostrada. Los supresores de la tos no resultan eficaces, y no desempeñan ningún papel en el tratamiento de la tos ferina.

Medidas de control de la infección

Los pacientes ingresados en el hospital deben estar en aislamiento respiratorio, empleando las precauciones apropiadas contra la propagación de patógenos por grandes gotitas respiratorias. Se ha de mantener el aislamiento durante cinco días después del inicio del tratamiento con eritromicina o durante tres semanas (es decir, hasta que los cultivos nasofaríngeos sean sistemáticamente negativos) en aquellos individuos que no toleran el tratamiento antimicrobiano.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Prevención

Quimioprofilaxis

Como el riesgo de transmisión de *B. pertussis* en los hogares es alto, se recomienda en general quimioprofilaxis para los contactos domésticos de los casos de tos ferina. Aunque no está demostrada su eficacia, varios estudios epidemiológicos de brotes de tos ferina en centros y en la comunidad apoyan el empleo de la quimioprofilaxis. En el único estudio aleatorizado controlado con placebo, el estolato de eritromicina (en dosis de 50 mg/kg/día repartidos en tres dosis; dosis máxima, 1 g/día) resultó eficaz para disminuir la tos ferina confirmada bacteriológicamente en un 67%; sin embargo, no hubo disminución de los casos clínicos de enfermedad. A pesar de estos resultados desalentadores, muchos autores continúan recomendando la quimioprofilaxis, en especial en hogares cuyos miembros tienen un riesgo alto de enfermedad grave (niños de menos de un año de edad). Todavía no se cuenta con datos respecto al empleo de los nuevos macrólidos en la quimioprofilaxis.

Inmunización

(véase también el cap. 107) La clave de la prevención de la tos ferina es la inmunización activa. La vacuna contra la tos ferina ha estado disponible durante más de 70 años y su uso se extendió en Norteamérica después de 1940; los casos declarados de tos ferina han caído desde entonces más de 90%. Las vacunas de células enteras se preparan por calentamiento, inactivación química y purificación de los microorganismos de *B. pertussis* completos. Aunque son eficaces (se calcula una eficacia media de 85%, con cifras, según los productos, de entre 30 y 100%), la aplicación de las vacunas de células enteras conlleva incidentes adversos, algunos frecuentes (fiebre; dolor en el lugar de inyección, eritema y tumefacción; irritabilidad) y otros infrecuentes (convulsiones febriles, episodios de respuesta disminuida e hipotonía.) Las pretendidas asociaciones entre la vacuna contra la tos ferina de células enteras y la encefalopatía, el síndrome de muerte súbita del lactante y el autismo, aunque no se han demostrado, han generado un activo grupo de presión contra la inmunización. El desarrollo de las vacunas acelulares contra la tos ferina, que son eficaces pero que producen menos reacciones, ha aliviado notablemente las preocupaciones respecto a la inclusión de la vacuna contra la tos ferina en el calendario de vacunación infantil. Aunque todavía se utilizan ampliamente en el mundo vacunas de células enteras, para la vacunación infantil se emplean exclusivamente vacunas antitosferínicas acelulares en Estados Unidos y otros países (Canadá,

Suecia, Alemania y Japón). En América del Norte estas vacunas se administran en una serie primaria de tres dosis a los dos, cuatro y seis meses de edad, con una más de refuerzo entre las edades de 15 y 18 meses y una complementaria entre los cuatro y seis años de edad.

Se ha desarrollado una amplia variedad de vacunas acelulares contra la tos ferina, aunque no todas existen en todos los países. Todas las vacunas acelulares contra la tos ferina actuales contienen toxoide de tos ferina. Sólo se ha aprobado en Estados Unidos una vacuna monovalente de toxoide de tos ferina; el resto de las vacunas completamente desarrolladas contiene también la hemaglutinina filamentosa además del toxoide. Por lo menos cuatro vacunas acelulares contienen también pertactina, y dos productos contienen además uno o más tipos de fimbrias. Todas las vacunas acelulares contra la tos ferina han sido sometidas a ensayos de eficacia de fase 3. Aunque las diferencias de diseño entre los estudios hacen difíciles las comparaciones, con un esfuerzo por estandarizar las definiciones de caso y dada la similitud entre algunos de los estudios, que emplean ramas de vacunas comunes que hace posible "tender puentes" entre los datos de los estudios, se ha podido llegar a algunas conclusiones generales. Aunque algunos todavía discrepan, la mayoría de los expertos ha llegado a la conclusión de que las vacunas acelulares contra la tos ferina de dos componentes son más eficaces que las monocomponentes, y que la adición de pertactina todavía aumenta más la eficacia. El agregar además fimbrias parece proporcionar algo de protección contra la enfermedad más leve. En dos estudios, la protección contra la tos ferina por las vacunas tenía una correlación máxima con la producción de anticuerpo contra pertactina, fimbrias y toxina de tos ferina.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16221778]

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16221785]

El desarrollo de vacunas acelulares contra la tos ferina ha disparado el interés por el potencial de controlar la tos ferina en adolescentes y adultos, y por la posibilidad de que, al controlar la enfermedad en estos grupos, se facilite la protección a los lactantes demasiado jóvenes para ser inmunizados. Las vacunas de células enteras contra la tos ferina está contraindicada en individuos de siete años o más, por su mala tolerancia a posibles acontecimientos adversos. No obstante, la vacuna acelular contra la tos ferina para adultos, tanto sola como combinada con toxoide diftérico y tetánico para adultos, ha resultado bastante segura, inmunógena y eficaz en estudios clínicos realizados en adolescentes y adultos, y en la actualidad es la recomendada para la vacunación sistemática de adolescentes en varios países. Los estudios epidemiológicos ayudarán a las autoridades de salud pública y a los comités de asesoramiento a definir los esquemas de aplicación de las vacunas para el control de la tos ferina en el adulto.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16765762]

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 15933223]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

De Serres G et al: Morbidity of pertussis in adolescents and adults. J Infect Dis 182:174, 2000

Halperin SA et al: A randomized, placebo-controlled trial of erythromycin estolate chemoprophylaxis for household contacts of children with culture-positive *Bordetella pertussis* infection. Pediatrics 104: e42, 1999

Halperin SA et al: Epidemiological features of pertussis in hospitalized patients in Canada, 1991–1997: Report of the Immunization Monitoring Program—Active (IMPACT). Clin Infect Dis 28:1238, 1999 [PMID: 10451159]

Schmitt-Grohé S et al: Pertussis in German adults. Clin Infect Dis 21:860, 1995 [PMID: 8645831]

Senzilet LD et al: Pertussis is a frequent cause of prolonged cough illness in adults and adolescents. Clin Infect Dis 32:1691, 2001 [PMID: 11360208]

Skowronski DM et al: The changing age and seasonal profile of pertussis in Canada. J Infect Dis 185:1448, 2002 [PMID: 11992280]

Storsaeter J et al: Levels of anti-pertussis antibodies related to protection after household exposure to *Bordetella pertussis*. Vaccine 16:1907, 1998 [PMID: 9796042]

Ward J et al: Acellular pertussis vaccine efficacy and epidemiology of pertussis in adolescents and adults: NIH Multicenter Adult Pertussis Trial (APERT). Presented at the Acellular Pertussis Vaccine Conference (NIAID, FDA, CDC, AAP, NVP), Bethesda, MD, November 12–14, 2000

Wirsing von König CH et al: Pertussis in adults: Frequency of transmission after household exposure. Lancet 346:1326, 1995

Yih WK et al: The increasing incidence of pertussis in Massachusetts adolescents and adults, 1989–1998. J Infect Dis 182:1409, 2000 [PMID: 11023464]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedades producidas por bacilos entéricos gramnegativos: introducción

Las infecciones extraintestinales constituyen el cuadro clínico predominante de las enfermedades causadas por bacilos gramnegativos (*gram-negative bacilli*, GNB) de los géneros de interés médico de la familia Enterobacteriaceae (*Escherichia, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Serratia, Citrobacter, Morganella, Providencia* y *Edwardsiella*) y por el género *Acinetobacter* de la familia Neisseriaceae. No obstante, algunas cepas de *Escherichia coli* han evolucionado y ahora son exclusivamente patógenas intestinales, originando gastroenteritis por una gran variedad de mecanismos patogénicos únicos. Los rasgos de virulencia de *E. coli* patógena intestinal difieren de los de *E. coli* patógena extraintestinal y de otras GNB que producen enfermedades fuera del intestino. Esta diferencia refleja diversas diferencias en el ambiente del hospedador y de los mecanismos de defensa, que dependen de la ubicación.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Escherichia coli como microorganismo patógeno intestinal

Ciertas cepas de *E. coli* infectan al intestino. En los capítulos 113, 126 y 137, 138, 139, y 140 se describen otros microorganismos patógenos intestinales importantes.

Etiología, epidemiología y cuadro clínico

Es raro encontrar cepas patógenas intestinales de *E. coli* en la flora fecal de las personas sanas; por lo contrario, parecen ser patógenos obligados. Estas cepas han evolucionado hasta adquirir una capacidad especial para originar enteritis, enterocolitis y colitis cuando el hospedador que no ha tenido contacto las ingiere en cantidad suficiente. Existen por lo menos seis "patotipos" distintos de *E. coli* patógena intestinal: 1) *E. coli* productora de toxina shiga (*Shiga toxin-producing* E. coli, STEC)/*E. coli* enterohemorrágica (*enterohemorrhagic* E. coli, EHEC), 2) *E. coli* enterotoxígena (*enterotoxigenic* E. coli, ETEC), 3) *E. coli* enteropatógena (*enteropathogenic* E. coli, EPEC), 4) *E. coli* enteroinvasora (*enteroinvasive* E. coli, EIEC), 5) *E. coli* enteroagregante (*enteroaggregative* E. coli, EAEC) y 6) *E. coli* con adherencia difusa (*diffusely adherent* E. coli, DAEC). Los microorganismos de estos patotipos se adquieren a través de la vía fecal-oral. Se transmiten básicamente por alimentos y agua contaminados con ETEC, STEC, EIEC, EAEC y DAEC y de persona a persona para EPEC (y en ocasiones STEC), puesto que la gama de hospedadores al parecer depende de ciertos factores de adherencia específicos de cada especie. Si bien existe cierta superposición, cada patotipo posee una combinación única de rasgos de virulencia que se conjugan en un mecanismo patógeno intestinal especial (cuadro 134-1); sin embargo, estas cepas son incapaces de causar enfermedad por fuera del aparato intestinal. Con excepción del caso de STEC, las infecciones causadas por este grupo de microorganismos se registran principalmente en los países en desarrollo.

Cuadro 134-1. *Escherichia coli* patógena intestinal

Patotipo[a]	Síndrome(s) clínico (s)[b]	Rasgo molecular que lo define	Elemento genético causativo[c]
STEC	Colitis hemorrágica, síndrome hemolítico-urémico	Toxina Shiga	Bacteriófagos codificadores de Stx1 o Stx2 lambdoideos
ETEC	Diarrea del viajero	Enteroxinas termoestables y termolábiles, factores de colonización	Plásmido(s) de virulencia
EPEC	Diarrea acuosa en niños jóvenes	Adherencia localizada, lesión por fijación y raspado del epitelio intestinal	Aislamiento para patogenicidad de plásmidos de factor de adherencia EPEC (locus para el raspado de enterocitos)
EIEC	Disentería	Invasión de células epiteliales colónicas, multiplicación intracelular, diseminación de célula a célula	Múltiples genes, sobre todo en plásmidos virulentos grandes
EAEC/DAEC	Diarrea del viajero, diarrea persistente	Adherencia colectiva/difusa	Genes de adherencia asociados a cromosomas o plásmidos

[a] STEC, *E. coli* productora de toxina Shiga (*Shiga toxin-producing* E. coli); ETEC, *E. coli* enterotoxígena (*enterotoxigenic* E. coli,); EPEC, *E. coli* enteropatógena (*enteropathogenic* E. coli); EIEC, *E. coli* enteroinvasora (*enteroinvasive* E. coli); EAEC, *E. coli* enteroagregante (*enteroaggregative* E. coli); DAEC, *E. coli* con adherencia difusa (*diffusely adherent* E. coli).

[b] Síndromes clásicos; véase texto para detalles sobre espectro de la enfermedad.

[c] Patogénesis multigénica; requiere otros genes además de los listados.

Escherichia coli productora de toxina Shiga

Las cepas STEC forman un grupo de microorganismos patógenos que originan colitis hemorrágica y síndrome hemolítico-urémico (*hemolytic-uremic syndrome*, HUS). Los medios de comunicación han llamado la atención hacia un conjunto de brotes epidémicos causados por comer carne molida cruda y otros alimentos. El serotipo más sobresaliente es O157:H7, pero también O6, O26, O55, O91, O103, O111, O113 y OX3 se han vinculado con estos síndromes. La facultad de producir toxina Shiga (Stx2 y/o Stx1) u otras toxinas similares constituye el factor clave que dicta si una bacteria causará el síndrome STEC. Las cepas de *Shigella dysenteriae* que producen la toxina similar a Shiga llamada Stx también originan el mismo síndrome. Al parecer Stx2 es más importante que Stx1 en el síndrome hemolítico-urémico y otras enfermedades graves. Todas las toxinas Shiga estudiadas hasta la fecha constan de una subunidad A con actividad enzimática y cinco subunidades B idénticas que participan en el enlace de las globoceramidas. La subunidad A fisura una adenina de 28S rRNA, que inhibe con carácter irreversible a la función ribosómica. Por tanto, las toxinas Shiga pertenecen a la clase de toxinas denominadas *proteínas desactivadoras de ribosomas* (*ribosome-inactivating*

proteins, RIP).

Para que STEC sea patógeno necesita otros factores, como la tolerancia al ácido y la adherencia. Los genomas de la mayor parte de las cepas clínicas patógenas poseen el locus para el borramiento de enterocitos (*locus for enterocyte effacement*, LEE). Esta isla de patogenia fue descrita por primera vez en cepas EPEC y contiene genes que gobiernan la adherencia a las células del epitelio intestinal. Incluso han propuesto llamar *E. coli enterohemorrágica* (EHEC) al subgrupo de cepas STEC que posee stx_1 y/o stx_2, así como locus para borramiento de enterocitos.

Los rumiantes domésticos, en especial el ganado vacuno y las terneras jóvenes, constituyen el principal reservorio para STEC. La carne molida (que es el alimento que con mayor frecuencia transmite cepas STEC) se contamina frecuentemente durante su elaboración. Además, el abono del ganado y otros animales que se utiliza como fertilizante contamina los cultivos (patatas, lechuga, manzanas caídas) y el agua (vertedero fecal). Se calcula que menos de 10^3 CFU (unidades formadoras de colonias [*colony-forming units*]) de STEC son patógenas. Por consiguiente, no sólo la contaminación reducida de los alimentos o el ambiente (p. ej., en el agua que se deglute al nadar) puede provocar enfermedad, sino que también la transmisión de persona a persona (p. ej., en guarderías y centros de internamiento) se convierte en un vehículo importante de diseminación secundaria. Asimismo, existen infecciones transmitidas en laboratorios, a las que se atribuyen tanto brotes epidémicos como casos esporádicos, que alcanzan su punto máximo durante los meses del verano.

A diferencia de los demás patotipos, STEC origina infecciones con mayor frecuencia en los países desarrollados, donde es más común el consumo de alimentos procesados. La cuarta causa más frecuente de diarrea bacteriana en Estados Unidos son las cepas O157 (después de *Campylobacter, Samonella* y *Shigella*). La colonización del colon y quizá del íleon origina síntomas después de un período de incubación de tres o cuatro días. El edema de colon, con diarrea secretora inicial, se transforma en el síndrome característico de STEC: diarrea sanguinolenta (según el interrogatorio o la exploración física) en más de 90% de los casos. A menudo conlleva dolor abdominal intenso y leucocitos fecales (70% de los casos), pero casi nunca hay fiebre. Ocasionalmente la infección por *Clostridium difficile, Campylobacter* y *Salmonella* se manifiesta de manera similar, al igual que otras enfermedades no infecciosas (enfermedad inflamatoria intestinal). La infección por STEC es autolimitada y persiste cinco a 10 días. Algunas veces se complica con síndrome hemolítico-urémico, que aparece entre dos y 14 días después de la diarrea en 2 a 8% de los casos, casi siempre en personas muy jóvenes o ancianos. Se calcula que más de 50% de los casos de síndrome hemolítico-urémico en Estados Unidos son causados por STEC. Esta complicación probablemente es gobernada por la translocación sistémica de toxinas Shiga. Los eritrocitos sirven como portadores de Stx hacia las células endoteliales de los vasos renales y cerebrales, causando microangiopatía trombótica (quizá por efecto directo de la toxina en diversas células) con fiebre, trombocitopenia, insuficiencia renal y encefalopatía. Pese a que la tasa de mortalidad cuando se da apoyo de diálisis es menor de 10%, puede haber disfunción renal y secuelas neurológicas persistentes.

Escherichia coli enterotoxígena

En los países tropicales o subdesarrollados, ETEC constituye una causa importante de diarrea endémica. Después del destete, los niños sufren varios accesos de infección por ETEC en los primeros tres años de edad. La frecuencia de la infección disminuye con la edad, patrón que se correlaciona con la generación de inmunidad en la mucosa contra ciertos factores de colonización. En los países industrializados, la infección aparece casi siempre después de viajar a una región endémica. ETEC es el microorganismo más común en la diarrea del turista y causa entre 25 y 75% de los casos. La frecuencia de esta infección disminuye si se evita el consumo de líquidos y alimentos potencialmente contaminados (cap. 108). La infección por ETEC es rara en Estados Unidos, pero se han observado brotes epidémicos secundarios al consumo de alimentos importados de las regiones endémicas. Se necesita una gran concentración (de 10^6 a 10^{10} CFU) para causar enfermedad. Entre 12 y 72 h después de ingerir agua o alimentos contaminados (en especial alimentos crudos, sin pelar o sin refrigerar) surge la adherencia intestinal mediada por el factor de colonización.

Esta enfermedad es mediada principalmente por una toxina termolábil (LT-1) o una toxina termoestable (STa) que provoca la secreción neta de líquido mediante activación de la ciclasa de adenilato (LT-1) o la ciclasa de guanilato (STa) en el yeyuno y el íleon; el resultado es una diarrea líquida, aunada a cólicos. LT-1 consta de una subunidad A y otra B y es estructural y funcionalmente similar a la toxina del cólera. La poderosa unión de la subunidad B con el ganglióside GM_1 provoca la translocación intracelular de la subunidad A, que funciona como ribosiltransferasa de difosfato de adenosina (*adenosine diphosphate,* ADP). La toxina madura de STa es un péptido de 18 o 19 aminoácidos cuya actividad biológica es gobernada por su unión con la ciclasa de guanilato C, que se encuentra en la membrana en cepillo de las células del epitelio intestinal; esta unión eleva la concentración intracelular de monofosfato de guanosina (*guanosine monophosphate,* GMP) cíclico. Otra característica es que no se producen cambios histopatológicos en el intestino delgado; moco, sangre o células inflamatorias en las evacuaciones; y fiebre. El espectro de esta enfermedad varía desde una afección leve hasta un trastorno grave similar al cólera. Aunque los síntomas desaparecen solos (típicamente desaparecen en tres días), la infección puede causar una morbilidad y mortalidad considerables cuando la atención sanitaria es deficiente y enferman niños pequeños o desnutridos.

Escherichia coli enteropatógena

EPEC es patógena principalmente en niños pequeños, incluyendo a los neonatos. La primera variedad patógena de *E. coli* reconocida como causa de diarrea fue EPEC y ocasionó brotes epidémicos de diarrea infantil (incluyendo algunos brotes en guarderías de hospitales) en países desarrollados en los decenios de 1940 y 1950. Sin embargo, en la actualidad la infección por EPEC es rara en los países desarrollados. Por lo contrario, en los subdesarrollados este microorganismo es causa importante de diarrea infantil (tanto brotes epidémicos como casos aislados). La alimentación

al seno materno reduce la frecuencia de la infección por EPEC. También puede ocurrir diseminación rápida de persona a persona. Una vez que se coloniza el intestino delgado, los síntomas aparecen después de un período breve de incubación (uno o dos días). La adherencia circunscrita inicial provoca borramiento característico de las microvellosidades, con la formación de pedestales con forma de taza en los que abunda la actina. Las evacuaciones diarreicas contienen moco, pero no sangre. Aunque la diarrea por EPEC es autolimitada (dura cinco a 15 días), en ocasiones persiste varias semanas.

Escherichia coli enteroinvasora

EIEC, causa poco frecuente de diarrea, rara vez se detecta en Estados Unidos, si bien se han notificado algunos brotes epidémicos por alimentos. En los países en desarrollo es raro observar casos esporádicos en niños y turistas. EIEC comparte varias características genéticas y clínicas con *Shigella*; sin embargo, a diferencia de ésta, EIEC causa enfermedad cuando alcanza concentraciones altas (de 10^8 a 10^{10} CFU), la cual comienza después de un período de incubación de uno a tres días. Se piensa que al principio las enterotoxinas inducen una diarrea secretora del intestino delgado. Más tarde, la colonización e invasión de la mucosa del colon, seguida de la multiplicación y diseminación entre las células, originan colitis inflamatoria caracterizada por fiebre, dolor abdominal, tenesmo y evacuaciones escasas con moco, sangre y células inflamatorias. Los síntomas casi siempre desaparecen solos (tras un lapso de siete a 10 días).

Escherichia coli enteroagregante y adherencia difusa

EAEC y DAEC se observan básicamente en los países en desarrollo y en niños pequeños. Estas cepas pueden causar diarrea del turista. Se necesita una gran concentración para que haya infección. *In vitro*, los micoroorganismos presentan un patrón de adherencia difuso o "en pila de ladrillos". El cuadro clínico conlleva diarrea líquida prolongada.

Diagnóstico

Una conducta diagnóstico-terapéutica práctica ante la diarrea es distinguir los casos inflamatorios de los no inflamatorios (cap. 113). ETEC, EPEC, EAEC y DAEC son causas raras de diarrea no inflamatoria en Estados Unidos. Para su diagnóstico se necesitan análisis especializados que no se consiguen fácilmente ni se utilizan en forma sistemática, ya que estas enfermedades curan por sí solas. ETEC explica la mayor parte de los casos de diarrea no inflamatoria del turista; EAEC y DAEC causan algunos de estos casos. No suele ser necesario establecer un diagnóstico definitivo y es razonable recurrir al tratamiento empírico con antimicrobianos. Si la diarrea persiste a pesar del tratamiento, se debe buscar *Giardia* o *Cryptosporidium*. El diagnóstico de infección por EIEC, causa rara de diarrea inflamatoria en Estados Unidos, también requiere análisis especializados. Por lo contrario, conviene evaluar la infección por STEC, en particular cuando existe diarrea sanguinolenta. Si bien la detección de cepas de *E. coli* que no fermentan sorbitol y la serotipificación ulterior de O157 constituye el método más empleado en la actualidad para identificar STEC, la búsqueda de toxinas Shiga o genes de toxina es más sensible, específica y rápida. Este último método ofrece otra ventaja: detecta cepas no O157 y cepas fermentadoras de sorbitol de O157, que de otra forma

son difíciles de identificar. Los análisis inmunoadsorbentes ligados a enzimas y basados en DNA y los análisis de citotoxicidad se encuentran en diversas fases de desarrollo y probablemente serán los modelos con el tiempo.

Tratamiento

La base del tratamiento en cualquier síndrome diarreico es la restitución de agua y electrólitos (cap. 113). No deben utilizarse antimicrobianos profilácticos para prevenir la diarrea del turista, menos aún a la luz de la resistencia frecuente a estos fármacos. Ante un cuadro de evacuaciones sin moco ni sangre, la administración precoz de alguna quinolona reduce la duración del problema y a veces la loperamida interrumpe los síntomas en unas cuantas horas (cap. 113). Si bien la disentería por EIEC cura por sí sola, el tratamiento apresura la resolución de los síntomas, en particular en los casos más graves. En la infección por STEC no se administran antimicrobianos, ya que favorecen la aparición del síndrome hemolítico-urémico (quizás al aumentar la liberación de Stx).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Microorganismos patógenos extraintestinales

Características y principios generales

Epidemiología

Los patógenos intestinales *E. coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Serratia, Citrobacter, Morganella, Providencia, Edwardsiella* y *Acinetobacter* forman parte de la flora normal del colon en animales y seres humanos y en una gran variedad de entornos ambientales (incluso instituciones de atención a largo plazo y hospitales). En el ser humano sano, *E. coli* es el bacilo gramnegativo que predomina en la flora del colon. GNB (principalmente *E. coli, Klebsiella* y *Proteus*) colonizan sólo transitoriamente la bucofaringe y la piel de las personas sanas. Por lo contrario, en las instituciones de atención a largo plazo y en los hospitales, una gran variedad de GNB surge como flora dominante en la piel y las mucosas, en especial cuando se utilizan antimicrobianos, existen enfermedades graves y la estancia es prolongada. La adquisición de GNB (a partir de diversos reservorios) es causa de infección.

Patogenia

Para los diversos aspectos de la patogenia por los GNB son necesarios múltiples rasgos bacterianos. Es la posesión de genes especializados de virulencia lo que define a los patógenos y lo que les permite infectar de forma eficaz al hospedador. A medida que se incrementa la información sobre estos genes, se va haciendo evidente que los hospedadores y los patógenos relacionados con ellos se han ido adaptando entre sí a lo largo de la historia evolutiva. De hecho, se ha especulado que la infección es sólo un punto en el espectro del desarrollo evolutivo entre los microbios y el hospedador. En un extremo de este espectro está la interacción comensal-simbiótica (p. ej., las mitocondrias, antiguas bacterias, con las células eucariotas); en el otro, un desenlace ominoso que produce una "relación de vía muerta" (p. ej., el virus Ébola). Durante esta "partida de ajedrez" entre el hospedador y el patógeno a lo largo del tiempo, se han desarrollado soluciones diversas y redundantes, tanto en los patógenos como en sus hospedadores, que les permiten mantener su coexistencia (cuadro 134-2).

Cuadro 134-2. Interacciones de *E. coli* patógena extraintestinal con el hospedador humano: un paradigma de los patógenos bacterianos gramnegativos extraintestinales extracelulares

Objetivo de las bacterias	Obstáculo del hospedador	Solución bacteriana
Fijación extraintestinal	Flujo de orina, envoltura mucociliar	Múltiples adhesinas (p. ej., fimbrias tipo 1, Sfa/Foc, pelos P)
Adquisición de nutrientes para crecimiento	Secuestro de nutrientes (p. ej., hierro por vía del almacenamiento intracelular y fagocitosis extracelular por vía de la lactoferrina y transferrina)	Lisis celular (p. ej., hemolisina); múltiples mecanismos para competir por hierro extracelular (p. ej., sideróforos) y otros nutrientes
Evitación inicial de la actividad bactericida del hospedador	Complemento, células fagocíticas, péptidos antimicrobianos	Polisacárido capsular, lipopolisacárido
Transmisión	?	Irritación del tejido por aumento de la excreción (p. ej., toxinas como la hemolisina)
Evitación tardía de la actividad bactericida del hospedador	Inmunidad adquirida (p. ej., anticuerpos específicos), tratamiento con antibióticos	? Entrada a la célula, adquisición de resistencia amtimicrobiana

Las cepas patógenas extraintestinales de *E. coli* (*extraintestinal pathogenic strains of* E. coli, ExPEC) y los otros géneros tratados en el presente capítulo producen procesos patológicos fuera del intestino. Todas ellas son patógenos extracelulares, por lo cual comparten ciertas características patógenos. Los sistemas innatos de defensa (complemento, péptidos antimicrobianos, fagocitos profesionales) y la respuesta humoral son los sistemas clave de la defensa del hospedador. El resultado de ello es que en las disfunciones o deficiencias de estos componentes (p. ej., los neutrófilos) aumenta la vulnerabilidad a padecer estas infecciones, así como su gravedad (cap. 104).

Un determinado patógeno posee por lo común múltiples adhesinas para unirse a diversas células del hospedador (p. ej., en *E. coli:* tipo 1, Sfa/Foc, pili P). La adquisición de nutrientes, por ejemplo, del hierro, a través de sideróforos, requiere muchos genes que son necesarios, pero no suficientes, para la patogenia. La capacidad de resistir a la acción bactericida del complemento y de los fagocitos profesionales en ausencia de anticuerpo (p. ej., la que confiere la cápsula o el antígeno O del lipopolisacárido [LPS]) es uno de los rasgos definitorios de un patógeno extracelular. La lesión hística (p. ej., la hemólisis en el caso de *E. coli*) puede facilitar la propagación. Sin embargo, son muchos los genes importantes para la virulencia que aún no han sido identificado, y nuestra comprensión de la patogenia de muchos aspectos de los GNB está muy incipiente (cap. 105).

La capacidad de inducir choque séptico es una de las características definitorias de estos géneros. Los GNB son la causa más frecuente de esta peligrosa complicación. La porción de lípido A de LPS (por medio de su interacción con receptores de tipo Toll del hospedador) y quizá otros factores bacterianos (incluida la cápsula) inducen una respuesta proinflamatoria en el hospedador que, si es excesiva, origina choque (cap. 254).

Por último, la mayor parte de los géneros de GNB posee varios serotipos; por ejemplo, *E. coli* posee

más de 100 antígenos específicos para el grupo O y más de 80 antígenos capsulares. Esta variedad antigénica, que permite la evasión inmunitaria y la infección recurrente con cepas de la misma especie, también impide la creación de una vacuna (cap. 107).

Síndromes infecciosos

Prácticamente cualquier órgano o cavidad del organismo puede infectarse con un GNB, según el hospedador y el microorganismo patógeno. *E. coli*, y en menor grado *Klebsiella* y *Proteus*, provocan la mayor parte de las infecciones y son los microorganismos patógenos más virulentos de este grupo. No obstante, los demás géneros están cobrando importancia, principalmente entre las personas recluidas en una institución sanitaria y en pacientes hospitalizados. La causa es, en gran parte, la resistencia innata o adquirida de estos microorganismos a los antimicrobianos y el número creciente de hospedadores con inmunodepresión. En muchas infecciones por GNB la tasa de mortalidad es considerable y directamente proporcional a la gravedad de la enfermedad. La neumonía y bacteriemia de cualquier origen complicadas con sepsis (con o sin choque) son particularmente problemáticas; estas enfermedades tienen una mortalidad de 20 a 50 por ciento.

Diagnóstico

Cuando se obtienen GNB a partir de zonas que normalmente son estériles casi siempre significa que existe infección. Si se obtiene a partir de sitios no estériles, especialmente de cultivos de tejidos blandos y del aparato respiratorio, se deberá realizar una correlación clínica para distinguir la colonización de una infección. Casi siempre es posible obtener los resultados de la fermentación de lactosa (descrita para cada género más adelante) antes de identificar al final al microorganismo, y su sensibilidad a los antimicrobianos ayuda a guiar el tratamiento.

Tratamiento

La resistencia de las GNB a los antimicrobianos es variable y depende tanto de la ubicación geográfica como de los medicamentos que se utilizan en la región. La elección empírica del tratamiento se basa en los patrones locales de sensibilidad. La mayor parte de las resistencias de las GNB a antimicrobianos mútiples son consecuencia de betalactamasas de amplio espectro ([*extended-spectrum beta-lactamases*, ESBL], clase A) y de betalactamasas AmpC (clase C). La adquisición de ESBL a través de plásmidos transferibles aumenta cada vez más. Hasta la fecha, las ESBL son más comunes en *Klebsiella* y *E. coli*, pero también se han descrito (y quizá no lo suficiente) en *Enterobacter* y otras GNB intestinales. Los plásmidos que codifican ESBL confieren resistencia a cefalosporinas de tercera generación y aztreonam y a menudo contienen factores de resistencia a aminoglucósidos, tetraciclinas y trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX). Hasta 50% de las cepas que expresan ESBL posee resistencia adicional a las fluoroquinolonas. Algunos brotes epidémicos por cepas con ESBL han sido vinculados con el uso extenso de cefalosporinas de tercera generación en los hospitales, principalmente de ceftazidima. Los carbapenemos (p. ej., imipenem) son los únicos betalactámicos eficaces contra las cepas que expresan una betalactamasa de amplio espectro.

La depresión de las betalactamasas AmpC cromosómicas inducibles, que constituyen otro mecanismo importante de resistencia, puede ser preexistente o aparecer durante el tratamiento. Este factor confiere resistencia a las cefalosporinas de tercera generación, aztreonam y a menudo a varias combinaciones de betalactámico-betalactamasa. Los microorganismos que poseen betalactamasas AmpC cromosómicas son *Enterobacter, Serratia, Citrobacter, Proteus vulgaris, Proteus penneri, Providencia, Morganella* y *Acinetobacter*. Además, algunas cepas de *E. coli, Klebsiella pneumoniae* y otras enterobacterias portadoras de betalactamasas AmpC cromosómicas han adquirido plásmidos que contienen estas betalactamasas.

A pesar de que los resultados relevantes son insuficientes o contradictorios, el tratamiento combinado aumenta la eficacia antimicrobiana (principalmente en las infecciones graves, como la neumonía) y reduce el surgimiento de resistencia. Además, para lograr la curación, suele ser necesario drenar abscesos y eliminar cuerpos extraños infectados.

Las GNB a menudo participan en infecciones polimicrobianas, en las que es difícil definir la participación de cada microorganismo (cap. 148). Si bien algunas GNB son más patógenas que otras, por lo general es conveniente, siempre que sea posible, diseñar un esquema terapéutico con actividad contra todas las GNB identificadas, puesto que cada una puede ser patógena.

Prevención

Las acciones más importantes para prevenir estas infecciones y el surgimiento subsecuente de resistencia son lavarse las manos y evitar el uso indiscriminado de antimicrobianos.

Infecciones por *Escherichia coli*

Cepas comensales

Las variedades comensales de *E. coli* integran la mayor parte de la flora intestinal facultativa del ser humano y por lo general ofrecen beneficios (p. ej., resistencia a la colonización) a su hospedador. Estas cepas por lo general carecen de los factores especializados de virulencia que permiten a las cepas de *E. coli* enteropatógena intestinal y extraintestinal originar enfermedades dentro y fuera del aparato digestivo, respectivamente. No obstante, *E. coli* comensal algunas veces participa en ciertas infecciones extraintestinales, cuando existe algún factor agravante, como un cuerpo extraño (p. ej., una sonda), defectos en el hospedador (p. ej., anormalidades anatómicas o funcionales locales, como obstrucción urinaria o biliar o inmunodeficiencia) o una inoculación abundante o que contiene una mezcla de especies bacterianas (p. ej., contaminación fecal de la cavidad peritoneal).

Cepas patógenas extraintestinales (ExPEC)

La mayor parte de las cepas clínicas de *E. coli* obtenidas de infecciones sintomáticas de las vías urinarias, torrente sanguíneo, líquido cefalorraquídeo, aparato respiratorio y peritoneo (peritonitis bacteriana espontánea) difiere de las cepas comensales e intestinales patógenas de *E. coli* en cuanto a perfil de virulencia (cuadro 134-2) y esencia clonal. Hace poco se propuso que estas cepas se llamaran *ExPEC.* El estudio de unas cuantas cepas ha revelado que las ExPEC también pueden

infectar las heridas quiúrgicas y causar osteomielitis y miositis, pero el número que se ha evaluado hasta la fecha es demasiado pequeño como para resultar confiable. Se están haciendo estudios sobre la naturaleza de las cepas de *E. coli* que causan otras infecciones extraintestinales.

Al igual que *E. coli* comensal (pero a diferencia de *E. coli* enteropatógena), las cepas de ExPEC son comunes en la flora intestinal normal y no causan gastroenteritis en el ser humano. Para que haya ExPEC infecte a un húesped es necesario que éste adquiera una cepa del microorganismo, pero lo más importante es que una cepa colonizadora de ExPEC penetre desde su sitio de colonización (p. ej., colon, vagina u bucofaringe) hasta una zona extraintestinal que normalmente es estéril (p. ej., vías urinarias, cavidad peritoneal o pulmones). Las cepas de ExPEC han adquirido genes que codifican un grupo de factores de virulencia extraintestinales, permitiéndoles infectar por fuera del aparato digestivo en hospedadores tanto sanos como enfermos (cuadro 134-2). Estos genes de virulencia son, en su mayoría, distintos de los que permiten a las cepas enteropatógenas infectar al intestino. Cualquier grupo de edad, tipo de hospedador, órgano y región puede infectarse con ExPEC. Los hospedadores que previamente se encontraban sanos y se infectan con ExPEC pueden enfermar gravemente e incluso morir; no obstante, los resultados adversos son más comunes en presencia de otras enfermedades y anormalidades en las defensas del hospedador. *E. coli* es la especie gramnegativa intestinal que causa con mayor frecuencia infección extraintestinal en el entorno ambulatorio, hospitalario y de reclusión prolongada. La diversidad y las consecuencias tanto médicas como económicas de las infecciones por ExPEC son indudables al revisar los síndromes específicos siguientes.

Síndromes infecciosos

Infecciones urinarias

Las vías urinarias constituyen el sitio más infectado por ExPEC. Es una infección frecuente en pacientes ambulatorios; motiva cerca de 1% de las consultas en Estados Unidos y sólo le aventajan las infecciones respiratorias como causa de hospitalización. La mejor manera de estudiar las infecciones urinarias es por síndrome clínico (p. ej., cistitis no complicada, infección por sonda) en el contexto de cada hospedador (p. ej., mujeres premenopáusicas, pacientes inmunodeprimidos; cap. 269). *E. coli* es el microorganismo patógeno más aislado en todas las combinaciones de síndromes-grupos de hospedadores de infecciones urinarias. Por ejemplo, en Estados Unidos, cada año *E. coli* causa entre 85 y 95% de los seis a ocho millones de casos de cistitis no complicada en mujeres premenopáusicas, con un coste directo de mil millones de dólares. Además, 20% de las mujeres que sufren una infección inicial presentan recurrencias frecuentes (de 0.3 a más de 20% por año). Con excepción del primer año de vida, el diagnóstico de infección urinaria en el varón necesita pruebas muy claras, puesto que es una enfermedad rara en ausencia de alguna instrumentación o coito anal.

Son más frecuentes la uretritis o la cistitis no complicadas, y se caracterizan por síntomas de disuria, polaquiuria y dolor suprapúbico. La presencia de fiebre, dolor de espalda, o de ambos,

sugieren avance hacia pielonefritis. Las embarazadas tienen un riesgo inusitadamente alto de padecer esta complicación, que puede afectar negativamente al desenlace del embarazo. Por este motivo, la detección sistemática de bacteriuria, con tratamiento cuando los resultados son positivos, forma parte de los cuidados estándar. La fiebre puede tardar de cinco a siete días en resolverse por completo en pacientes tratados adecuadamen-te de pielonefritis, pero debe descender a lo largo del tiempo. La fiebre y el recuento de neutrófilos persistentemente alto o creciente debe propiciar una valoración rápida buscando un absceso intrarrenal o perirrenal y obstrucción. La lesión parenquimatosa renal y la pérdida de función renal se dan fundamentalmente en presencia de obstrucción. La infección prostática es en general una complicación de las infecciones de vías urinarias (*urinary tract infections,* UTI) en varones con antecedentes de manipulación instrumental, de hipertrofia prostática, o ambas. El diagnóstico y tratamiento de las UTI se detallan en el capítulo 269 y se adaptan según el hospedador, la naturaleza y lugar de la infección, y el patrón local de sensibilidad a los antimicrobianos.

Infección abdominal y pélvica

El abdomen y la pelvis son el segundo espacio más frecuente de infección extraintestinal por *E. coli*. Esta región alberga una gran variedad de síndromes clínicos, como peritonitis aguda por contaminación fecal, peritonitis bacteriana espontánea, peritonitis por diálisis peritoneal, diverticulitis, apendicitis, abscesos intraperitoneales o viscerales (hepáticos, pancreáticos, esplénicos), seudoquistes pancreáticos infectados y colangitis séptica o colecistitis. En las infecciones intraabdominales, *E. coli* puede aislarse solo o (como suele suceder) acompañado de otros miembros facultativos o anaerobios de la flora intestinal (cap. 112).

Neumonía

Por lo común no se suele considerar *E. coli* como causa de neumonía (cap. 239). Los GNB entéricos son responsables de tan sólo 2 al 5% de los casos de neumonía adquirida en la comunidad (*community-acquired pneumonia*, CAP), en parte porque estos microorganismos sólo colonizan transitoriamente la bucofaringe en una minoría de individuos sanos. Por lo contrario, la colonización de la boca por *E. coli* y otros GNB aumenta con la gravedad de la enfermedad y el empleo de antibióticos. Por tanto, los GNB son una causa frecuente de neumonía adquirida por los residentes en centros de cuidado prolongados y son la causa más frecuente (60 a 70% de los casos) de neumonía hospitalaria (cap. 116), en especial en posoperados y en pacientes de cuidados intensivos. Comúnmente la infección se adquiere aspirando un volumen pequeño, pero en ocasiones ocurre por vía hematógena, en cuyo caso se observan infiltrados nodulares multifocales. También conlleva necrosis de los tejidos, probablemente por las citotoxinas que producen las GNB. A pesar de las variaciones entre las diversas instituciones, *E. coli* suele ser el tercer o cuarto bacilo gramnegativo aislado con mayor frecuencia en estos contextos y causa entre 5 y 8% de casos en los estudios tanto estadounidenses como europeos. Independientemente del hospedador, la neumonía por GNB intestinal es una enfermedad grave, con un índice alto de mortalidad bruta y atribuible (de 20 a 60% y de 10 a 20%, respectivamente).

Meningitis

(véase también el cap. 360) *E. coli* es una de las dos causas principales de meningitis neonatal (la otra es *Streptococcus* del grupo B). La mayor parte de las cepas causales posee el serotipo capsular K1. Fuera de este contexto, la meningitis por *E. coli* es bastante rara y ocurre principalmente cuando se dañan las meninges por una craniectomía o un traumatismo o en presencia de cirrosis. En estos casos, las meninges supuestamente se contaminan por episodios de bacteriemia mal tratados por vía porta o por extensión directa desde el oído o los senos paranasales.

Celulitis o infección musculoesquelética

Las infecciones de úlceras de decúbito y de las extremidades inferiores en diabéticos (u otros hospedadores con afección neurovascular) suelen ser polimicrobianas. *E. coli* contribuye con frecuencia a la infección de las úlceras de decúbito y en ocasiones a las infecciones de las extremidades inferiores de estos pacientes. A veces puede causar celulitis en quemaduras o infecciones de herida quirúrgica, en especial cuando la infección se origina cerca del perineo. En estos contextos se puede producir osteomielitis por contigüidad. La osteomielitis hematógena, en particular de los cuerpos vertebrales, es más frecuente de lo que se piensa, y representa 10% de los casos en algunas series (cap. 111). *E. coli* es en ocasiones la causa de infecciones vinculadas a aparatos ortopédicos, y es causa rara de miositis hematógena. La miositis o fascitis de la parte superior de las extremidades inferiores debe motivar la valoración de un posible origen abdominal con diseminación por contigüidad.

Infección intravascular

A pesar de ser una de las causas más frecuentes de bacteriemia, es raro que *E. coli* colonice válvulas cardíacas nativas y es una causa infrecuente de endocarditis sobre prótesis valvulares. De forma similar, son infrecuentes las infecciones de aneurismas e injertos vasculares por *E. coli.*

Infecciones varias

E. coli es capaz de infectar casi cualquier órgano o región. Es causa de 8% de las infecciones quirúrgicas (de tejidos superficiales y profundos o de órganos y espacios; por ejemplo, mediastinitis), algunos casos complicados de sinusitis y unos cuantos casos raros de endoftalmitis o absceso cerebral.

Bacteriemia

La bacteriemia por *E. coli* deriva de una infección primaria en cualquier región extraintestinal. También existe la bacteriemia primaria por *E. coli* procedente de un catéter intravascular percutáneo o por efecto de la mayor permeabilidad de la mucosa intestinal que se observa en los neonatos y en los casos de neutropenia y mucositis por quimioterapia, traumatismos y quemaduras. El número de casos de bacteriemia originada dentro y fuera de los hospitales es similar. Además, *E. coli* y *Staphylococcus aureus* son los microorganismos que se aíslan con mayor

frecuencia en los hemocultivos; *E. coli*, que se identifica en 17 a 37% de los casos, es el microorganismo gramnegativo que con mayor frecuencia se demuestra en cultivo de sangre tanto en el ámbito ambulatorio como en el de internamiento institucional u hospitalario. La infección por *E. coli* hematógeno casi siempre tiene secuelas clínicas y típicamente concurre con síndrome de sepsis, sepsis grave (disfunción por sepsis por lo menos de un órgano o sistema) o choque séptico (cap. 254). El cálculo conservador de los casos de sepsis grave por *E. coli* (es decir, 17% de los casos de sepsis grave) se traduce en unas 40 000 muertes entre los pacientes afectados en Estados Unidos en 2001.

La procedencia más frecuente de bacteriemia por *E. coli*, causante de 66% de los casos, son las vías urinarias. La bacteriemia originada en las vías urinarias es especialmente común en los casos de pielonefritis, obstrucción urinaria o instrumentación en presencia de orina infectada. El abdomen es la segunda procedencia más común y corresponde a 25% de los episodios. A pesar de que muchos de estos casos son producidos por obstrucción biliar (cálculos, tumores) y rotura franca del intestino, algunas procedencias abdominales (p. ej., abscesos) son asombrosamente silenciosas desde el punto de vista clínico y deben diagnosticarse por medio de estudios imagenológicos (p. ej., tomografía computadorizada). Por tanto, el médico debe ser cauteloso al señalar las vías urinarias como el origen de la bacteriemia por *E. coli* en ausencia de los signos y síntomas correspondientes. Los siguientes focos más frecuentes de bacteriemia son las infecciones de los tejidos blandos, hueso y pulmones.

Diagnóstico

Las cepas de *E. coli* que originan infecciones extraintestinales por lo general crecen en forma tanto aeróbica como anaeróbica dentro de las primeras 24 h en un medio tradicional y se identifican fácilmente en el laboratorio de microbiología siguiendo los criterios bioquímicos estándar. Más de 90% de las cepas de ExPEC fermentan rápida-mente a la lactosa.

Tratamiento

En tiempos pasados, *E. coli* era muy sensible a los antimicrobianos y se eliminaba con facilidad. Desafortunadamente, la situación ha cambiado. En general, la frecuencia de resistencia a la ampicilina impide utilizar este fármaco de manera empírica, incluso en las infecciones extrahospitalarias. El índice de resistencia a las cefalosporinas de primera generación y al TMP-SMX está aumentando en las cepas extrahospitalarias en Estados Unidos (el índice actual es de 10 a 40%) y es incluso mayor en Europa y los países en desarrollo. Hasta hace poco tiempo, el fármaco preferente para el tratamiento de la cistitis no complicada era la combinación de trimetoprim-sulfametoxazol. Por tanto, el uso empírico de este antimicrobiano reduce progresivamente la tasa de curación, pero un cambio radical por otros medicamentos (p. ej., fluoroquinolonas) acelerará de igual forma el surgimiento de resistencia a este tipo de antimicrobanos, como ya ha sucedido en ciertas regiones. Resulta comprensible observar que el índice de resistencia entre las cepas clínicas obtenidas en instituciones sanitarias de reclusión prolongada y hospitales es especialmente alto.

Cada vez se notifican más casos de resistencia considerable (de 30 a 40%) a la amoxicilina-ácido clavulánico y piperacilina. Afortunadamente, la resistencia a las cefalosporinas (de segunda, tercera y cuarta generación), quinolonas, monobactamas (p. ej., aztreonam), carbapenemos (p. ej., imipenem) y aminoglucósidos suele ser menor de 10%. [El índice promedio de resistencia a las cefalosporinas fue de 3.2% entre las cepas notificadas al National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS), en 1998]. Una excepción a esta regla es la circunstancia en que la profilaxis extendida con quinolonas ha provocado el surgimiento de resistencia considerable (p. ej., en pacientes con leucemia, receptores de trasplantes y pacientes con cirrosis). Cualquiera que sea el índice actual, es probable que aumente la frecuencia de plásmidos con ESBL y otros factores de resistencia.

Infecciones por *Klebsiella*

La especie de mayor importancia desde el punto de vista médico es *K. pneumoniae*, que produce infecciones adquiridas en la comunidad, en centros de cuidados prolongados, e infecciones hospitalarias. *K. oxytoca* es fundamentalmente un patógeno de los centros de larga estancia y del entorno hospitalario. *K. rhinoscleromatis* y *K. ozaenae* se suelen aislar en pacientes procedentes de climas tropicales. Las especies de *Klebsiella* abundan en el ambiente y colonizan las superficies mucosas de los mamíferos. En seres humanos sanos, las tasas de colonización por *K. pneumoniae* oscilan entre 5 y 35% en el colon y entre 1 y 5% en la bucofaringe; la piel sólo se suele colonizar de forma transitoria. En centros de cuidados prolongados y hospitales también se produce colonización por *K. oxytoca*, y existen frecuencias sustanciales de portadores tanto en el personal como en los pacientes. Se cree que la forma predominante de adquisición es el contacto entre personas. Clásicamente *Klebsiella* se relaciona con neumonía adquirida en la comunidad, fundamentalmente en alcohólicos. Sin embargo, la mayor parte de las infecciones por *Klebsiella* se da en la actualidad en centros de cuidados pro-longados y en hospitales. *Klebsiella* es la causa de una gama de infecciones extraintestinales similar a la que produce *E. coli*. Sin embargo, la incidencia de infecciones extraintestinales por *Klebsiella* es menor en todas las localizaciones, a excepción del aparato respiratorio. Estas divergencias en las tasas de infección probablemente se deben a diferencias en la colonización y en rasgos de virulencia específicos de lugar. Algunos brotes de infección nosocomial en unidades de cuidados intensivos (*intensive care unit*, ICU) y de neonatos se han debido a cepas resistentes a antibióticos. Los síndromes clínicos más comunes son neumonía, UTI, infección abdominal, infección de lecho y herida quirúrgicas, infecciones de tejidos blandos y bacteriemia posterior. *K. rhinoscleromatis* es la causa del rinoescleroma, una infección de avance lento (a lo largo de meses a años) de la mucosa de las vías respiratorias superiores que causa necrosis y en ocasiones obstrucción de las vías nasales. *K. ozaenae* se considera una causa de rinitis crónica atrófica.

Síndromes infecciosos

Neumonía

Sólo una pequeña parte de las neumonías adquiridas en la comunidad se debe a *K. pneumoniae*

(cap. 239). Esta infección se da fundamentalmente en hospedadores con enfermedades subyacentes, como alcohólicos, diabéticos e individuos con neumopatías crónicas. Al igual que en todas las neumonías por GNB entéricos, es típica la producción de esputo purulento y de "enfermedad de espacio aéreo" en la radiografía. Es más frecuente una presentación en una fase precoz y menos extensa que el infiltrado lobular clásico con abombamiento de la cisura. Con el avance se produce necrosis pulmonar, derrame pleural y empiema. La frecuencia de infección pulmonar en residentes en centros de cuidados prolongados y en pacientes hospitalizados es mayor por las altas tasas de colonización bucofaríngea. Un factor de riesgo importante es la ventilación mecánica.

Infecciones de vías urinarias (uti)

La incidencia de UTI por *K. pneumoniae* en adultos sanos es de sólo 1 a 2%. Sin embargo, esta incidencia se eleva a 5 a 17% en las UTI complicadas (como las que se dan en portadores de sonda vesical).

Infecciones abdominales

La gama de infecciones abdominales que produce *Klebsiella* es similar a la de las provocadas por *E. coli,* pero la frecuencia de aislamiento de aquélla es menor.

Otras infecciones

La celulitis o la infección de partes blandas por *Klebsiella* se da a menudo en tejidos desvitalizados (p. ej., úlceras de decúbito, diabetes, quemaduras) o en inmunodeprimidos. *Klebsiella* es la causa de una minoría relevante de infecciones quirúrgicas y de casos de sinusitis nosocomial, y en ocasiones de osteomielitis por contigüidad con infecciones de tejidos blandos, miositis de las zonas templadas y meningitis del recién nacido o en relación con neurocirugía.

Bacteriemia

Las infecciones por *Klebsiella* en cualquier localización pueden provocar bacteriemia. Las infecciones de las vías urinarias, del aparato respiratorio y del abdomen producen, cada una de ellas, entre un 15 y 30% de las bacteriemias por *Klebsiella*. Otra fuente importante es la infección relacionada con dispositivos intravasculares (5 a 15%). El resto se explica por infecciones quirúrgicas y otras diversas. *Klebsiella* es una de las causas de sepsis del recién nacido y de bacteriemia con neutropenia febril. Como los GNB en general, es raro que *Klebsiella* cause endocarditis o infección intravascular.

Diagnóstico

Con la excepción de *K. rhinoscleromatis* y *K. ozaenae*, los microorganismos del género *Klebsiella* son fáciles de identificar en el laboratorio y suelen fermentar la lactosa.

Tratamiento

Klebsiella pneumoniae y *K. oxytoca* tienen perfiles similares de resistencia a los antibióticos. Son

intrínsecamente resistentes a ampicilina y ticarcilina. Los datos del NNIS de 1998 indicaron que 10.7% de los pacientes de ICU estaban infectados por cepas resistentes a las cefalosporinas de tercera generación. Este grado creciente de resistencia está mediado fundamentalmente por plásmidos transferibles que codifican ESBL. Además, estos plásmidos suelen poseer determinantes ligados de resistencia a aminoglucósidos, tetraciclinas y TMP-SMX. En determinados hospitales o zonas geográficas (p. ej., Brooklyn, NY), la prevalencia de cepas clínicas que contienen ESBL es mucho mayor. Asimismo, cada vez se describen con mayor frecuencia combinaciones de resistencia a betalactámicos-inhibidores de betalactamasa y de cefalosporinas de segunda generación independientes de plásmidos con ESBL. Hasta 50% de las cepas con ESBL muestran resistencia agregada a las fluoroquinolonas. En este momento, la resistencia a quinolonas, cefamicinas (p. ej., cefoxitina), cefalosporinas de cuarta generación (p. ej., cefepima) y amikacina suele estar por debajo de 10%, pero probablemente aumentará. Los carbapenemos (p. ej., imipenem) siguen siendo la clase de antibióticos más activa contra *Klebsiella*.

Infecciones por *Proteus*

P. mirabilis es la causa de 90% de las infecciones por *Proteus*. Estas infecciones se dan en la comunidad, en centros de cuidados prolongados y en hospitales. *P. vulgaris* y *P. penneri* se aíslan fundamentalmente en infecciones contraídas en centros de cuidados prolongados u hospitales. Las especies de *Proteus* forman parte de la flora del colon de muchos mamíferos, aves, peces y reptiles. Por la capacidad de estos GNB de generar histamina a partir del pescado contaminado se les ha relacionado con la patogenia de la intoxicación por escómbridos (pescado) (cap. 378). *P. mirabilis* coloniza a seres humanos sanos (prevalencia, 50%), pero *P. vulgaris* y *P. penneri* se aíslan fundamentalmente de individuos con enfermedades subyacentes. El sitio predilecto de *Proteus* son las vías urinarias, y sus principales factores de virulencia, adhesinas, flagelos, proteasa IgA y ureasa. Sin embargo, *Proteus* causa infecciones con menos frecuencia en otras regiones extraintestinales.

Síndromes infecciosos

UTI

P. mirabilis es la causa de tan sólo 1 a 2% de las infecciones urinarias de las mujeres sanas, y las especies de *Proteus* sólo son responsables de 5% de los casos de UTI adquiridas en el hospital; sin embargo, se deben a *Proteus* entre 10 y 15% de los casos de UTI complicadas, fundamentalmente las relacionadas con sondaje; en el contexto de portadores de sondas a largo plazo, su prevalencia oscila entre 20 y 45%. Esta alta prevalencia se debe a la capacidad de *Proteus* de producir grandes cantidades de ureasa, que hidroliza la urea a amoniaco y a su vez alcaliniza la orina. Esta situación, por su parte, origina la precipitación de compuestos orgánicos e inorgánicos, con la formación de cristales de estruvita y de carbonato-apatita, formación de biofilms sobre catéteres, desarrollo de cálculos, o todo ello. Cuando *Proteus* se vincula con cálculos, sólo se suele erradicar mediante la eliminación completa de éstos. Con el tiempo se pueden formar cálculos coraliformes (en asta de

ciervo), que producen obstrucción e insuficiencia renal. Por tanto, se deben realizar cultivos en busca de *Proteus* cuando la orina es inexplicablemente alcalina, y la identificación de una especie de *Proteus* debe inducir a una búsqueda de cálculos.

Otras infecciones

Aunque la mayor parte de las infecciones por *Proteus* surge en las vías urinarias, estas bacterias producen en algunas ocasiones neumonía (fundamentalmente en pacientes ingresados en centros de cuidados crónicos u hospitalizados), sinusitis nosocomial, abscesos intraabdominales, infección de las vías biliares, de herida quirúrgica, de tejidos blandos (en particular de úlceras de decúbito y diabéticas) y osteomielitis (fundamentalmente por contigüidad); rara vez provocan miositis de zonas templadas. Además, *Proteus* causa ocasionalmente meningitis neonatal (cuyo origen es casi siempre el ombligo) y a menudo se complica con absceso cerebral. También se observan casos de abscesos cerebrales otógenos.

Bacteriemia

La mayor parte de las bacteriemias por *Proteus* se origina en las vías urinarias; sin embargo, el origen puede ser cualquiera de los otros lugares de infección menos frecuentes. La infección intravascular es rara. En algunas ocasiones *Proteus* es la causa de sepsis del recién nacido y de bacteriemia en el seno de una neutropenia febril.

Diagnóstico

Las bacterias del género *Proteus* son fáciles de aislar e identificar en el laboratorio. La mayor parte de las cepas son lactosa-negativas, y gran parte tiene características de motilidad "en enjambre" sobre las placas de agar.

Tratamiento

Proteus mirabilis sigue siendo sensible a la mayor parte de los antimicrobianos, con excepción de las tetraciclinas. Entre 10 y 50% de las cepas son resistentes también a la ampicilina y cefalosporinas de primera generación. En total, 5% de las cepas clínicas de *P. mirabilis* en Estados Unidos poseen un ESBL. *P. vulgaris* y *P. penneri* son más resistentes que *P. mirabilis*. Estas especies son resistentes a la ampicilina y cefalosporinas de primera generación. En 30% de las cepas existe desrepresión de una betalactamasa AmpC cromosómico inducible (que no existe en *P. mirabilis*). El imipenem, las cefalosporinas de cuarta generación (p. ej., cefepima), aminoglucósidos, trimetoprim-sulfametoxazol y quinolonas poseen actividad excelente (de 90 a 100%).

Infecciones por *Enterobacter*

E. cloacae y *E. aerogenes* son responsables de la mayor parte de infecciones por *Enterobacter* (65 a 75% y 15 a 25%, respectivamente); con menos frecuencia se aíslan *E. agglomerans, E. sakazakii* y *E. gergoviae* (5, 1 y <1%, respectivamente). Estos microorganismos producen fundamentalmente infecciones relacionadas con la atención sanitaria o con el hospital. Su prevalencia es alta en los alimentos, en fuentes ambientales (entre ellas los equipos de los centros sanitarios) y en una

extensa gama de animales. Sólo se coloniza una minoría de seres humanos sanos, pero el porcentaje se incrementa de forma relevante en el contexto de la residencia en centros de cuidados prolongados o la hospitalización. Aunque la colonización es un preludio importante de la infección, también se produce la introducción directa a través de vías intravenosas (p. ej., líquidos de infusión intravenosa contaminados, monitores de presión). Las especies de *Enterobacter* han desarrollado importantes resistencias a los antibióticos que han contribuido a su eclosión como patógenos nosocomiales destacados. Los sujetos tratados previamente con antibióticos, con comorbilidad, así como los ingresados en ICU son los que presentan un mayor riesgo de contraer esta infección. *Enterobacter* produce un espectro de infecciones extraintestinales similar al descrito en otros GNB de este capítulo.

Síndromes infecciosos

Los más comunes son neumonía, UTI (en especial relacionada con sondas), infección de dispositivos intravasculares, infección de herida o lecho quirúrgico, infección abdominal (fundamentalmente en el posoperatorio) o en relación con dispositivos (endoprótesis biliares). Con menor frecuencia se dan la sinusitis nosocomial, meningitis relacionada con procedimientos neuroquirúrgicos, osteomielitis y endoftalmitis después de cirugía ocular. *E. sakazakii* suele ser responsable de meningitis/sepsis neonatal (en particular en prematuros), y se ha atribuido a la fórmula de alimentación contaminada; a veces se complica con abscesos cerebrales o ventriculitis. Se puede producir bacteriemia por infección en cualquiera de estos lugares. En el contexto de la bacteriemia por *Enterobacter* siempre se debe considerar la posibilidad de contaminación de productos intravenosos, hemoderivados, líquidos de lavado de catéteres, monitores de presión y equipos de diálisis, ante todo en caso de epidemias. *Enterobacter* puede producir también bacteriemia en pacientes con fiebre y neutropenia. La endocarditis por *Enterobacter* es rara, y afecta fundamentalmente a válvulas nativas anormales o a prótesis valvulares.

Diagnóstico

Enterobacter es fácil de aislar e identificar en el laboratorio. La mayor parte de las cepas son lactosa-positivas.

Tratamiento

Las cepas de *Enterobacter* poseen grados notables de resistencia a los antimicrobianos. La ampicilina y las cefalosporinas de primera y segunda generación poseen una actividad escasa o nula. La generalización del empleo de cefalosporinas de tercera generación ha seleccionado cepas que producen altos niveles de betalactamasa AmpC, que confiere resistencia frente a las cefalosporinas de segunda y tercera generación, monobactam (p. ej., aztreonam) y, a menudo, contra las combinaciones de betalactámico con inhibidor de betalactamasa. Las cepas resistentes pueden emerger en el transcurso del tratamiento; se debe considerar la posibilidad de su presencia cuando al cabo de varios días de mejoría clínica se produce un deterioro clínico. En 1998 (datos del NNIS), en casos aislados de la unidad de cuidados intensivos, se describió una frecuencia de

resistencia a cefalosporinas de tercera generación de 34%. El imipenem, las cefalosporinas de cuarta generación (p. ej., cefepima), los aminoglucósidos (amikacina > gentamicina), TMP-SMX y quinolonas han conservado un excelente grado de actividad (90 a 99%). Sin embargo, causa preocupación la creciente resistencia a las quinolonas con la creciente utilización de estos fármacos.

Infecciones por *Acinetobacter*

A. baumannii es el responsable de la mayor parte de las infecciones por *Acinetobacter;* una minoría se debe a *A. calcoaceticus*, *A. junii* y las genoespecies 3 y 13TU de *Acinetobacter*. Se encuentra en la mayor parte de las muestras de agua y de suelo, y su hábitat es amplio. Se ha cultivado *Acinetobacter* a partir de la piel húmeda de seres humanos sanos; en individuos ingresados en centros de cuidados prolongados y en hospitales aumenta la frecuencia de colonización de la piel y de las vías respiratorias y tubo digestivo. Los reservorios de adquisición en estas situaciones son el personal sanitario, los equipos médicos, los alimentos y el ambiente alrededor. La inmensa mayoría de las infecciones son adquiridas en el hospital y en centros de cuidados prolongados. El espectro de las infecciones extraintestinales provocadas por *Acinetobacter* es similar al de otros GNB. Las especies de *Acinetobacter* son responsables de entre 1 y 3% de las infecciones adquiridas en el hospital y afectan fundamentalmente a sujetos inmunodeprimidos o a pacientes con una enfermedad subyacente. Las unidades de cuidados intensivos (ICU) son un lugar destacado de infección por *Acinetobacter*. En algunos centros la incidencia de infecciones por *Acinetobacter,* en especial por cepas resistentes a antibióticos, va en aumento. Ocurre tanto infección esporádica como epidémica, por lo común después de la primera semana de hospitalización.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16447117]

Síndromes infecciosos

Los lugares favoritos de infección son el aparato respiratorio (ante todo en pacientes con ventilación mecánica) y los dispositivos intravasculares (en especial por especies distintas de *A. baumannii*). *A. baumannii* es causa frecuente de neumonía extrahospitalaria, casi siempre en personas con inmunodepresión (p. ej., alcohólicos) y predomina en regiones geográficas húmedas y calientes. Con menos frecuencia infecta a las vías urinarias después de colocar una sonda, las áreas quirúrgicas, las zonas de quemaduras, las cánulas biliares y los senos paranasales (con obstrucción resuelta mediante la colocación de un tubo), al igual que las infecciones neuroquirúrgicas (por algún dispositivo; por ejemplo, monitores de presión). Son infecciones infrecuentes la osteomielitis por contigüidad, la peritonitis vinculada a diálisis peritoneal ambulatoria continua y las infecciones oftálmicas. Las fuentes más frecuentes de bacteriemia son el aparato respiratorio y los dispositivos intravasculares.

Diagnóstico

En la tinción de Gram, *Acinetobacter* suele aparecer como GNB cortos o cocobacilos. Son aerobios estrictos, no fermentadores, y fáciles de aislar e identificar.

Tratamiento

Muchas cepas de *Acinetobacter* son muy resistentes a los antimicrobianos. A la espera de las pruebas de sensibilidad, es prudente un tratamiento empírico combinado. La ampicilina, el aztreonam y las cefalosporinas de primera y segunda generación poseen escasa o nula actividad contra estas especies. El índice de resistencia es de 20 a 50% para mezlocilina, piperacilina, quinolonas, cefalosporinas de tercera generación y gentamicina. En la actualidad el imipenem es el antimicrobiano más activo (sensibilidad mayor de 95%); también suelen tener actividad las combinaciones de betalactámico-inhibidor de betalactamasa, la cefepima y la amikacina.

Infecciones por *Serratia*

S. marcescens provoca la mayor parte de las infecciones por *Serratia* (>90%); algunas veces se aísla *S. liquefaciens. Serratia* se encuentra fundamentalmente en el ambiente, incluidos los centros sanitarios, y en especial en focos húmedos. Aunque se han aislado cepas a partir de diversos animales, la colonización de los seres humanos sanos es rara. En centros de cuidados prolongados u hospitales, las manos del personal sanitario, los alimentos, los lavabos, los equipos respiratorios u otros equipos del hospital, las soluciones intravenosas, los hemoderivados (p. ej., plaquetas), las lociones, las soluciones para irrigación e incluso los desinfectantes forman parte de los reservorios de estas bacterias. La infección resulta de inoculación directa (p. ej., por líquido intravenoso) o de colonización (principalmente del aparato respiratorio) e infección subsecuente. Lo más común es la infección esporádica, pero en ocasiones se producen epidemias y brotes de un origen común. La gama de infecciones extraintestinales provocadas por *Serratia* es similar a la de otros GNB. Las especies de *Serratia* son responsables de 1 a 3% de las infecciones adquiridas en el hospital.

Síndromes infecciosos

El aparato respiratorio, el aparato genitourinario, los dispositivos intravasculares y las heridas y lechos quirúrgicos son los lugares más frecuentes de infección por *Serratia* y el foco de origen de la bacteriemia por *Serratia.* Con menor frecuencia la bacteriemia procede de infecciones de tejidos blandos, incluida la miositis, de osteomielitis, infecciones abdominales y biliares tras la realización de procedimientos, infección vinculada a lentes de contacto, endoftalmitis, artritis séptica (fundamentalmente por inyecciones intraarticulares) y bacteriemias relacionadas con la administración de líquidos por vía intravenosa. Las serratias son una causa infrecuente de meningitis del recién nacido o posquirúrgica, y de bacteriemia vinculada a neutropenia febril. La endocarditis es rara.

Diagnóstico

Serratia se cultiva e identifica con facilidad en el laboratorio, y suele ser lactosa-negativa. Una minoría de las cepas de *S. marcescens* tiene una pigmentación roja.

Tratamiento

Gran parte de las cepas de *Serratia* (>80%) son resistentes a la ampicilina y a las cefalosporinas de

primera generación. Aunque ya de antemano o durante el tratamiento puede haber "desrepresión" de las betalactamasas AmpC cromosómicas inducibles, más de 90% de las cepas son sensibles a otros antimicrobianos contra GNB.

Infecciones por *Citrobacter*

El mayor número de las infecciones humanas por *Citrobacter* se debe a *C. freundii* y *C. koseri* (antes denominado *C. diversus*); son similares, desde el punto de vista epidemiológico y clínico, a las causadas por *Enterobacter* y *Acinetobacter*. Los microorganismos del género *Citrobacter* habitan el agua, la tierra y el tubo digestivo de los animales. En una minoría de los seres humanos sanos, *Citrobacter* forma parte de la flora fecal normal, pero las frecuencias de colonización se elevan en los centros de cuidados prolongados y hospitales (los contextos en que se producen casi todas las infecciones). Las especies de *Citrobacter* son responsables de 1 a 2% de las infecciones nosocomiales. Afectan a inmunodeprimidos o personas con comorbilidad. El abanico de infecciones extraintestinales por *Citrobacter* es similar al que se ha descrito con otros bacilos gramnegativos.

Síndromes infecciosos

Las vías urinarias son el asiento de 40 a 50% de las infecciones por *Citrobacter*. Con menos frecuencia, los lugares de infección son el árbol biliar (en especial con cálculos u obstrucción), el aparato respiratorio, los lechos y heridas quirúrgicos, los tejidos blandos (p. ej., úlceras de decúbito), el peritoneo y los dispositivos intravasculares. Son raras la osteomielitis (por lo común por contigüidad) y las infecciones en relación con neurocirugía. *Citrobacter* es también una causa infrecuente de meningitis del recién nacido; *C. koseri* es responsable de 90% de los casos originados por este género. Una complicación frecuente y devastadora de esta infección (que se da en 50 a 80% de los casos) es la aparición de abscesos cerebrales. Las causas más comunes de bacteriemia son las UTI, infecciones biliares o abdominales o los dispositivos intravasculares. *Citrobacter* es una causa infrecuente de bacteriemia en la neutropenia febril. Es raro la endocarditis o la infección endovascular.

Diagnóstico

Las especies de *Citrobacter* son fáciles de aislar e identificar, a menudo formando parte de un cultivo polimicrobiano; entre 35 y 50% de los aislamientos son lactosa-positivos.

Tratamiento

Citrobacter freundii es en general más resistente a los antibióticos que *C. koseri*. La ampicilina y las cefalosporinas de primera y segunda generación tienen poca actividad contra *Citrobacter*. La resistencia frente a ticarcilina, mezlocilina, piperacilina, aztreonam, quinolonas, gentamicina y cefalosporinas de tercera generación es variable pero va en aumento; estas resistencias pueden aparecer en el transcurso del tratamiento. Los inhibidores de betalactamasa no suelen mejorar la sensibilidad a betalactámicos. Los fármacos de máxima actividad son imipenem, amikacina y las cefalosporinas de cuarta generación; más de 90% de las cepas son sensibles a ellos.

Infecciones por *Morganella* y *Providencia*

Los miembros de estos géneros responsables de infecciones humanas son *M. morganii* (anteriormente *Proteus morganii*) y *P. stuartii* y, en menor medida, *P. rettgeri* (antes denominado *Proteus rettgeri).* Las características epidemiológicas, patógenas y las manifestaciones clínicas de estos microorganismos son similares a las de las especies de *Proteus*; sin embargo, de forma casi exclusiva *Morganella* y *Providencia* son patógenos de personas ingresadas en centros de cuidados prolongados y, menos a menudo, en hospitales.

Síndromes infecciosos

Estas especies son fundamentalmente patógenos de las vías urinarias, la mayor parte de las veces en relación con sondaje prolongado (>30 días). Es infrecuente la UTI de sujetos sin sonda o sondados a corto plazo. Se suele desarrollar formación de biofilm o de costra sobre la sonda. De forma similar, la infección puede provocar formación de cálculos vesicales o renales de estruvita, que a su vez, pueden provocar obstrucción renal y actuar como focos de recidiva. Otros síndromes infecciosos menos frecuentes son infecciones de heridas y lechos quirúrgicos, infección de tejidos blandos (fundamentalmente úlceras de decúbito y en diabéticos), de quemaduras, neumonía (ante todo vinculadas a respirador), infección de dispositivos intravasculares e infección intraabdominal. Rara vez se producen las otras infecciones extraintestinales descritas en los GNB. La bacteriemia es infrecuente; aunque cualquier infección puede actuar como foco, las vías urinarias son responsables de la mayor parte de los casos. Menos a menudo, el origen radica en infecciones de heridas y lechos quirúrgicos y de tejidos blandos.

Diagnóstico

M. morganii y *Providencia* son fáciles de aislar e identificar. Casi todos los aislados son incapaces de fermentar la lactosa.

Tratamiento

Morganella y *Providencia* pueden ser muy resistentes a antimicrobianos. La ampicilina y las cefalosporinas de primera generación tienen poca actividad contra estos microorganismos. De las muestras aisladas de *Providencia*, 40% son resistentes a fluoroquinolonas. Están emergiendo resistencias variables frente a ticarcilina, mezlocilina, piperacilina, aztreonam, gentamicina, TMP-SMX, y las cefalosporinas de segunda y tercera generación. El tazobactam, un inhibidor de la betalactamasa, puede mejorar algo la sensibilidad a betalactámicos, pero no así el sulbactam ni el ácido clavulánico. Los más activos son imipenem, amikacina y las cefalosporinas de cuarta generación, con más de 90% de las cepas sensibles. Para erradicar los microorganismos de las vías urinarias es fundamental la retirada de la sonda o la extracción de los cálculos infectados.

Infección por *Edwardsiella*

E. tarda es el único miembro de este género relacionado con enfermedad humana. Este microorganismo se encuentra predominantemente en el agua dulce y marina y en los animales que

viven en esos ambientes. La adquisición por el ser humano se produce fundamentalmente por interacción con estos reservorios. La infección por *E. tarda* es rara en Estados Unidos, y la mayor parte de los casos declarados recientemente proceden del sudeste asiático. Este patógeno comparte algunas características clínicas con especies de *Salmonella* y de *Vibrio vulnificus.*

Síndromes infecciosos

El síndrome infeccioso que se ha descrito con mayor frecuencia es la gastroenteritis (50 a 80% de las infecciones). Lo más común es una diarrea acuosa que se resuelve espontáneamente; sin embargo, se han descrito casos de colitis grave que responde al tratamiento. La infección extraintestinal más común es la infección de heridas por inoculación directa, que a menudo guarda relación con agua dulce o marina o con lesiones provocadas por serpientes. Gran parte de los hospedadores afectados sufre hepatopatía o un estado de sobrecarga de hierro (p. ej., drepanocitosis). Se ha descrito un síndrome bacteriémico primario, a veces complicado con meningitis, cuya mortalidad es de 40%. Asimismo se han publicado casos de abscesos viscerales (fundamentalmente hepáticos) o intraperitoneales.

Diagnóstico

Aunque *E. tarda* se aísla e identifica con facilidad, la mayoría de los laboratorios no la identifican sistemáticamente en las heces.

Tratamiento

Edwardsiella tarda es sensible a la mayor parte de los antimicrobianos apropiados para GNB. La gastroenteritis se resuelve espontáneamente en general, pero el tratamiento con TMP-SMX o una quinolona puede apremiar la recuperación. En el contexto de una sepsis fulminante, las elecciones más seguras, a la espera de la información sobre la sensibilidad, son las quinolonas, las cefalosporinas de tercera o cuarta generación, el imipenem y los aminoglucósidos (aislados o en combinación).

Infecciones provocadas por géneros diversos

En algunas ocasiones se aíslan especies de los géneros de GNB como *Hafnia, Kluyvera, Cedecea, Pantoea* y *Ewingella* procedentes de diversas muestras clínicas, como sangre, esputo, líquido cefalorraquídeo, líquido articular, drenaje biliar y heridas. Aunque no siempre está claro su papel en la enfermedad, estas cepas parecen ser raras y suelen ser patógenos oportunistas en el ser humano. Los detalles respecto a su posible participación como agentes infecciosos se deben consultar en las lecturas adicionales médicas específicas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Bergogne-Berezin E, Towner KJ: *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: Microbiological, clinical, and epidemiological features. Clin Microbiol Rev 9:148, 1996 [PMID: 8964033]

Donnenberg M (ed): *Escherichia coli: Virulence Mechanisms of a Versatile Pathogen*. San Diego, Academic Press, 2002

Gransden WR et al: Bacteremia due to *Escherichia coli*: A study of 861 episodes. Rev Infect Dis 12:1008, 1990 [PMID: 2267481]

Hejazi A, Falkiner FR: *Serratia marcescens*. J Med Microbiol 46:903, 1997 [PMID: 9368530]

Levison ME: Plasmid-mediated extended-spectrum β-lactamases in organisms other than *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*: A hidden reservoir of transferable resistance genes. Curr Infect Dis Rep 4:181, 2002 [PMID: 12015908]

Podschun R, Ullmann U: *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: Epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. Clin Microbiol Rev 11:589, 1998 [PMID: 9767057]

Russo TA, Johnson JR: Medical and economic impact of extraintestinal infections due to *Escherichia coli*: An overlooked epidemic. Microbes Infect 5:449, 2003 [PMID: 12738001]

Sanders WE Jr, Sanders CC: *Enterobacter* spp.: Pathogens poised to flourish at the turn of the century. Clin Microbiol Rev 10:220, 1997 [PMID: 9105752]

Shih CC et al: Bacteremia due to *Citrobacter* species: Significance of primary intraabdominal infection. Clin Infect Dis 23:543, 1996 [PMID: 8879778]

Slaven EM et al: Myonecrosis caused by *Edwardsiella tarda*: A case report and case series of extraintestinal *E. tarda* infections. Clin Infect Dis 32:1430, 2001 [PMID: 11317243]

Watanakunakorn C, Perni SC: *Proteus mirabilis* bacteremia: A review of 176 cases during 1980–1992. Scand J Infect Dis 26:361, 1994 [PMID: 7984964]

Woods TD, Watanakunakorn C: Bacteremia due to *Providencia stuartii*: Review of 49 episodes. South Med J 89:221, 1996 [PMID: 8578355]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Definición

Helicobacter pylori, habitante natural del estómago humano, tiene gran importancia causal en la úlcera péptica (cap. 274) y el cáncer gástrico (cap. 77). Otras especies gástricas de *Helicobacter* habitan en animales, algunas de ellas con un margen estrecho y otras con un margen amplio de especificidad respecto a la especie del hospedador. Los que tienen una especificidad amplia algunas veces habitan en el ser humano, quizá en forma de zoonosis. Las dos especies más comunes de este tipo de las cepas clínicas obtenidas en el ser humano son *Helicobacter bizzozeronii* (antiguamente denominado *Helicobacter heilmannii* o *Gastrospirillum hominis*) y *Helicobacter felis*. No se sabe si otros microorganismos son patógenos para el ser humano. Muchas especies de *Helicobacter* no gástrico habitan en el ser humano y los animales y cada vez se observa con mayor frecuencia que provocan enfermedades, en particular en las personas con inmunodepresión.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Microorganismo causal

H. pylori es un bacilo gramnegativo, espiral y flagelado que ha habitado en el ser humano por lo menos durante varios miles de años. No es invasor y vive en la mucosa gástrica; algunas células bacterianas se adhieren a la mucosa. Gracias a su forma espiral y a los flagelos, *H. pylori* puede moverse en el ambiente mucoso. Este microorganismo posee un conjunto de mecanismos acidorresistentes, principalmente una ureasa altamente expresada que cataliza la hidrólisis de urea para producir amoniaco. *In vitro*, *H. pylori* es microaerófilo, de crecimiento lento y necesita un medio complejo para crecer. Al publicarse la secuencia completa del genoma de *H. pylori* en 1997 se produjeron grandes adelantos en el conocimiento de la biología del microorganismo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Epidemiología

En Estados Unidos y otros países desarrollados la prevalencia de *H. pylori* es cercana a 30%, mientras que en la mayor parte de los países subdesarrollados es mayor de 80%. En Estados Unidos su prevalencia varía según la edad: alrededor de 50% de las personas de 60 años de edad y 20% de las de 30 años poseen el microorganismo. Por lo general *H. pylori* se adquiere durante la infancia. Es probable que esta relación con la edad se deba básicamente a un efecto de cohorte de nacimiento, en el que las personas que hoy tienen 60 años de edad fueron colonizados con mayor frecuencia cuando niños, que las que ahora tienen 30 años. Es raro adquirir o perder la bacteria durante la madurez. Fuera de la edad, el principal factor de riesgo para que *H. pylori* sea positivo es el nivel socioeconómico bajo; el hacinamiento y los indicadores de higiene deficiente durante la infancia son factores de riesgo especialmente poderosos. Por tanto, el hecho de que la frecuencia haya disminuido durante la infancia se debe, por lo menos en parte, a que han mejorado las condiciones de vida y ha aumentado el uso de antibióticos.

El ser humano es el único reservorio importante de *H. pylori.* Muchas veces los miembros de una misma familia llevan la misma cepa y la colonización es en especial frecuente en los centros que atienden niños. Estos datos traducen una diseminación directa de persona a persona, pero no se sabe si también hay transmisión por vía fecal-oral y oral-oral. *H. pylori* se cultiva fácilmente a partir del vómito y el reflujo gastroesofágico y con menos facilidad a partir de las heces fecales.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patología y patogenia

La colonización por *H. pylori* induce gastritis superficial crónica, que comprende infiltración de células tanto mononucleares como polimorfonucleares en la mucosa. (El término *gastritis* se debe utilizar de manera específica para describir las características histológicas; también se le ha empleado para describir el aspecto endoscópico e incluso los síntomas, que no se correlacionan con los datos de microscopia ni con la presencia de *H. pylori.*) La respuesta inmunitaria a *H. pylori* comprende producción de anticuerpos (locales y sistémicos) y una respuesta celular, pero no es eficaz para eliminar la bacteria. El patrón de la gastritis es directamente proporcional al riesgo de adquirir la enfermedad: cuando la gastritis predomina en el antro por lo general aparecen úlceras duodenales, mientras que la pangastritis suele acompañarse de úlceras gástricas y adenocarcinoma. Quizá esto explica la razón por la que los pacientes con úlcera duodenal rara vez desarrollan después adenocarcinoma gástrico, a pesar de poseer *H. pylori*. El análisis longitudinal de las muestras de biopsia gástrica tomadas con diferencia de varios años en el mismo paciente demuestran que la inflamación avanza siguiendo ciertos pasos pasando por atrofia, metaplasia intestinal, displasia y carcinoma. El tratamiento continuo con inhibidores de la bomba de protones (*proton pump inhibitor*, PPI) (p. ej., para reflujo gastroesofágico [*gastroesophageal reflux disease*, GERD]) apresura el avance hacia atrofia cuando existe *H. pylori*, pero no se sabe si esta medida aumenta el riesgo de cáncer.

La mayoría de las personas con *H. pylori* no desarrolla secuelas clínicas. El hecho de que algunas desarrollen manifestaciones clínicas mientras que otras no, se debe quizá a una combinación de diferencias en la cepa bacteriana, sensibilidad del hospedador a la enfermedad y factores ambientales. Varios factores de virulencia de *H. pylori* son más comunes en las cepas productoras de enfermedad. El *cag* PaI es un grupo de genes que comprende a los que codifican un sistema de secreción a través del cual una proteína específica, CagA, es translocada en las células epiteliales. CagA interfiere con las señales de las células del hospedador, provocando proliferación y cambios citoesqueléticos. Este sistema de secreción también induce una respuesta proinflamatoria de citocinas, que aumenta aún más la inflamación. La proteína CagA es altamente inmunógena y los pacientes con úlcera péptica o adenocarcinoma gástrico tienden más que los individuos sin estas enfermedades a poseer anticuerpos contra CagA. No obstante, los pacientes con esofagitis por reflujo, esófago de Barrett premaligno o adenocarcinoma esofágico tienen menos probabilidades de poseer cepas *cag*$^+$ que las personas con un esófago sano. Existen varios tipos de la citotoxina

vacuolante VacA de *H. pylori* con diversos niveles de toxicidad. En las personas con úlcera péptica o carcinoma gástrico las cepas poseen una variedad más tóxica que la de los individuos sin estas enfermedades. BabA, adhesina que expresan únicamente algunas cepas, conlleva mayor inflamación gástrica y un mayor riesgo de úlcera péptica y adenocarcinoma gástrico.

Entre los factores del hospedador que definen la enfermedad, el mejor caracterizado es la posesión de polimorfismos genéticos que resaltan a *H. pylori,* mayor secreción de la citocina proinflamatoria interleucina 1β. Cuando *H. pylori* es positivo, las personas con estos polimorfismos tienen mayor riesgo de padecer hipoclorhidria y adenocarcinoma gástrico. En la patogenia también son importantes ciertos cofactores ambientales. El tabaquismo aumenta el riesgo de úlceras y cáncer en los pacientes con *H. pylori.* La abundancia de sal y conservas en la alimentación aumenta el riesgo de cáncer, mientras que una alimentación rica en antioxidantes y vitamina C es protectora.

Cada vez se conoce mejor la patogenia de la úlcera duodenal. La colonización del antro por *H. pylori* reduce el número de células productoras de somatostatina. Puesto que la somatostatina inhibe la liberación de gastrina, la concentración de ésta es mayor que lo normal en las personas con *H. pylori*. Los individuos con gastritis principalmente en el antro (y por tanto un cuerpo gástrico productor de ácido normal) desarrollan una mayor secreción de ácido, que induce metaplasia gástrica protectora en el duodeno; éste es colonizado por *H. pylori*, se inflama y luego se úlcera. La patogenia de las úlceras gástricas no se conoce tan bien. Estas úlceras por lo general se forman en la unión de la mucosa del antro con la del cuerpo y esta región se encuentra especialmente inflamada. Es probable que el cáncer gástrico provenga de la lesión progresiva del DNA y la supervivencia de clones anormales de células epiteliales. Se piensa que este daño del DNA es producido básicamente por oxígeno y nitrógeno reactivos originado a partir de las células inflamatorias y probablemente de otras bacterias que sobreviven en los estómagos aclorhídricos, donde aparece cáncer gástrico.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Cuadro clínico

Básicamente las personas con *H. pylori* padecen de inflamación gástrica, pero en menos de 10% aparecen también úlceras pépticas, adenocarcinoma o linfoma gástrico (fig. 135-1).

FIGURA 135-1.

Derechos no disponibles para su reproducción en soporte electrónico.

Esquema de las relaciones existentes entre la colonización con Helicobacter pylori y ciertas enfermedades del aparato digestivo superior en los países desarrollados. Básicamente, las personas colonizadas con este microorganismo elaboran una respuesta del hospedador, que por lo general se denomina gastritis crónica. La naturaleza de la interacción del hospedador con esa población bacteriana define el resultado clínico. La colonización por H. pylori aumenta el riesgo de padecer úlcera péptica, cáncer gástrico fuera del cardias y linfoma gástrico de células B no hodgkiniano (razón de disparidad >3). Por lo contrario, se acumulan pruebas de que la colonización por H. pylori (en especial con cepas cag+) protege contra el adenoma esofágico (y del cardias gástrico) y algunas lesiones premalignas como esófago de Barrett (razón de disparidad [odds ratio, OR] <1). Mientras que la frecuencia de la úlcera péptica (fuera de los casos causados por antiinflamatorios no esteroideos) y el cáncer gástrico fuera del cardias está disminuyendo en los países desarrollados, la frecuencia del adenocarcinoma esofágico está aumentando rápidamente. (Adaptado de *Blaser 1999*, con autorización.)

Más de 80% de las úlceras duodenales y 60% de las úlceras gástricas conlleva *H. pylori* (cap. 274) y la mayor parte del resto es producida por aspirinas o antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID). Las líneas principales de evidencia que demuestran la participación de *H. pylori* en las úlceras son: 1) que la presencia del microorganismo constituye un factor de riesgo para el desarrollo de úlceras, 2) que las úlceras (no inducidas por NSAID) rara vez aparecen en ausencia de *H. pylori*, 3) que la erradicación de *H. pylori* reduce en grado considerable la frecuencia de recidivas y 4) que la infección experimental de *H. pylori* en cobayos origina úlceras gástricas.

Los estudios prospectivos con testigos demuestran que la colonización con *H. pylori* constituye un factor de riesgo para adenocarcinomas en la porción distal del estómago (cap. 77). La infección experimental prolongada de los cobayos también origina adenocarcinoma gástrico. La presencia de

H. pylori tiene una relación estrecha con el linfoma gástrico, si bien se trata de una enfermedad más rara. Muchos linfomas gástricos de células B poco malignos originados a partir de tejido linfoide relacionado con la mucosa (*mucosa-associated lymphoid tissue*, MALT) son impulsados por el estímulo de las células T, que a su vez es impulsado por el estímulo antigénico de *H. pylori*; los tumores impulsados por antígenos de *H. pylori* sufren regresión completa o parcial después de erradicar a este microorganismo.

Muchos pacientes tienen síntomas del aparato digestivo alto pero resultados normales de la endoscopia (la llamada dispepsia funcional o no ulcerosa; cap. 274). Puesto que *H. pylori* es muy común, en algunos de estos pacientes la prueba de *H. pylori* será positiva. Al erradicar al microorganismo los síntomas desaparecen con mayor frecuencia que con placebo, pero muy poco (<10%). No se sabe si estos pacientes tienen úlceras pépticas en remisión en el momento de la endoscopia o si un subgrupo de enfermos con dispepsia funcional verdadera responde al tratamiento contra *H. pylori.*

Últimamente ha surgido gran interés por la posible función protectora de *H. pylori* contra reflujo gastroesofágico (cap. 273) y adenocarcinoma de esófago y cardias gástrico (cap. 77). Las pruebas principales de esta participación son: 1) que existe una relación cronológica entre la menor prevalencia de colonización por *H. pylori* y la mayor frecuencia de estas enfermedades; 2) que en la mayor parte de los estudios, la prevalencia de colonización por *H. pylori* (especialmente de cepas proinflamatorias *cagA*$^+$) es bastante menor entre los pacientes con estas enfermedades esofágicas que entre los testigos, y 3) que en algunos estudios, la erradicación de *H. pylori* provoca la aparición o el recrudecimiento de reflujo gastroesofágico. Al parecer, el mecanismo que explica este efecto protector es la hipoclorhidria inducida por *H. pylori*. Puesto que los síntomas del reflujo gastroesofágico pueden disminuir, empeorar o permanecer sin cambios después del tratamiento de *H. pylori*, la preocupación por el reflujo no debe modificar las decisiones terapéuticas cuando existe una indicación definitiva.

La participación de *H. pylori* en otras enfermedades gástricas es menos reconocida. Probablemente desencadena inicialmente la gastritis autoinmunitaria y la anemia perniciosa y probablemente también predispone a la deficiencia de hierro en algunos pacientes a través de hipoclorhidria y absorción reducida de hierro. Además, varias enfermedades que no son del aparato digestivo se han vinculado desde el punto de vista epidemiológico con la colonización por *H. pylori*, siendo la más notable la cardiopatía isquémica y la enfermedad vascular cerebral. No obstante, la fuerza de este vínculo disminuye al tomar en cuenta otros factores y la mayoría de los expertos no considera que tengan una relación de tipo causal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

Las pruebas para buscar *H. pylori* pueden dividirse en dos grupos: estudios invasores, que requieren una endoscopia de vías digestivas altas y se basan en el análisis de muestras gástricas y pruebas no invasoras (cuadro 135-1). En los pacientes jóvenes con dispepsia y sin síntomas preocupantes no suele realizarse endoscopia como primer estudio, lo que sí se hace en los ancianos para excluir la posibilidad de cáncer. Cuando se lleva a cabo una endoscopia, el estudio más conveniente es la prueba de la ureasa, en la que una o dos muestras del antro se colocan en un gel que contiene urea y un indicador. La presencia de ureasa de *H. pylori* provoca un cambio en la coloración, que a menudo ocurre en un lapso de minutos pero en ocasiones tarda hasta 24 h. El examen histológico de las muestras de biopsia es bastante preciso, a condición de que se utilice una tinción especial (es decir, de Giemsa modificada o de plata) que permita la observación del microorganismo. Cuando se toman muestras para biopsia del antro y el cuerpo, el estudio histológico proporciona aún más información, incluyendo el grado y el patrón de la inflamación, atrofia, metaplasia y displasia. El más específico es el cultivo microbiológico, pero a veces es insensible por la dificultad para aislar a *H. pylori*. Una vez que se cultiva, se puede confirmar la identidad de *H. pylori* por su aspecto típico en la tinción de Gram y por sus reacciones positivas a oxidasa, catalasa y ureasa. Además se puede definir la sensibilidad del microorganismo a los antimicrobianos. Las contadas muestras de biopsia que contienen *Helicobacter* no *pylori* dan resultados débilmente positivos en la prueba de ureasa. Para identificar de manera inequívoca a estas bacterias es necesario observar a las bacterias características largas y espirales en cortes histológicos.

Cuadro 135-1. Pruebas más utilizadas para la detección de *Helicobacter pylori*

Prueba	Ventajas	Desventajas
MÉTODO CRUENTO (BIOPSIA ENDOSCÓPICA)		
Prueba de la ureasa en biopsia	Rápida y sencilla	Algunas pruebas comerciales no son muy sensibles antes de 24 h
Histología	Proporciona información histológica adicional	Su sensibilidad depende de la experiencia y el uso de cepas especiales
Cultivo	Permite definir la sensibilidad a antimicrobianos	Su sensibilidad depende de la experiencia
MÉTODO INCRUENTO		
Serología	Barata y cómoda	No se puede utilizar para el seguimiento inmediato; algunos estuches comerciales son poco precisos
Prueba de la urea marcada con ^{13}C o ^{14}C en el aliento	Barata y más sencilla que la endoscopia; útil para seguimiento después del tratamiento	Radiación escasa en la prueba con ^{14}C
Prueba de antígenos en heces fecales	Barata y cómoda; útil para seguimiento después del tratamiento; útil en niños	Prueba nueva; todavía no se establece su utilidad; parece ser menos precisa que la prueba de la urea en el aliento

En la actualidad la norma es realizar pruebas no invasoras de *H. pylori* cuando no es necesario excluir la posibilidad de cáncer gástrico. La más precisa es la prueba de urea en el aliento. En este sencillo estudio, el paciente bebe una solución de urea marcada y luego sopla en un tubo. La urea se marca con el isótopo no radiactivo ^{13}C o una dosis mínima del isótopo radiactivo ^{14}C. En caso de existir ureasa de *H. pylori*, la urea es hidrolizada y el dióxido de carbono marcado se detecta en las muestras del aliento. Otro estudio sencillo que depende de la detección de antígenos de *H. pylori* en las heces fecales es la prueba del antígeno en excremento. Es más conveniente y más barata que la prueba de la urea en el aliento, pero su precisión ha sido un poco mejor en ciertos estudios comparativos. Tanto la prueba de la urea en el aliento como la prueba de los antígenos en excremento y las pruebas con biopsia se pueden utilizar para evaluar los resultados del tratamiento. Sin embargo, puesto que estos estudios dependen de la cantidad de *H. pylori*, su realización a menos de cuatro semanas del instaurado el tratamiento puede originar resultados negativos falsos. Estas pruebas tampoco son confiables cuando se realizan dentro de las primeras cuatro semanas del tratamiento con antimicrobianos o compuestos de bismuto o dentro de las primeras dos semanas después de suspender el tratamiento con PPI. Para evaluar el resultado terapéutico se prefiere normalmente las pruebas no invasoras; sin embargo, después de una úlcera gástrica, se debe repetir la endoscopia para lograr la cicatrización y excluir la posibilidad de carcinoma gástrico al tomar más muestras histológicas.

Las pruebas más sencillas para valorar la presencia de *H. pylori* son los análisis serológicos en los que se mide la concentración de IgG en suero por medio del análisis inmunoadsorbente ligado a

enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) o inmunoanálisis. Las mejores de estas pruebas son tan precisas como los demás métodos para el diagnóstico, pero muchas pruebas comerciales, en especial las pruebas rápidas para consultorio, tienen resultados deficientes. En las pruebas cuantitativas, una gota definida de anticuerpo entre muestras equivalentes de suero que se toman antes y seis meses después del tratamiento (no antes por el descenso tan lento en la concentración) indica con precisión que *H. pylori* ha sido erradi-cado. No obstante, las pruebas sexológicas no se utilizan comúnmente en este contexto por la espera tan larga y la logística. Si bien la serología permite distinguir entre cepas *cag*$^{+}$ y *cag*$^{-}$, esta técnica todavía no existe en el comercio en Estados Unidos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

Las indicaciones más claras para administrar tratamiento son las úlceras duodenales o gástricas por *H. pylori* y el linfoma gástrico poco maligno de células B por *H. pylori*. Este microorganismo debe ser erradicado en los pacientes con úlceras demostradas, sean activas o no, para reducir la probabilidad de recidivas. Varias normas actuales recomiendan administrar tratamiento contra *H. pylori* en la dispepsia simple no investigada después de establecer el diagnóstico no cruento; otros investigadores también recomiendan administrar tratamiento en la dispepsia funcional, en caso de que el paciente pertenezca a la proporción de 5 a 10% que se beneficiaría (más que con placebo) de este tratamiento. Los individuos con antecedentes heredofamiliares de cáncer gástrico deben recibir tratamiento contra *H. pylori* con la esperanza de que reduzca su riesgo. Por muchas razones, no se recomienda realizar detecciones extendidas y administrar tratamiento contra *H. pylori* como profilaxis primaria del cáncer gástrico y las úlceras pépticas. No se sabe si el tratamiento de *H. pylori* (comparado con el hecho de no haber adquirido el microorganismo jamás) reduce el riesgo de padecer cáncer, con excepción de ciertas poblaciones de alto riesgo. El tratamiento tiene efectos secundarios que en algunos casos raros son bastante graves. También puede surgir resistencia a los antimicrobianos en *H. pylori* y otras bacterias concomitantes. Asimismo, las personas sanas pueden padecer ansiedad, en especial cuando el tratamiento no tiene resultados satisfactorios. Por último, existe la posibilidad de provocar o empeorar un reflujo gastroesofágico.

Si bien *H. pylori* es sensible a una gran variedad de antimicrobianos *in vitro*, la monoterapia ha tenido resultados desalentadores *in vivo*, quizá por el aporte insuficiente de antimicrobiano a la colonia completa. El fracaso de la monoterapia ha originado la creación de esquemas a base de fármacos múltiples y el que ha tenido más éxito es la combinación triple y cuádruple con una tasa de erradicación de *H. pylori* mayor de 90% en muchos estudios clínicos y en más de 75% en la práctica clínica. Los esquemas actuales constan de un PPI o citrato de bismuto de ranitidina y dos o tres antimicrobianos durante siete a 14 días (cuadro 135-2).

Cuadro 135-2. Esquemas terapéuticos recomendados contra *Helicobacter pylori*

Esquema, duración	Medicamento 1	Medicamento 2	Medicamento 3	Medicamento 4
Tratamiento DE PRIMERA LÍNEA				
Esquema 1: OCA (7 días)[a]	Omeprazol[b] (20 mg c/12 h)	Claritromicina (500 mg c/12 h)	Amoxicilina (1 g c/12 h)	—
Esquema 2: OCM (7 días)	Omeprazol[b] (20 mg c/12 h)	Claritromicina (500 mg c/12 h)	Metronidazol (500 mg c/12 h)	—
Tratamiento DE SEGUNDA LÍNEA[c]				
Esquema 3: OBTM (14 días)[d]	Omeprazol[b] (20 mg c/12 h)	Subsalicilato de bismuto (2 tab c/6 h)	HCl de tetraciclina (500 mg c/6 h)	Metronidazol (500 mg c/8 h)

[a] Para el tratamiento de primera línea muchos médicos prefieren el esquema 1 en lugar del 2, porque evita el uso de metronidazol, componente importante del tratamiento de segunda línea.

[b] El omeprazol puede sustituirse con cualquier inhibidor de la bomba de protones en una dosis equivalente o, en los esquemas 1 y 2, con citrato de ranitidina (400 mg).

[c] Una alternativa de este tratamiento de segunda línea es cultivar *H. pylori* y guiarse según los resultados de las pruebas de sensibilidad. Los pacientes en quienes el tratamiento de segunda línea fracasa deben someterse a una endoscopia para realizar un cultivo de *H. pylori* y pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos.

[d] La información que respalda este esquema proviene básicamente de Europa y se basa en el uso de subcitrato de bismuto y metronidazol (400 mg cada 8 h).

Los dos objetivos principales en la erradicación de *H. pylori* son obtener la cooperación completa del paciente y utilizar fármacos a los que no haya adquirido resistencia el microorganismo. El fracaso terapéutico por interrupción momentánea del tratamiento es bastante común y a menudo origina resistencia adquirida al metronidazol o la claritromicina. Para subrayar la importancia de la cooperación, el paciente debe recibir instrucciones por escrito y se le deben explicar los efectos secundarios del esquema terapéutico. La resistencia al metronidazol y la claritromicina es cada vez más preocupante. La resistencia a la claritromicina es menos frecuente pero, en caso de aparecer, origina fracasos terapéuticos. Las cepas de *H. pylori* resistentes al metronidazol son más comunes, pero las infecciones producidas por estas cepas responden de cualquier forma a los esquemas que contienen metronidazol. Lo ideal sería valorar la sensibilidad a los antimicrobianos antes de emprender el tratamiento, pero esto no es una realidad. A falta de información sobre la sensibilidad, por lo menos se debe interrogar al paciente sobre el uso de antimicrobianos y, en caso de identificar contacto incluso distante (p. ej., tratamiento previo con metronidazol por giardiasis o tricomonosis) se deberá evitar el fármaco siempre que sea posible. Cuando el tratamiento inicial contra *H. pylori* falla, por lo general se utilizan dos estrategias. Una es repetir el tratamiento con un

esquema cuádruple (cuadro 135-2) y la otra es la endoscopia con biopsia y cultivo y tratamiento dependiendo de la sensibilidad a los antimicrobianos. Cuando este segundo método falla, está indicada la realización de pruebas de sensibilidad.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16418408]

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16418415]

Se han señalado casos en los que *Helicobacter* gástrico no *pylori* desaparece después de administrar compuestos de bismuto o esquemas a base de tres medicamentos. No obstante, dada la falta de estudios clínicos, no se sabe si este resultado refleja un tratamiento satisfactorio, o bien, la eliminación natural de las bacterias.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Prevención

Los portadores de *H. pylori* tienen importancia considerable para la salud pública en los países desarrollados, donde está vinculado con úlceras pépticas y adenocarcinoma gástrico, y en los países en desarrollo, donde el adenocarcinoma gástrico es todavía una causa más frecuente de muerte por cáncer en la madurez. Sin embargo, puesto que *H. pylori* ha evolucionado con su hospedador humano a lo largo de miles de años, puede tener desventajas el intento de prevenir o eliminar la colonización en toda la población. Por ejemplo, se dice que la ausencia de *H. pylori* aumenta el riesgo de diarrea y, como ya se mencionó, parece aumentar el riesgo de reflujo gastroesofágico y adenocarcinoma esofágico. Si se contemplara la posibilidad de una prevención en masa, el método lógico sería la vacunación, y las vacunas experimentales de animales han dado resultados promisorios. No obstante, en Estados Unidos y otros países desarrollados, la frecuencia de portadores de *H. pylori*, úlceras pépticas y adenocarcinoma gástrico está descendiendo. Por tanto, quizá no sea necesario y ni siquiera razonable prevenir la colonización en estos países.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Blaser MJ: Hypothesis: The changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: Implications for health and disease. J Infect Dis 179:1523, 1999 [PMID: 10228075]

Ghose C et al: East Asian genotypes of *Helicobacter pylori* strains in Amerindians provide evidence for its ancient human carriage. Proc Natl Acad Sci USA 99:15107, 2002 [PMID: 12417749]

Hansson LE et al: The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. N Engl J Med 335:242, 1996 [PMID: 8657240]

Kuipers E et al: Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. N Engl J Med 334:1018, 1996 [PMID: 8598839]

Marshall BJ, Warren JR: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1:1311, 1984 [PMID: 6145023]

Nomura A et al: *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. N Engl J Med 325:1132, 1991 [PMID: 1891021]

Parsonnet J et al: *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. N Engl J Med 330:1267, 1994 [PMID: 8145781]

Peek RM Jr, Blaser MJ: *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinomas. Nat Rev Cancer 2:28, 2002 [PMID: 11902583]

Tomb JF et al: The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. Nature 388:539, 1997 [PMID: 9252185]

Uemura N et al: *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 345:784, 2001 [PMID: 11556297]

Zucca E et al: Molecular analysis of the progression from *Helicobacter pylori*–associated chronic gastritis to mucosa-associated lymphoid-tissue lymphoma of the stomach. N Engl J Med 338:804, 1998 [PMID: 9504941]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Infecciones producidas por especies de *Pseudomonas* y microorganismos relacionados: introducción

Las especies de *Pseudomonas* y las bacterias relacionadas desde un punto de vista filogenético con ellas son patógenos gramnegativos, ubicuos y oportunistas. *Pseudomonas aeruginosa,* el patógeno humano más frecuente de este grupo, es el protagonista principal del presente capítulo. También incluimos en la exposición a *Burkholderia cepacia* (antes *Pseudomonas cepacia*), *Stenotrophomonas maltophilia* (antes *Xanthomonas maltophilia*), y *Burkholderia pseudomallei* y *Burkholderia mallei* (los agentes causales de la melioidosis y el muermo, respectivamente).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa*

Microbiología

Pseudomonas aeruginosa es un bacilo pequeño, no esporulador, aerobio y gramnegativo, que pertenece a la familia Pseudomonadaceae. Presenta motilidad debido a su único flagelo polar. Más de 50% de los cultivos clínicos producen el pigmento azul-verde piocianina; este pigmento es útil para la identificación del microorganismo y da nombre a las especies denominadas *aeruginosa,* que se refiere al color característico del óxido de cobre. El microorganismo, fácilmente identificable en cultivo en el laboratorio clínico, se diferencia de los bacilos gramnegativos entéricos en que oxida el indofenol y no fermenta la lactosa.

Epidemiología

Pseudomonas aeruginosa está muy distribuido en la naturaleza y se puede aislar en la tierra, el agua, las plantas y los animales (incluido el ser humano). Tiene predilección por los ambientes húmedos. En ocasiones, este microorganismo coloniza la piel, el oído externo, el aparato respiratorio superior o el intestino grueso en personas sanas. No obstante, la frecuencia de portadores es relativamente baja, excepto en los pacientes con alguna enfermedad subyacente grave cuyas defensas están disminuidas por causas naturales o yatrógenas, que han recibido previamente tratamiento antibiótico o que han estado expuestos al ambiente hospitalario. En estas circunstancias, la colonización por *P. aeruginosa* antecede frecuentemente a la infección y los factores que predisponen a la primera también incrementan la probabilidad de la segunda.

La mayor parte de las infecciones por *P. aeruginosa* se adquieren en el medio hospitalario, siendo las unidades de cuidados intensivos (*intensive care units*, ICU) las que presentan los índices de infección más altos. De acuerdo con el sistema del National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS), entre 1992 y 1999, *P. aeruginosa* fue la segunda causa en frecuencia de neumonía, la cuarta de infección de las vías urinarias y el sexto microorganismo aislado con mayor frecuencia en los hemocultivos de las unidades de cuidados intensivos. Se han identificado muchos posibles reservorios de la infección en el ámbito hospitalario como los equipos respiratorios, las soluciones de limpieza, los desinfectantes, los sumideros, las legumbres, las flores, los endoscopios y las piscinas de fisioterapia. En la mayor parte de los reservorios hay humedad. Así como algunas cepas infecciosas de *P. aeruginosa* parecen ser endémicas dentro del ambiente hospitalario, otras se pueden seguir hasta un origen común y pueden causar brotes específicos o epidémicos. Se ha

podido detectar que las manos y las uñas de trabajadores asistenciales fueron el punto de partida de brotes nosocomiales de infecciones por *Pseudomonas*, y se piensa que la mayor parte de los casos de transmisión intrahospitalaria (de un paciente a otro) se producen por esa vía. La investigación epidemiológica de los brotes vinculados con servicios asistenciales se facilita por el empleo de técnicas moleculares como la electroforesis en gel de campo pulsado.

Patogenia

El hecho de que la patogenia de las infecciones producidas por *Pseudomonas* es compleja queda demostrado por la diversidad clínica de las enfermedades producidas por este microorganismo y por la gran cantidad de factores de virulencia que produce. *P. aeruginosa* rara vez origina enfermedades en el hospedador sano, pero es fuertemente virulenta cuando transgrede o esquiva las barreras normales que oponen la piel y las mucosas, cuando hay deterioro de los mecanismos inmunitarios, o ha cuando hay menoscabo de la función protectora de la flora bacteriana normal (cuadro 136-1). Entre los factores que explican la gran eficacia con que actúa como patógeno oportunista y la frecuencia con que lo hace, destacan la gran distribución del microorganismo, sus exigencias metabólicas y nutricionales flexibles, su capacidad invasora, su toxinogenia y su resistencia innata a los antibióticos.

Cuadro 136-1. Factores que predisponen a la aparición de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*

TRANSGRESIÓN DE LAS BARRERAS CUTÁNEAS O MUCOSAS	
Quemaduras	Intubación endotraqueal
Fibrosis quística	Colocación a permanencia de un catéter en vena central
Dermatitis	Sondeo vesical
Traumatismo penetrante	Consumo de drogas inyectables
Operaciones	
INMUNODEPRESIÓN	
Neutropenia	Extremos de edad (lactantes y ancianos)
Defectos cualitativos en leucocitos	Diabetes mellitus
Hipogammaglobulinemia	Corticoterapia
Defectos en la inmunidad mediada por células	Cáncer
	SIDA
PERTURBACIÓN DE LA FLORA BACTERIANA NORMAL	
Administración de antibióticos de amplio espectro	
Exposición al entorno en hospital	

Las infecciones causadas por *P. aeruginosa* se suelen iniciar con la adherencia bacteriana y la colonización de las superficies cutáneas o mucosas, evolucionando hacia la invasión bacteriana local

y la lesión de los tejidos subyacentes. La infección puede permanecer anatómicamente delimitada, o bien, puede diseminarse por extensión directa a las estructuras contiguas. Este proceso se puede seguir de la invasión del torrente sanguíneo, la diseminación, el síndrome de reacción inflamatoria sistémica (*systemic inflammatory response syndrome*, SIRS), la disfunción multiorgánica y, en última instancia, el fallecimiento del paciente. En el hospedador inmunodeprimido, como los pacientes con una neutropenia intensa, no sólo es más probable que tenga lugar una infección local sino también que ésta desencadene una invasión del torrente sanguíneo y se disemine. Al parecer, en la capacidad patógena de *P. aeruginosa* intervienen factores de virulencia intrínsecos y extrínsecos (cuadro 136-2). Ha sido factible definir la secuencia total del genoma, que tiene 6.3 millones de pares de bases, y se han identificado genes con capacidades reguladora y catabólica y con funciones de transporte específicas. Los datos anteriores sin duda ampliarán nuestros conocimientos de la patogenia y la virulencia de *P. aeruginosa.*

Cuadro 136-2. Supuestos factores de virulencia por *Pseudomonas aeruginosa*

Factor de virulencia	Función(es)
Pelos o franjas	Fijación a células epiteliales
Exopolisacárido mucoide (alginato)	Fijación a células epiteliales, inhibición del mecanismo de eliminación mucociliar y opsonofagocítico; formación de biocapa
Proteasa alcalina	Degradación hística, proteólisis de inmunoglobulinas y complemento
Elastasa	Destrucción de tejidos elásticos, incluida la lámina de vasos sanguíneos
Fosfolipasa C (hemolisina a)	Degradación de lípidos y lecitina, necrosis hística
Lipopolisacárido (LPS o endotoxina)	Fiebre, leucocitosis o leucopenia, hipotensión, choque; coagulación intravascular diseminada; síndrome disneico del adulto; síndrome de reacción inflamatoria sistémica
Exotoxinas	
ExoA	Inhibición de la síntesis proteínica por interferencia en la ribosilación del factor 2 de elongación de difosfato de adenosina
ExoS	Ribosilación de las proteínas de fijación del trifosfato de guanosina; rotura del citosqueleto de actina celular
ExoT	Rotura del citosqueleto de actina celular
ExoU	Citotoxicosis aguda
ExoY	Incremento en el nivel intracelular de monofosfato cíclico de adenosina

La producción y la secreción de muchos de los factores de virulencia extracelular de *P. aeruginosa* y también el ensamblado y la maduración de su biocapa están regulados y controlados por un sistema complejo de señales intercelulares llamado *percepción de quorum* o número. Con la participación de lactonas y otras moléculas señalizadoras secretadas por cada bacteria, toda la población de *P. aeruginosa* en una biocapa, en la mucosa colonizada o en tejidos infectados, percibe

su entorno, se comunica entre sus miembros y controla el número de integrantes de la biocapa. Es concebible que este sistema de regulación es el que permite que las bacterias produzcan en forma coordinada factores de virulencia extracelular, hecho que depende del número de microorganismos, situación que confiere a dicho patógeno una ventaja extraordinaria, en comparación con los mecanismos de defensa del hospedador.

Algunas de las exotoxinas producidas por *P. aeruginosa* (ExoS, ExoT, ExoU y ExoY), son introducidas directamente desde el citosol bacteriano al citoplasma de la célula hospedadora, por un conjunto complejo de proteínas transmembrana que integra el llamado *aparato de secreción de tipo III*. El sistema en cuestión necesita del contacto directo y permite la inyección de factores de virulencia del microorganismo a las células del hospedador, sin interferencia de las defensas inmunitarias de tipo humoral.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Infecciones de vías respiratorias

La *neumonía primaria* o *forma no bacteriémica* es consecuencia de la aspiración de secreciones de las vías respiratorias altas y suele surgir en personas que recibieron antibióticos y que quedaron expuestas al entorno intrahospitalario, particularmente en la unidad de cuidados intensivos. Es una causa frecuente de neumonía por el uso del ventilador y surge en particular en sujetos con neumopatía crónica o insuficiencia cardíaca congestiva o SIDA. Pocas veces se observa en hospedadores normales la neumonía de origen comunitario causada por *P. aeruginosa*. Esta infección aguda y potencialmente mortal se caracteriza por fiebre, escalofríos, disnea grave, cianosis, tos productiva, aprensión, confusión y otros signos de toxicidad general grave. En las radiografías de tórax se observa normalmente una bronconeumonía bilateral con infiltrados nodulares y pequeñas zonas radiotransparentes; son frecuentes los derrames pleurales; el empiema es relativamente raro; y en muchas ocasiones se observa consolidación lobular. Las lesiones anatomopatológicas consisten en necrosis alveolar, hemorragias focales y microabscesos. Las lesiones cavitarias son en particular frecuentes en los enfermos de SIDA y neumonía por *P. aeruginosa.*

La *neumonía bacteriémica* producida por *P. aeruginosa* se inicia como una infección respiratoria, pero, a diferencia de la neumonía primaria, suele asociarse a neutropenia e invasión posterior del torrente sanguíneo con la consiguiente diseminación metastásica que provoca la aparición de lesiones características en el pulmón y otros órganos. Son frecuentes la hemorragia y la necrosis en los alveolos. Los signos y síntomas de esta enfermedad de carácter fulminante son los descritos en la neumonía no bacteriana causada por este mismo microorganismo, además de los que acompañan a la sepsis por gramnegativos. Característicamente, las radiografías de tórax muestran un rápido avance desde congestión vascular pulmonar hasta edema intersticial, edema pulmonar y, al final, bronconeumonía necrosante difusa con formación de cavidades. El paciente suele fallecer a los tres o cuatro días del inicio del cuadro.

La infección crónica de las vías respiratorias bajas por *P. aeruginosa* es causada casi exclusivamente por las cepas mucoides que producen alginato, y prevalece en niños de mayor edad y adultos jóvenes con fibrosis quística y en algunos enfermos de bronquiectasia o SIDA. Las cepas mucoides de *P. aeruginosa* colonizan e infectan invariablemente el aparato respiratorio inferior de los enfermos con fibrosis quística con una prevalencia creciente con el paso del tiempo, contribuyendo a las exacerbaciones agudas y el avance crónico que caracterizan a la enfermedad pulmonar en estos enfermos. La obstrucción de la vía respiratoria parece iniciarse con una bronquiolitis que causa taponamiento con moco y predispone a la infección por *P. aeruginosa.* Esta última produce más taponamiento mucoso, supuración crónica, bronquiectasias, atelectasias y, al final, fibrosis. Este proceso evoluciona hacia insuficiencia de arterias pulmonares, hipoxemia y alteraciones de la dinámica cardiorrespiratoria que dan lugar a hipertensión pulmonar y corazón pulmonar (*cor pulmonale*).

Las manifestaciones clínicas de las infecciones del aparato respiratorio inferior secundarias a *P. aeruginosa* en la fibrosis quística varían con la gravedad y duración de la enfermedad pulmonar subyacen-te, con la frecuencia e intensidad de los episodios agudos y con la presencia de patógenos como *B. cepacia* (cap. 241). Al principio de la enfermedad, los pacientes pueden presentar síntomas respiratorios superiores recurrentes seguidos de una tos persistente. Los episodios de neumonía aparecen más adelante, con tos persistente entre los episodios agudos. Por último, el paciente tiene tos productiva crónica, sibilancias, inapetencia, adelgazamiento, retraso del crecimiento y disminución de la actividad. Las exacerbaciones agudas se acompañan normalmente de febrícula y de incremento de los síntomas respiratorios. Los signos físicos son indicios de malnutrición, aumento del diámetro anteroposterior, retracciones intercostales, cianosis, sibilancias inspiratorias y espiratorias, roncus, estertores húmedos, distensión abdominal y dedos hipocráticos en manos y pies. Los datos de laboratorio son leucocitosis con desviación a la izquierda e hipoxemia con o sin hipercarbia. Las pruebas de función pulmonar muestran defectos obstructivos y restrictivos. En las radiografías de tórax se observa hiperaireación, atelectasias de distribución irregular, fibrosis peribronquial e infiltrados moteados vinculados a neumonía. Cuando el proceso está más avanzado puede haber signos de hiperaireación grave, depresión del diafragma, incremento adicional del diámetro anteroposterior, infiltración peribronquial extensa, bronquiectasias generalizadas y formación de quistes.

Bacteriemia

P. aeruginosa sigue siendo una causa importante de infección hematógena que puede ser mortal en pacientes inmunodeficientes, particularmente en los que tienen cánceres de la sangre, complicados por neutropenia. La bacteriemia suele ser yatrógena y por lo común aparece en personas hospitalizadas que también presentan otros trastornos (cuadro 136-1). La infección hematógena puede ser primaria (sin causa identificable) o secundaria, dada la difusión desde un foco bien delimitado de infección. Entre los sitios primarios de ésta destacan las vías urinarias y gastrointestinales, pulmones, piel y las partes blandas, así como focos intravasculares, en particular

los catéteres a permanencia en una vena central.

Las manifestaciones clínicas de la bacteriemia por *P. aeruginosa* son similares a las de otras formas de bacteriemia. Son habituales la fiebre, la taquipnea, la taquicardia y la postración. El paciente también puede presentar desorientación, confusión y obnubilación. La hipotensión puede evolucionar a un choque resistente. En ocasiones, el cuadro se complica con insuficiencia renal, síndrome apneico del adulto, coagulación intravascular diseminada y otras manifestaciones de síndrome de reacción inflamatoria sistémica.

Las lesiones cutáneas patognomónicas denominadas *ectima gangrenosa* (fig. 136-1) se observan sólo en una pequeña proporción de pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa.* Las lesiones se inician como pequeñas vesículas hemorrágicas rodeadas por un ribete de eritema y sufren necrosis central con ulceración posterior. Aparecen aisladamente o en pequeños grupos en el perineo, las nalgas y las extremidades, en las axilas o en cualquier otra localización. La invasión de vasos sanguíneos por bacterias, corroborada histológicamente, es la condición *sine qua non* para el diagnóstico de las lesiones de ectima. Las bacterias se identifican por tinción de Gram o pueden detectarse por cultivo del material aspirado de las lesiones.

FIGURA 136-1.





Ectima gangrenoso en un enfermo neutropénico que presentaba bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*.

Endocarditis

(véase también cap. 109) *P. aeruginosa* infecta las válvulas cardíacas nativas en drogadictos por vía intravenosa y también puede infectar válvulas cardíacas protésicas. El origen de las cepas de *P. aeruginosa* que infectan a los drogadictos parece ser el agua estancada que contamina los objetos que utilizan. Además, las sustancias extrañas que se mezclan con la heroína pueden lesionar las valvas valvulares o el endocardio mural, con la consiguiente fibrosis y el mayor riesgo de infección de la valva. La exposición particularmente frecuente de la válvula tricúspide a traumatismos y bacterias explica, al parecer, la alta incidencia de la afección tricuspídea en adictos a drogas por vía intravenosa.

La endocarditis por *P. aeruginosa* también puede afectar a las válvulas tricúspide, pulmonar, mitral y aórtica, o al endocardio mural de cualquiera de las aurículas. Son frecuentes las infecciones que afectan a varias válvulas. La afección tricuspídea o de las cavidades cardíacas derechas se suele asociar a embolia pulmonar séptica. Por lo común, la endocarditis de las cavidades cardíacas derechas por *P. aeruginosa* se inicia de manera subaguda, mientras que la endocarditis de las cavidades izquierdas lo hace de forma más aguda e incluso fulminante. La fiebre es una característica casi invariable y al inicio del cuadro o poco tiempo después se suelen detectar soplos. La embolia pulmonar séptica que acompaña a la endocarditis de las cavidades cardíacas derechas origina tos, dolor precordial pleurítico, producción de esputo, infiltración pulmonar (con o sin formación de absceso) y derrame pleural. Las infecciones de las cavidades cardíacas izquierdas pueden iniciarse como cuadros de insuficiencia cardíaca que no responden a tratamiento o embolia sistémica de gran intensidad. El paciente puede presentar aneurismas micóticos, cerebritis o absceso cerebral; en ocasiones se observan infartos sépticos en el bazo, pero las manifestaciones cutáneas y de los tejidos blandos, como las lesiones de Janeway, los nódulos de Osler y la ectima gangrenosa, son relativamente infrecuentes.

El diagnóstico de endocarditis por *P. aeruginosa* está basado en la positividad del hemocultivo en ausencia de un origen extracardíaco, en los signos de disfunción valvular o de la presencia de una vegetación en el ecocardiograma, en la presencia de lesiones pulmonares sépticas en la radiografía de tórax (en los signos de afección de las cavidades cardíacas derechas) y en la demostración real de la infección de las válvulas cardíacas en el momento de la intervención quirúrgica.

Infecciones del sistema nervioso central

Las infecciones del sistema nervioso central por *P. aeruginosa* son la meningitis y el absceso cerebral. Estas infecciones se producen por extensión de un foco en una estructura parameníngea contigua como el oído, la mastoides o los senos paranasales, por inoculación directa en el espacio subaracnoideo o en el cerebro debido a un traumatismo, cirugía o procedimientos diagnósticos, o por diseminación bacteriémica desde un foco distante. Al igual que las infecciones por *P. aeruginosa*

en otras localizaciones anatómicas, las infecciones del sistema nervioso central se han observado casi exclusivamente en pacientes con deterioro de los mecanismos de defensa inmunitaria locales o generales. La tasa de mortalidad por estas infecciones es alta.

Los signos clínicos de meningitis por *P. aeruginosa,* similares a los de otras formas de meningitis bacteriana aguda, son fiebre, cefalalgia, rigidez de nuca, confusión y obnubilación. El inicio de la enfermedad puede ser agudo o incluso fulminante, en particular en los pacientes con bacteriemia, con una rápida evolución hacia choque, coma y fallecimiento en poco tiempo. En los pacientes sin bacteriemia, la meningitis o el absceso cerebral por *P. aeruginosa* puede aparecer de manera más insidiosa con escasos síntomas generales. Esta forma de presentación es en particular frecuente en las infecciones secundarias a una intervención neuroquirúrgica reciente, un cáncer de cabeza y cuello o una extensión directa desde un foco de infección crónica parameníngeo. En ocasiones, la meningitis por *P. aeruginosa* tiene una evolución subaguda o recidivante que parece estar relacionada con la liberación intermitente de bacterias desde algún foco loculado de infección.

Infecciones del oído

P. aeruginosa se observa con frecuencia en el conducto auditivo externo, en particular en condiciones de humedad y en presencia de inflamación o maceración (como en el "oído del nadador"). Además, este microorganismo es el patógeno predominante en los casos de otitis externa, por lo común un proceso inflamatorio benigno que afecta al conducto auditivo externo. El oído presenta dolor o sólo prurito, se observa un exudado purulento y la presión sobre el pabellón del oído provoca dolor. El conducto auditivo externo aparece edematoso y relleno de detritos que impiden la observación de la membrana timpánica.

Pseudomonas aeruginosa atraviesa en ocasiones el epitelio que cubre el piso del conducto auditivo externo en la zona de unión entre el hueso y el cartílago, e invade el tejido blando subyacente. El proceso de infiltración ulterior, que afecta al tejido blando, el cartílago y el hueso cortical, es característicamente lento y de tipo destructivo. Denominado *otitis externa maligna,* este trastorno afecta sobre todo a diabéticos de edad avanzada, aunque a veces se observa en lactantes con otra enfermedad subyacente y en pacientes ancianos no diabéticos. Casi todos los casos de otitis externa maligna se deben a infección por *P. aeruginosa.* Desde el oído externo, la infección avanza hasta la zona retromandibular o el espacio parotídeo y se introduce en la cavidad mastoidea y el hueso temporal. El avance de la osteomielitis en la base craneal suele afectar a los pares craneales VII, IX, X y XI. También se puede afectar el seno cavernoso, así como el peñasco contralateral. El oído medio suele estar respetado; la meningitis y el absceso cerebral son complicaciones relativamente raras.

La otalgia y la otorrea intensas son síntomas de presentación frecuentes de la otitis externa maligna. La parálisis del V par suele aparecer en fases iniciales, mientras que la de otros pares craneales sobreviene en fases posteriores. Puede haber hipoacusia. Son relativamente infrecuentes los síntomas generales como fiebre y pérdida de peso. La exploración física revela casi siempre una

sensibilidad notable en el pabellón del oído y alteraciones en el conducto auditivo externo, como tumefacción, eritema, exudado purulento, restos necróticos y tejido de granulación en su pared. La membrana timpánica suele estar oculta y en ocasiones muestra perforación. La inflamación puede afectar al pabellón de la oreja, así como a las zonas periauricular, retromandibular y mastoidea.

En la otitis externa maligna es relativamente rara la leucocitosis periférica, aunque la tasa de eritrosedimentación (*erythrocyte sedimentation rate*, ESR) suele estar muy alta. Ocasionalmente, el líquido cefalorraquídeo muestra pleocitosis y elevación del nivel de proteínas. La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) y las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) de la mastoides o el hueso temporal revelan normalmente erosiones óseas y neoformación de hueso, mientras que la base del cráneo puede presentar densidades en los tejidos blandos asociadas con zonas de celulitis. Además, la gammagrafía con tecnecio-99m y con galio-67 suele dar resultados positivos. Las muestras para cultivo tomadas del conducto auditivo externo y las muestras quirúrgicas casi siempre son positivas para *P. aeruginosa.*

Infecciones oculares

(véase también el cap. 25) *P. aeruginosa* causa queratitis bacteriana o úlcera corneal y endoftalmitis en el ojo humano. La queratitis por *P. aeruginosa* puede deberse incluso a lesiones corneales menores que rompen la integridad de la superficie epitelial y permiten el acceso bacteriano al estroma subyacente. La úlcera corneal puede complicar la utilización de lentes de contacto, en particular las lentes de contacto blandas de uso prolongado. Las soluciones para la conservación de estas lentes, o bien las propias lentes, pueden ser el origen del microorganismo, que probablemente se inocula en el ojo en las zonas de lesión corneal leve inducida por las lentes. Los pacientes que han presentado quemaduras graves, irradiación ocular o traqueostomía, han estado ingresados en una unidad de cuidados intensivos o han permanecido en coma también tienen predisposición a las úlceras corneales por *P. aeruginosa*. En estas infecciones a menudo participan medicamentos oculares contaminados. La queratitis por *P. aeruginosa* suele iniciarse como una pequeña úlcera central y se disemina de manera concéntrica hasta afectar a una gran parte de la córnea, la esclerótica y el estroma subyacente; en algunos casos evolucionan hasta producir perforación corneal posterior.

Las manifestaciones clínicas de la queratitis por *P. aeruginosa* son las de un infiltrado del estroma con necrosis y expansión rápida en el lecho de una lesión epitelial, edema epitelial adyacente, reacción en la cámara anterior y exudado purulento adherido en la superficie de la úlcera. La úlcera corneal producida por *P. aeruginosa* puede avanzar pronto hasta afectar a toda la córnea al cabo de dos días o menos, o bien puede evolucionar de manera subaguda en el transcurso de varios días. Los síntomas generales son infrecuentes. Las complicaciones son perforación corneal, afección de la cámara anterior y endoftalmitis.

La endoftalmitis por *P. aeruginosa* es un proceso de rápido avance que amenaza la visión y requiere una intervención terapéutica inmediata. Puede complicar las lesiones oculares cruentas, la cirugía

intraocular, la diseminación hematógena desde otros puntos de infección por *Pseudomonas* y la perforación posterior de las úlceras corneales. Las manifestaciones clínicas son dolor ocular, hiperemia conjuntival, quemosis, edema palpebral, disminución de la agudeza visual, hipopión, uveítis anterior grave y signos de posible afección vítrea. Esta infección intraocular puede ocasionar panoftalmitis.

Infecciones de huesos y articulaciones

La piartrosis esternoclavicular causada por *P. aeruginosa* suele ser una complicación de la adicción a drogas inyectables y rara vez conlleva endocarditis por dicho microorganismo. Se suele afectar una sola articulación, y la articulación esternoclavicular resulta afectada con mayor frecuencia que las articulaciones esternocondrales. La forma habitual de presentación es un cuadro de dolor agudo o crónico limitado a la parte anterior de la pared torácica con restricción del movimiento del hombro homolateral y fiebre. La exploración física revela sensibilidad dolorosa, eritema y tumefacción en la articulación afectada. Es frecuente la leucocitosis y la tasa de eritrosedimentación está elevada casi de manera invariable. El estudio radiológico muestra edema en tejidos blandos, desmineralización ósea, lesiones líticas y elevación del periostio de la cabeza clavicular, las costillas o el esternón. El material obtenido mediante artrocentesis o biopsia sinovial permite el cultivo de *P. aeruginosa.*

Las infecciones por *P. aeruginosa* de la sínfisis del pubis se vinculan con cirugía pélvica y a drogadicción por vía intravenosa. Al igual que otras articulaciones fibrocartilaginosas, la sínfisis del pubis muestra una predisposición especial para la infección hematógena por *P. aeruginosa.* El paciente presenta dolor en la ingle, cadera, muslo y parte inferior del abdomen, más intenso cuando camina. La fiebre es variable y la duración de los síntomas antes del establecimiento del diagnóstico oscila entre días y meses. La tasa de eritrosedimentación está muy elevada. La radiología o la CT muestra irregularidades en los bordes del pubis, separación de la sínfisis púbica y alteraciones osteomielíticas en las ramas púbicas que pueden ser muy extensas. La gammagrafía ósea suele resultar positiva. Es necesaria la punción-aspiración con aguja fina o la biopsia para obtener material que permita cultivar el microorganismo. La positividad del cultivo reviste especial importancia para diferenciar las infecciones por *P. aeruginosa* y otras infecciones piógenas de la osteítis púbica que es un proceso no infeccioso que complica la cirugía pélvica, los partos y los traumatismos.

Pseudomonas aeruginosa es la causa más común de osteocondritis de los pies después de pinchazos en las plantas. La infección se ve más bien en niños y por lo regular surge por la inoculación directa de *P. aeruginosa* que habita en el entorno húmedo presente en la suela del calzado. El microorganismo infecta las articulaciones pequeñas y los huesos del pie, como las falanges proximales, los metatarsianos, las articulaciones metatarsofalángicas, los huesos del tarso y el calcáneo. El dolor y la tumefacción locales tienen una duración media de varias semanas, mientras que no suele haber síntomas generales. Se puede producir celulitis plantar sobre la zona afectada, o bien sensibilidad dolorosa con la palpación profunda. La radiología y la gammagrafía suelen mostrar datos en las zonas de afección. La aspiración en la articulación afectada por lo

común permite la obtención de material purulento en el que se puede demostrar la presencia de *P. aeruginosa* mediante tinción de Gram y cultivo.

La osteomielitis vertebral producida por *P. aeruginosa* se vincula con infección complicada de las vías urinarias, cirugía o instrumentación del aparato genitourinario y drogadicción por vía intravenosa. Las infecciones vertebrales originadas en las vías urinarias suelen aparecer en personas de edad avanzada y por lo común afectan a la columna lumbosacra. Es probable que la vía de infección en esos pacientes sea el plexo venoso compartido entre la columna y la pelvis. En condiciones normales, las infecciones relacionadas con la drogadicción afectan a pacientes más jóvenes y se localizan en la región cervical o lumbosacra. La osteomielitis vertebral por *P. aeruginosa* suele ser un proceso de carácter indolente. Por ello, los síntomas pueden estar presentes durante semanas o incluso meses antes del establecimiento del diagnóstico. Por lo general, el paciente presenta dolor en la espalda o el cuello, mientras que son relativamente infrecuentes la fiebre y los síntomas generales. Es muy característica la sensibilidad dolorosa local y la disminución del arco de movimientos de la zona de la columna afectada. Se puede observar leucocitosis y la ESR casi siempre está muy elevada; los hemocultivos son positivos en algunos casos. La radiología revela pérdida de densidad ósea, estrechamiento del espacio intervertebral, destrucción de las placas motoras vertebrales, lesiones líticas en los cuerpos vertebrales, esclerosis y posible formación de osteófitos. La CT y la MRI son las pruebas más sensibles y específicas para definir las le-siones. Las gammagrafías óseas con tecnecio y con galio suelen dar resultados positivos, pero tienen menor especificidad. El diagnóstico etiológico requiere el cultivo del material obtenido mediante punción-aspiración o biopsia de la zona de columna afectada bajo control radioscópico; en ocasiones es necesaria la biopsia quirúrgica abierta.

Pseudomonas aeruginosa es uno de los agentes causales más comunes de otros síndromes menos específicos como infección no hematógena de huesos y articulaciones y que se denominan de manera colectiva *osteomielitis crónica contigua.* Estas infecciones se pueden producir, por ejemplo, en fracturas complicadas, por la contaminación que acompaña a la reducción de fracturas abiertas y la fijación de fracturas cerradas, en la esternotomía que se realiza en la cirugía cardíaca, por la diseminación de úlceras isquémicas infectadas secundarias a enfermedad vascular periférica o diabetes mellitus, y en casos de celulitis en general. La cronicidad, la indolencia y la heterogeneidad de estas infecciones explican la variabilidad de sus manifestaciones clínicas y la necesidad de aplicar un tratamiento complejo a largo plazo.

Infecciones de las vías urinarias

P. aeruginosa es una de las causas más frecuentes de infecciones complicadas y hospitalarias de las vías urinarias. Estas infecciones pueden deberse a cateterismo, instrumentación, cirugía (incluyendo el trasplante renal) u obstrucción de las vías urinarias; pueden originarse en focos persistentes (p. ej., la próstata o los cálculos) y tener una evolución crónica o recurrente. Las vías urinarias pueden afectarse en los casos de infección hematógena en pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa,* aunque con mayor frecuencia son ellas mismas el origen de la bacteriemia. Las infecciones crónicas

de las vías urinarias por *P. aeruginosa* son relativamente frecuentes en pacientes con sondas permanentes de Foley, alteraciones en la anatomía de las vías urinarias debido a procedimientos de desviación o paraplejía. La infección crónica o recidivante de vías urinarias causada por *Pseudomonas* suele incluir cepas resistentes a múltiples fármacos (*multidrug resistant*, MDR).

Las manifestaciones clínicas de las infecciones de las vías urinarias producidas por *P. aeruginosa* suelen ser indistinguibles de las que se observan en otras infecciones bacterianas. Sin embargo, la infección por *P. aeruginosa* tiene tendencia a la persistencia, cronicidad, resistencia al tratamiento antibiótico y recidiva. Las formas más infrecuentes de afección de las vías urinarias por *P. aeruginosa* son*:* 1) lesiones ulcerosas en la pelvis renal, uréteres y vejiga que conllevan la descamación de membranas vesicales en la orina, y 2) lesiones de tipo ectima en la corteza renal que se observan en vinculación con sepsis por *Pseudomonas.*

Infecciones de la piel y de los tejidos blandos

(véase también cap. 110) Como ya se ha señalado previamente, la bacteriemia por *P. aeruginosa* puede originar lesiones cutáneas diseminadas de ectima gangrenosa (fig. 136-1). Otras manifestaciones cutáneas menos frecuentes de la sepsis por *P. aeruginosa* son lesiones vesiculares o pustulosas, ampollas, nódulos subcutáneos, abscesos profundos y celulitis. La sepsis por *Pseudomonas* puede producir lesiones metastásicas en piel y mucosas y, en ocasiones, necrosis masiva o gangrena en las extremidades, perineo cara o bucofaringe.

La piodermia primaria por *P. aeruginosa* se produce cuando existe una rotura de la barrera cutánea por traumatismos, quemaduras, dermatitis o úlceras secundarias a enfermedad vascular periférica o por decúbito. Las zonas en las que hay gran humedad y la neutropenia contribuyen a su aparición. El aspecto clínico de la piodermia primaria por *P. aeruginosa,* que a menudo incluye hemorragia y necrosis, es similar al de las lesiones cutáneas metastásicas por *P. aeruginosa.* Los estudios histológicos permiten demostrar en ambos procesos la invasión vascular por bacterias. Un signo peculiar y raro de la piodermia por *P. aeruginosa* es que conlleva un olor frutal característico, y el pus que exuda es de color azul verdoso (por la piocianina), que a veces se detecta en los apósitos o vendas y en la propia herida.

La infección por *P. aeruginosa* que complica las quemaduras extensas de tercer grado aparece típicamente una a dos semanas (como mínimo) después de ocurridas, y es consecuencia de la colonización de la quemadura o de la escara. A veces el microorganismo invade el plano por debajo de la escara, la dermis subyacente, y los vasos, y hay propagación sistémica, que se relaciona con mortalidad alta. El establecimiento y el avance de la sepsis por *P. aeruginosa* originada en quemaduras se ven facilitados por la destrucción asociada de la piel normal, la selección empírica de antibióticos con una cobertura deficiente para estos patógenos y los defectos inmunitarios que acompañan a las quemaduras. Las manifestaciones locales son una coloración negruzca, marrón oscura o violácea de la escara; degeneración del tejido de granulación subyacente, hemorragia y separación prematura de la escara; edema, hemorragia y necrosis cutánea adyacentes a la zona de

quemadura; y lesiones nodulares eritematosas en la piel no afectada por la quemadura. Las manifestaciones generales consisten en fiebre o hipotermia y otros signos de sepsis, SIRS o de fracaso multiorgánico. El diagnóstico de sepsis por *P. aeruginosa* secundaria a quemaduras está basado en estas manifestaciones locales y generales y también en la biopsia de la herida por quemaduras en la que se observan $>10^5$ unidades formadoras de colonias de *P. aeruginosa* por gramo de tejido, así como signos histológicos de invasión bacteriana del tejido no afectado por la quemadura, vasculitis e inflamación intensa en el borde de la quemadura.

Pseudomonas aeruginosa puede causar erupciones cutáneas de carácter maculopapuloso y vesiculopustuloso, pruriginosas y vinculadas a bañeras calientes, balnearios, remolinos acuáticos y piscinas contami-nadas. La mayor parte de los casos de dermatitis por *P. aeruginosa* se han producido en forma de brotes con una fuente común. Se han publicado por lo menos dos brotes nosocomiales con origen común, uno de ellos originado en la piscina del servicio de fisioterapia. Las erupciones cutáneas pueden estar limitadas a las zonas cubiertas por ropa de baño o pueden tener un carácter más difuso respetando sólo la cabeza y el cuello. La febrícula u otros síntomas asociados son infrecuentes. La enfermedad suele tener una evolución limitada y la erupción cutánea desaparece sin tratamiento específico después de interrumpir la exposición. En niños expuestos al agua contaminada por *P. aeruginosa* en chapoteaderos se ha informado de un trastorno benigno similar al que se ha llamado *síndrome del pie caliente* por *Pseudomonas.* El cuadro inicial consiste en nódulos dolorosos en la planta del pie.

Infecciones por *P. aeruginosa* en pacientes con SIDA

Durante los decenios de 1980 y 1990, la vinculación entre el SIDA y las infecciones por *P. aeruginosa* se hizo cada vez más frecuente. Hoy en día, la inmensa mayoría de estas infecciones se observa en los enfermos de SIDA avanzado, infecciones oportunistas previas y recuentos de linfocitos CD4+ <100/μl (a menudo <50/μl). Los factores inmunitarios específicos que originan la infección por *P. aeruginosa* en los pacientes con SIDA no son bien conocidos, pero se especula con la posibilidad de que exista una pérdida de la integridad de las mucosas, defectos en la inmunidad celular y humoral, y anomalías cualitativas de los leucocitos. Merece la pena destacar que la mayor parte de estas infecciones en esta población se adquieren en la comunidad, a diferencia de la transmisión hospitalaria documentada para casi todas las infecciones por *P. aeruginosa* en los pacientes sin síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

La neumonía representa una parte importante de las infecciones por *P. aeruginosa* en los pacientes con SIDA. En la mayor parte de los casos, la neumonía aparece como una infección necrosante del parénquima pulmonar, a menudo con lesiones cavitarias, o como una infección broncopulmonar recidivante crónica que recuerda a la enfermedad broncopulmonar obser-vada en los pacientes con fibrosis quística. También son frecuentes las infecciones hematógenas, como las relacionadas con los catéteres de presión venosa central, y las infecciones de los senos paranasales, la piel y los tejidos blandos, y las vías urinarias. La bacteriemia, ya sea primaria o secundaria a una infección a distancia, suele ser recurrente y se vincula con una mortalidad alta, y en ocasiones conlleva

manifestaciones cutáneas parecidas a las que se observan en los pacientes sin síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Como las infecciones por *P. aeruginosa* aparecen en pacientes con SIDA avanzado, la supervivencia posterior a la recuperación de la infección inicial puede estar limitada a unos meses. No obstante, gracias a la utilización generalizada de tratamientos antirretrovíricos de gran actividad y al incremento consiguiente del recuento de células CD4+, es probable que descienda la incidencia de la infección por *P. aeruginosa* en los pacientes con SIDA y que cambie el curso natural de la infección. Por ejemplo, se ha publicado que un pequeño número de pacientes con infecciones broncopulmonares recidivantes y recalcitrantes por *P. aeruginosa* mostraron una resolución de la infección al poco tiempo de iniciar un tratamiento antirretrovírico intensivo. Sigue siendo alto el riesgo de infección por *Pseudomonas* en personas infectadas por virus de inmunodeficiencia humana que han desarrollado resistencia a los antirretrovíricos.

Tratamiento

Método de tratamiento

En el cuadro 136-3 se enumeran los antimicrobianos disponibles en Estados Unidos que generalmente muestran actividad frente a *P. aeruginosa.* En el cuadro 136-4 se describen los antibióticos de elección y la pauta para el tratamiento de las infecciones en determinadas localizaciones. La selección del antibiótico inicial deberá tener en cuenta los patrones locales de sensibilidad, mientras que las sensibilidades del patógeno aislado en un caso en particular guiarán el tratamiento antibiótico definitivo (véase más adelante en el presente capítulo).

Cuadro 136-4. Antimicrobianos recomendados contra algunas infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa*

Sitio anatómico o entidad diagnóstica	Terapia preferente[a,b]	Tratamiento alterno[a,b]	Comentarios
Bacteriemia, endocarditis, infecciones de heridas o incisiones, o neumonía	Penicilina antipseudomoniásica y *además* un aminoglucósido	Penicilina antipseudomoniásica y *además* ciprofloxacina (IV)	En la bacteriemia por infección de un catéter a permanencia en una vena central, por lo común se necesita extraerlo. En pacientes sin neutropenia, en caso de neumonía concomitante por *Pseudomonas*, choque séptico o algún otro padecimiento coexistente que puede ser mortal, cabe recurrir a un solo fármaco que tenga

			actividad contra *Pseudomonas*, como penicilina, cefalosporinas, carbapenémicos o una fluoroquinolona.
		o	Endocarditis: utilizar las dosis máximas indicadas, en el cuadro 136-3. En el caso de los aminoglucósidos es preferible MD en vez de ODD. Los niveles séricos del aminoglucósido deben ser 10 veces mayores que MBC del microorganismo patógeno. A menudo se necesita sustituir la válvula cardíaca.
		Cefalosporina antipseudomoniásica, aztreonam o carbapenem y *además* aminoglucósido *o* ciprofloxacina (IV)	Heridas o incisiones: se necesita desbridamiento.
			Neumonía: se utilizará al principio una combinación de fármacos contra la neumonía grave si se sospecha decididamente la presencia de *P. aeruginosa* o se confirma por resultados del cultivo. En personas con SIDA se necesita a veces el tratamiento repetitivo o duradero.
			Terapia por inhalación en fibrosis quística: administrar una solución con 300 mg de tobramicina para inhalación cada 12 h por medio de un nebulizador de chorro.

Sistema nervioso central	Ceftazidima, *combinada o no* con un aminoglucósido	Cefepima[c] *o* ciprofloxacina (IV)[c] *o* aztreonam[c] *o* meropenem[c]	Es necesario administrar los aminoglucósidos por vía intrarraquídea en caso de infecciones del sistema nervioso central que no mejoran con el tratamiento IV inicial. Los abscesos encefálicos que tienen más de 2 cm de diámetro necesitan evacuación (drenaje).
Huesos y articulaciones	Penicilina antipseudomoniásica y *además*, un aminoglucósido o ciprofloxacina	Cefalosporina antipseudomoniásica *o* aztreonam *o* fluoroquinolona *o* carbapenem	Por lo regular se sugiere que el tratamiento se dé en un ciclo de cuatro a seis semanas. Datos escasos sugieren que el tratamiento duradero con una fluoroquinolona oral puede equivaler a la administración IV. Suele ser necesario el desbridamiento quirúrgico en la osteomielitis crónica o que está vinculada con traumatismo, inoculación directa del hueso o extensión desde tejidos vecinos.
Otitis externa maligna	Cefalosporina antipseudomoniásica *oun* carbapenémico *o* ciprofloxacina (IV o PO)	Penicilina o cefalosporina antipseudomoniásica y *además* un aminoglucósido	Por lo regular se necesita desbridamiento quirúrgico. Se sugiere que el tratamiento dure por lo menos cuatro a seis semanas. Cabe utilizar ciprofloxacina oral, con vigilancia minuciosa, en el caso de enfermedad limitada o después de terapéutica IV inicial.
Ojo			

Queratitis y úlcera de córnea	Tobramicina (14 mg/ml solución tópica[d]), *combinada o no* con piperacilina *o* ticarcilina (6-12 mg/ml de solución tópica[d])	Ciprofloxacina *u* ofloxacina (solución tópica al 0.3%[d])	Las gotas oftálmicas fortificadas a base de un aminoglucósido necesitan preparación galénica. Los antibióticos de acción sistémica se reservan para usar contra infecciones graves con perforación inminente o extensión más allá de la córnea (véase endoftalmitis). Si se usa la combinación, se administrará el segundo agente por lo menos 5 min después del primero.
Endoftalmitis	Igual que en el caso de la úlcera de córnea y, *además*, amikacina intravítrea (0.4 mg en 0.1 ml) *o* ceftazidima (2.25 mg en 0.1 ml)	Igual que en el caso de la úlcera de córnea y *además* amikacina intravítrea (0.4 mg en 0.1 ml) *o* ceftazidima (2.25 mg en 0.1 ml)	La vitrectomía quirúrgica suele estar indicada. Pudieran obtenerse beneficios con la adición de fármacos de acción sistémica como la ceftazidima o una penicilina antipseudomoniásica y además ciprofloxacina o un aminoglucósido, y la inyección subconjuntival de un agente intravítreo.
Vías urinarias	Ciprofloxacina (PO o IV)	Aminoglucósido *o* penicilina o cefalosporina antipseudomoniásica *o* carbapenem	Es necesario eliminar las obstrucciones y extraer los cuerpos extraños (como sondas a permanencia en la vejiga y cálculos en dicho órgano). Por lo común basta el uso de un solo fármaco.
Dermatitis o foliculitis	Ninguna	Ninguna	La foliculitis difusa después de usar piscinas, baños de remolino o el agua caliente de tinas no necesita tratamiento en hospedadores normales.

[a] En todas las cepas de *Pseudomonas* se harán pruebas de sensibilidad (antibioticogramas) para orientar en el tratamiento definitivo. En la administración empírica de antibióticos en caso de sospecha de infección por *Pseudomonas* deben tenerse en cuenta los perfiles de sensibilidad a los antimicrobianos por parte de los microorganismos que prevalezcan en la institución.

[b] En el cuadro 136-3 se incluyen las dosis de cada uno de los agentes de cada clase de antimicrobianos.

[c] Se tiene escasa experiencia clínica en tratar dicha infección con el agente mencionado. Es recomendable agregar un segundo agente antipseudomoniásico.

[d] Una gota cada 5 min durante 1 h, para seguir cada 15 a 30 min durante 24 a 48 h; poco a poco se puede disminuir la frecuencia de aplicación.

Abreviaturas: MD, dosis múltiple; ODD, una sola dosis al día; MBC, concentración bactericida mínima (*minimal bactericidal concentration*).

Cuadro 136-3. Antimicrobianos activos contra *Pseudomonas aeruginosa* y que se distribuyen en Estados Unidos

Agente	Dosis[a], vía	Comentarios
PENICILINAS ANTIPSEUDOMÓNICAS		
Piperacilina	3-4 g cada 4-6 h IV	Los fármacos dentro de esta clase se señalan en orden de actividad decreciente *in vitro*. Las combinaciones de piperacilina-tazobactam o ticarcilina-clavulanato tienen actividad un poco mayor contra *P. aeruginosa*, que la piperacilina o la ticarcilina solas. En las infecciones graves conviene no usar un solo fármaco.
Piperacilina-tazobactam	3.375 g cada 4 h IV	
Mezlocilina	3 g cada 4 h IV	
Ticarcilina	3 g cada 3-6 h IV	
Ticarcilina-clavulanato	3.1 g cada 4-6 h IV	
CEFALOSPORINAS ANTIPSEUDOMÓNICAS		
Ceftazidima[b]	2 g cada 8-12 h IV	Se usarán las dosis indicadas con mayor frecuencia contra infecciones en el SNC o las que afectan a sujetos neutropénicos o con inmunodeficiencia profunda. La actividad antipseudomoniásica de la cefepima equivale a la de ceftazidima, y tiene una menor capacidad de inducir la aparición de betalactamasa en bacterias entéricas gramnegativas.
Cefoperazona[b]	2 g cada 6 h IV	
Cefepima	2 g cada 8-12 h IV	
CARBAPENÉMICOS[b,c]		
Imipenem-cilastatina	0.5 g cada 6 h IV	Los miembros de la clase tienen actividad contra cepas que producen betalactamasa. El imipenem puede originar convulsiones en personas con insuficiencia renal (situación que se evita si se disminuye la dosis) o con infecciones o lesiones del SNC. El meropenem es un poco más activo *in vitro* contra *P. aeruginosa* que el imipenem.
Meropenem	1 g cada 8 h IV	

MONOBACTÁMICOS		
Aztreonam	2 g cada 6-8 h IV	El fármaco suele administrarse a sujetos con hipersensibilidad a los betalactámicos.
AMINOGLUCÓSIDOS[b]		
Tobramicina	MD: dosis inicial, 2.0 mg/kg, para seguir con 1.7 mg/kg cada 8 h IV	La tobramicina tiene mayor actividad *in vitro* contra *P. aeruginosa* que la gentamicina, pero probablemente sus eficacias clínicas son equivalentes. Algunas cepas de *P. aeruginosa* resistentes a la tobramicina o la gentamicina pueden ser sensibles a la amikacina. Excepto en la infección de vías urinarias, dicha clase no debe utilizarse como fármaco único. Un esquema de una sola dosis al día puede aplacar los efectos adversos. Es necesario medir en forma seriada los niveles séricos del antibiótico.
	ODD: 5-7 mg/kg cada 24 h IV	
Gentamicina	MD: igual que la tobramicina	
Amikacina	ODD: igual que la tobramicina	
	MD: dosis inicial, 7.5 mg/kg, para seguir con 7.5 mg/kg cada 12 h IV	
	ODD: 15 mg/kg cada 24 h IV	
FLUOROQUINOLONAS[b,d]		
Ciprofloxacina	0.4 g cada 12 h IV o	La ciprofloxacina, entre las quinolonas disponibles, es la más activa contra *P. aeruginosa*. Los niveles séricos que se alcanzan después de la administración oral del fármaco son similares a los obtenidos por la vía IV; por tal razón, las presentaciones orales son útiles para administración prolongada en pacientes escogidos.
	0.5-0.75 g bid PO	
Levofloxacina	0.75 g cada 24 h IV o PO	
OTROS AGENTES		
Polimixina B	0.75-1.25 mg/kg cada 12 h IV	Los dos fármacos de esta clase se reservan para usar contra infecciones por microorganismos resistentes a múltiples fármacos. Con ambos surgen efectos tóxicos en riñones y sistema nervioso. La aplicación de colistina por inhalación se hace con 75 mg del antibiótico en 3 ml de solución salina, con un nebulizador, y se aplica dos veces al día.
Colistina	1.5 mg/kg cada 8 h IV	

[a] Las dosis señaladas se utilizan para tratar infecciones por *P. aeruginosa* en adultos. Las dosis deben ajustarse en casos de insuficiencia renal. A veces se necesitan dosis mayores en personas con fibrosis quística, y dosis menores pueden ser adecuadas para tratar infecciones no complicadas en vías urinarias.

[b] Algunas cepas de *P. aeruginosa* pueden desarrollar rápidamente resistencia a dichos agentes durante su empleo terapéutico.

[c] El ertapenem, otro fármaco de esta clase, tiene menor actividad *in vitro* y no debe utilizarse para tratar infecciones por *Pseudomonas*.

[d] La trovafloxacina, otra fluoroquinolona con actividad antipseudomoniásica tiene escasa utilidad, por sus efectos hepatotóxicos. La gatifloxacina y la moxifloxacina tienen actividad *in vitro* contra *P. aeruginosa* (aunque menor que ciprofloxacina y levofloxacina), pero ningún estudio clínico ha generado datos en pro de su empleo en infecciones por *Pseudomonas* o nosocomiales.

Abreviaturas: MD, dosis múltiple (*multidose*); ODD, una sola dosis al día (*once-daily dosing*); SNC, sistema nervioso central; PO, vía oral; IV, vía intravenosa.

Las infecciones más graves o que ponen en peligro la vida por *P. aeruginosa* se tratan combinando dos antibióticos a los que la cepa es sensible (o es probable que lo sea). Los beneficios supuestos de este tratamiento combinado, determinada por los estudios *in vitro*, son aumentar la eficacia, conseguir un efecto bactericida aditivo o sinérgico y evitar la aparición de resistencias. A pesar de la amplia aceptación del tratamiento combinado para las infecciones por *P. aeruginosa*, todavía hay pocos datos clínicos desde la aparición de los modernos betalactámicos que prueben si el tratamiento combinado es más eficaz que el tratamiento con un solo antibiótico o si realmente se anticipa a la adquisición de resistencia a los antimicrobianos. No obstante, el tratamiento combinado sigue siendo el recomendado para gran parte de las infecciones agudas o fulminantes, como se detalla en el cuadro 136-4.

La duración adecuada del tratamiento antibiótico en los procesos secundarios a *P. aeruginosa* depende del tipo, localización y gravedad de la infección. En general, las infecciones crónicas que conllevan lesión hística intensa, alteración de la anatomía normal, presencia de cuerpos extraños o material protésico y accesibilidad antibiótica difícil requieren tratamiento durante semanas o incluso meses, en vez de días. Las infecciones más agudas se pueden tratar de manera más drástica y durante períodos más breves.

Las infecciones por *P. aeruginosa* de las vías respiratorias inferiores en los pacientes con fibrosis quística representan un problema especial debido a que estas infecciones son procesos crónicos y de larga evolución (cap. 241). El tratamiento antibiótico en las exacerbaciones agudas logra claramente una mejoría clínica a corto plazo. Un método más activo con ciclos periódicos de tratamiento antimicrobiano puede limitar la evolución de la enfermedad. Es probable que la respuesta clínica a los antimicrobianos guarde poca relación con la identidad y con la sensibilidad que muestre a esos fármacos el agente identificado en cultivos de esputo. Una nueva estrategia en el tratamiento con antimicrobianos, es decir, el empleo intermitente y cíclico de tobramicina en inhalación, ha mejorado la función pulmonar, disminuido la necesidad de hospitalización y

aminorado el número de *P. aeruginosa* en el esputo de ancianos con fibrosis quística. Además, se ha utilizado el trasplante de pulmón con resultados satisfactorios en determinados sujetos con fibrosis quística que tienen infecciones graves y progresivas de las vías respiratorias bajas por *P. aeruginosa*.

Resistencia a los antimicrobianos

La resistencia de *P. aeruginosa* a los antimicrobianos es tanto intrínseca, demostrada por la relativa escasez de antibióticos con actividad antimicrobiana inherente contra las cepas de tipo natural, como adquirida, definida por la gran resistencia a fármacos de los que cabe esperar que tuvieran actividad antimicrobiana. La resistencia adquirida está aumentando con rapidez entre los infectados por *P. aeruginosa*, particularmente en las infecciones vinculadas a fibrosis quística y a las unidades de cuidados intensivos. La escalada de las resistencias entre los patógenos aislados en las unidades de cuidados intensivos es en particular alarmante. Los datos del NNIS y del proyecto Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) sobre la resistencia de *P. aeruginosa* en el lapso de 1998 a 2002, indicaron que las cifras medias acumuladas en cuanto a la resistencia a piperacilina, ceftazidima, imipenem y ciprofloxacina, aumentaron en comparación con las de años anteriores y comprendieron 14.3, 10.5, 13.7 y 28.9% de los microorganismos aislados en ICU, respectivamente. Entre los factores que causaron dicho incremento tal vez estén el empleo cada vez más amplio de terapéuticas inmunosupresoras; la gravedad creciente de la enfermedad en sujetos hospitalizados; los métodos deficientes para controlar infecciones y el uso creciente de antibióticos. Los pacientes pueden recibir directamente los microorganismos resistentes del personal hospitalario, de otros enfermos o del entorno, o los microorganismos pueden surgir *de novo* durante el tratamiento con cualquier antimicrobiano particular. La aparición de cepas MDR se ha vinculado con una mayor frecuencia de bacteriemia secundaria y muerte, y en algunos casos ha prolongado la permanencia intrahospitalaria y aumentado los costes de hospitalización. El tratamiento contra infecciones por *P. aeruginosa* resistente debe incluir antimicrobianos, escogidos mediante pruebas amplias de sensibilidad (antibioticogramas) y puede incluir una mayor duración del tratamiento, así como el drenaje o la extracción quirúrgica de tejidos infectados. Las infecciones por cepas resistentes a todos los antimicrobianos disponibles pueden mejorar con la administración parenteral o por inhalación, de la polimixina B y la colistina, antibióticos relativamente tóxicos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Infecciones producidas por otras especies de *Pseudomonas* o bacterias relacionadas

Burkholderia cepacia

Burkholderia cepacia, al igual que *P. aeruginosa,* es principalmente un patógeno oportunista que está implicado en infecciones endémicas y brotes nosocomiales ocasionales. En realidad *B. cepacia* es un complejo de bacterias muy afines, y la especie se ha dividido en nueve variedades genómicas, según datos de secuencia molecular y análisis bioquímico. Los brotes epidémicos nosocomiales se asocian con mayor frecuencia a reservorios líquidos o a superficies ambientales húmedas. La colonización por *B. cepacia* precede a la infección, y la distinción entre ambas suele ser difícil de establecer. Se ha observado que *B. cepacia* puede causar neumonía, infecciones de las vías urinarias, meningitis, peritonitis, infección de heridas quirúrgicas y de quemaduras, bacteriemia y endocarditis relacionada con la drogadicción. Además, *B. cepacia* ha sido implicado en infecciones crónicas de las vías respiratorias inferiores en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica, en enfermos con hemoglobinopatías drepanocíticas, y junto a *P. aeruginosa*, en pacientes con fibrosis quística. En lo que toca a los enfermos de fibrosis quística, la infección crónica por *B. cepacia* en vías respiratorias, en particular la que comprende la variedad III genómica, es de especial trascendencia, porque conlleva un deterioro extraordi-nariamente rápido de la función pulmonar y un mal pronóstico clínico. Además, en algunos individuos con este tipo de fibrosis, la presencia de *B. cepacia* se ha acompañado de neumonía fulminante y necrosante, bacteriemia y una evolución de rápido deterioro.

Tratamiento

El tratamiento de las infecciones por *B. cepacia* se complica a menudo por la resistencia intrínseca del microorganismo a algunos antimicrobianos, ente ellos muchos agentes betalactámicos, los aminoglucósidos, la colistina y la polimixina B. En el tratamiento de las infecciones por dicho microorganismo se ha preferido la combinación de trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX; 15 a 20 mg/kg de peso al día en personas con función renal normal), aunque se han señalado casos de resistencia adquirida a dicho antimicrobiano. Pueden ser activos contra cepas sensibles los carbapenémicos, y las cefalosporinas de tercera generación, las fluoroquinolonas, la minociclina y el cloranfenicol. En el caso de infecciones por cepas MDR o aquéllas que no reaccionan a un solo antibiótico, las combinaciones de agentes pueden tener sinergismo *in vitro* y eficacia clínica. En algunos centros de fibrosis quística, pero no en todos, se aísla a los pacientes infectados por *B.*

cepacia con el fin de reducir la transmisión horizontal a los pacientes no infectados. Además, muchos centros consideran contraindicado el trasplante de pulmón en los pacientes con la variedad III genómica, debido a una mortalidad inaceptablemente alta después de la operación.

Stenotrophomonas maltophilia

Stenotrophomonas maltophilia es un microorganismo ubicuo y oportunista que se ha convertido en un patógeno importante para los pacientes hospitalizados, en particular en los centros oncológicos y en las unidades de cuidados intensivos. Gran parte de las infecciones son esporádicas; sin embargo, los brotes nosocomiales de infección por *S. maltophilia* se han atribuido a equipo contaminado que se usa en vías respiratorias e inhaloterapia y también a grifos de agua. Como ocurre con *P. aeruginosa* y *B. cepacia*, es difícil diferenciar la infección, de la colonización. Los factores de riesgo de que surja una u otra incluyen hospitalización duradera, cánceres, mucositis y neutropenia inducidas por quimioterapéuticos, instrumentación (sondas en vías urinarias o peritoneo, catéteres en vena central), y administración previa de antibióticos de amplio espectro. La resistencia intrínseca de *S. maltophilia* a antibióticos, basada en factores como la poca permeabilidad de la membrana externa y la presencia de betalactamasas inducibles, ha sido la causa, por lo menos en parte, de que dicho microorganismo surja como un patógeno nosocomial, a consecuencia de las presiones selectivas producidas por los antibióticos.

Stenotrophomonas maltophilia se ha vinculado con mayor frecuencia con neumonía, pero también origina bacteriemia, infecciones de vías urinarias y de incisiones o heridas, peritonitis, colangitis, meningitis y en raras ocasiones endocarditis. La neumonía aguda por dicho microorganismo, que es un cuadro poco común pero devastador y conlleva bacteriemia, por lo común aparece en individuos debilitados atendidos en ICU. Con gran frecuencia, la bacteriemia depende de la infección del catéter en vena central, aunque a veces aparece a causa de cualquier infección por *S. maltophilia* (secundaria).

Tratamiento

La combinación de trimetoprim y sulfametoxazol es la más indicada para tratar casi todas las infecciones por *S. maltophilia*. Otros agentes son ticarcilina-clavulanato, minociclina o doxiciclina, solas o en combinación con TMP-SMX. La cefoperazona y ceftazidima, cefalosporinas de la tercera generación, y las fluoroquinolonas a veces son activas contra *S. maltophilia*, pero los datos de sensibilidad *in vitro* tal vez no reflejen la eficacia clínica de tales agentes. Los aminoglucósidos y los carbapenémicos casi siempre son inactivos. Es importante extraer o retirar sondas o catéteres a permanencia o dispositivos que favorezcan la aparición de la infección.

Melioidosis

Aspectos etiológicos y epidemiológicos

Las infecciones causadas por *B. pseudomallei* (antes *P. pseudomallei*) abarcan una amplísima gama de trastornos clínicos y subclínicos, locales y sistémicos, agudos y crónicos que en su conjunto han

sido llamados *melioidosis*. En los trópicos se identifica más bien *B. pseudomallei* y las infecciones que causa, y es un trastorno endémico en el sudeste asiático, norte de Australia y en menor magnitud, la porción meridional de Asia y de China. Sin embargo, la melioidosis surge fuera de las regiones mencionadas, en migrantes o viajeros que provienen de zonas endémicas.

Burkholderia pseudomallei es un saprofito bacilar gramnegativo aerobio, móvil, pequeño y de vida libre que normalmente está en la tierra, estanques y en arrozales, y en otros productos que provienen de regiones endémicas. A veces constituye un patógeno para los animales, pero rara vez hay transmisión zoonótica a los seres humanos. Los enfermos contraen la enfermedad durante el contacto con tierra o agua contaminados por *B. pseudomallei*, por la exposición de la piel excoriada, inoculación percutánea, instilación nasal, inhalación o, posiblemente, ingestión. A diferencia de *B. cepacia, B. pseudomallei* no origina colonización sin infección y rara vez es transmitido de una persona a otra. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) lo incluyen como agente biológico de la categoría B, por su capacidad de originar morbilidad y mortalidad considerables si se le diseminara deliberadamente como arma de destrucción masiva.

Manifestaciones

El cuadro de la melioidosis aparece en diferentes formas. La infección puede ser aguda, subaguda o crónica. Los índices altos de seropositividad en regiones endémicas, como Vietnam, Tailandia y Malasia sugieren que muchas infecciones no se manifiestan clínicamente. El diagnóstico ocasional, que se basa sólo en anormalidades en las radiografías corrientes de tórax, denotaría la presencia de neumonitis asintomática. Las infecciones pulmonares agudas son la manifestación más frecuente de melioidosis y pueden ser resultado de la propagación hematógena o provenir de las vías respiratorias; las infecciones en cuestión varían desde la bronquitis leve hasta la neumonía necrosante extensa. El trastorno puede comenzar en forma repentina o gradual. Es frecuente observar fiebre, sensación de frío, tos productiva y notable taquipnea. Casi todas las infecciones pulmonares crónicas pueden surgir al principio con un cuadro de tos productiva, hemoptisis y fiebre indolente, con hiperhidrosis nocturna que remeda la de la tuberculosis. En las radiografías de tórax en forma típica se observan infiltrados de lóbulos superiores, a veces con cavidades de paredes finas. Otra manifestación frecuente en la melioidosis es la infección aguda y circunscrita de la piel con úlceras o abscesos, que conlleva linfangitis nodular y linfadenitis regional. El cuadro inicial de la melioidosis puede también ser de parotiditis supurada, particularmente en niños. En raras ocasiones *B. pseudomallei* ocasiona abscesos en hígado o bazo, artritis séptica, osteomielitis o infección de vías genitourinarias o sistema nervioso central. Puede surgir un cuadro de recrudescencia agudo o crónico que tiene como punto de partida los sitios inactivos de infección, quizá estimulado por alguna enfermedad intercurrente u otros trastornos.

Las infecciones supurativas agudas y la enfermedad pulmonar pueden provocar diseminación hematógena y la forma septicémica aguda de melioidosis. Esta forma de evolución es más probable en pacientes con debilidad crónica, como los que padecen diabetes mellitus o alcoholismo. Los pacientes septicémicos pueden presentar taquipnea intensa, confusión, cefalalgia, faringitis, diarrea

y lesiones pustulosas en cabeza, tronco y extremidades. La piel puede presentar enrojecimiento o cianosis; puede haber signos de meningitis o artritis; el hígado y el bazo pueden estar agrandados, y en ocasiones hay una espectacular sensibilidad dolorosa muscular. En las radiografías de tórax se observan lesiones nodulares difusas de gran densidad que pueden expandirse, coalescer y, finalmente, cavitar. La forma septicémica aguda de melioidosis suele tener una evolución de rápido avance que culmina en la muerte. La mortalidad sigue siendo alta a pesar del tratamiento óptimo.

Diagnóstico

El diagnóstico de melioidosis se debe descartar cuando un paciente febril que ha residido en una zona endémica presenta una enfermedad aguda de las vías respiratorias inferiores con taquipnea, lesiones cutáneas o subcutáneas de aspecto desacostumbrado o alteraciones en la radiología torácica que sugieren tuberculosis en ausencia de bacilos tuberculosos en el esputo. El diagnóstico etiológico se puede realizar mediante la descripción microscópica de bacilos pequeños, gramnegativos y de tinción irregular en el exudado, mediante la característica tinción bipolar ("en imperdibles") de los microorganismos con cloruro de metiltioninio, y mediante la positividad del cultivo para *B. pseudomallei,* así como por el incremento cuádruple o mayor en el título de anticuerpos séricos frente al microorganismo.

Tratamiento

La clave del tratamiento de la melioidosis es la administración de antibióticos junto con el drenaje quirúrgico apropiado de los abscesos y con la terapéutica de mantenimiento activo en los pacientes con las formas septicémicas de la enfermedad. Las normas de actuación en relación con el tratamiento antibiótico son relativamente imprecisas. Al parecer, la ceftazidima o carbapenémicos como el imipenem o el meropenem constituyen los agentes más indicados contra la enfermedad clínica, que incluye infecciones graves. Otras opciones serían TMP-SMX, cefotaxima y amoxicilina-clavulanato. Las fluoroquinolonas no son activas contra *B. pseudomallei* y no son útiles en el tratamiento de la melioidosis. En las formas graves de la enfermedad que comprende septicemia pueden convenir las combinaciones a base de ceftazidima o imipenem y, además, TMP-SMX. Por desgracia, un aspecto de preocupación es la resistencia creciente de muchas cepas de *B. pseudomallei* a trimetoprim-sulfametoxazol, particularmente en el sudeste asiático. Las personas con infecciones pulmonares agudas, tratadas con ceftazidima o carbapenémicos, deben recibir antibióticos hasta que muestren signos definidos de mejoría clínica (a menudo en término de 10 a 30 días), momento en el cual se podrá cambiar a las formas orales para mantenimiento, o terapéutica de erradicación con una combinación de cloranfenicol, trimetoprim-sulfametoxazol y doxiciclina o con amoxicilina-clavulanato como agente único, durante 12 a 20 semanas. La enfermedad crónica que muestra positividad persistente en cultivos de esputo, y la enfermedad supurada extrapulmonar pueden obligar a extender los tratamientos hasta por un año.

Muermo

Aspectos etiológicos y epidemiológicos

El muermo es primordialmente una enfermedad equina sistémica, causada por *B. mallei*. Tras un brote muy amplio, la enfermedad fue erradicada de Estados Unidos en 1938, gracias a un sistema extenso de detección y sacrificio de los animales infectados o expuestos. Aún así, el muermo aún afecta en forma esporádica partes de África, Asia y América del Sur. A través de la historia, la enfermedad ha sido transmitida ocasionalmente al ser humano por el contacto estrecho con caballos, mulas o asnos infectados. Se piensa que durante la Primera Guerra Mundial el microorganismo se utilizó deliberadamente en Rusia como agente de guerra biológica, con la finalidad de causar la infección en gran número de caballos y mulas. La investigación sobre *B. mallei* como agente de guerra biológica continuó hasta fecha reciente, e incluyó esfuerzos por crear una forma de la bacteria en aerosol, resistente a antibióticos. El primer caso de muermo en seres humanos, desde 1949, fue notificado en Estados Unidos en 2001 y en él hubo la exposición a *B. mallei* en el curso de una investigación sobre la defensa contra agentes de bioterrorismo. A semejanza de *B. pseudomallei*, *B. mallei* ha sido clasificado por los CDC dentro de la categoría de agente biológico B.

Manifestaciones

En el ser humano el muermo puede asumir las formas siguientes: una infección supurada circunscrita y aguda; infección pulmonar aguda; infección septicémica aguda e infección supurada crónica. El cuadro clínico aparece días o semanas después de la inoculación de *B. mallei* en la piel, por lo común en manos o brazos. La aparición de un nódulo local o un foco supurado en la piel conlleva linfadenitis regional, fiebre, malestar y postración. La infección de mucosas origina la secreción de material mucopurulento de ojos, vías nasales o labios, con la aparición de úlceras granulomatosas. La inhalación del microorganismo conlleva los signos y síntomas típicos de neumonía. La forma septicémica aguda de la infección puede surgir después de la infección local, y se caracteriza por signos de septicemia que a menudo conlleva choque e insuficiencia de múltiples órganos y sistemas. Entre los signos que corroboran la diseminación aguda de *B. mallei* pueden estar linfadenopatía, esplenomegalia, abscesos de pulmones, consolidación lobar, abscesos de hígado y bazo y una erupción papular o pustulosa difusa similar a la viruela. La mortalidad aunada a la enfermedad septicémica y diseminada aguda es alta. El muermo supurado crónico tiene como cuadro inicial la aparición de múltiples abscesos subcutáneos, intramusculares y viscerales. Después de la diseminación del microorganismo en aerosol puede surgir cualquier forma de muermo (como ocurriría en un ataque bioterrorista).

Diagnóstico

El diagnóstico de muermo puede establecerse por los aspectos epidemiológicos y el entorno clínico de la infección, junto con datos de la presencia de bacilos gramnegativos, bipolares, pequeños, que se tiñen irregularmente, en el exudado supurado. *B. mallei* se puede cultivar e identificar con los medios bacteriológicos ordinarios, pero a veces se le identifica erróneamente como *Pseudomonas fluorescens* o *P. putida*, en los sistemas de identificación automatizados. Es posible utilizar métodos

moleculares como la definición de secuencias del gen de rRNA 16S para la identificación rápida de *B. mallei* de cultivo, y diferenciarlo de otros microorganismos muy similares, como *B. pseudomallei*. Un solo título alto de anticuerpos séricos o un incremento al cuádruple de ese título sugiere infección reciente. El diagnóstico de muermo, sin que haya contacto muy estrecho con un caballo infectado, debe despertar la sospecha de diseminación de *B. mallei* por un ataque bioterrorista deliberado.

Tratamiento

El tratamiento del muermo incluye medidas de apoyo adecuadas contra la septicemia y el drenaje quirúrgico de abscesos. No se ha definido en forma adecuada qué antimicrobianos serían óptimos, porque en la era de los antibióticos no se han observado infecciones en seres humanos. Poseen actividad *in vitro* contra *B. mallei* ceftazidima, gentamicina, imipenem, doxiciclina y ciprofloxacina. Un caso de muermo en seres humanos que fue adquirido recientemente en un laboratorio mejoró con la combinación de imipenem y doxiciclina y el muermo experimental en primates mejora con una combinación de sulfamonometoxina (no están en el comercio en Estados Unidos) y trimetoprim. Se ha sugerido que el tratamiento racional del muermo debe incluir los mismos antibióticos recomendados para tratar la melioidosis, y se seleccionará un agente específico a partir de los resultados de sensibilidad *in vitro* (antibioticogramas). Como ocurre con la melioidosis, probablemente se necesite administrar antimicrobianos por mucho tiempo. Es probable que no se pueda prever la sensibilidad de *B. mallei* a los antimicrobianos si los microorganismos fueran diseminados en el contexto de bioterrorismo o guerra biológica, dada la posibilidad de resistencia a antimicrobianos creada por bioingeniería.

Otras especies

P. fluorescens origina, en ocasiones, enfermedad en seres humanos; se ha dicho que interviene particularmente en infecciones que dependen de la administración de hemoderivados contaminados (almacenados) y de seudoinfecciones. Otras especies bacterianas que se vinculan con casos raros de infección en el ser humano son *P. putida, Pseudomonas luteola, Pseudomonas stutzeri, Pseudomonas alcaligenes, Pseudomonas pseudoalcaligenes* y (las antes especies de *Pseudomonas*), *Burkholderia gladioli, Burkholderia pickettii, Comamonas acidovorans, Comamonas testosteroni, Brevundimonas diminuta* y *Brevundimonas vesicularis*.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Acharya A, Paterson DL: *Pseudomonas aeruginosa*, in *Antimicrobial Therapy and Vaccines*, 2d ed, VL Yu et al (eds). New York, Apple Trees Productions, 2002, pp 549–562

Baltch AL, Smith RP (eds): *Pseudomonas aeruginosa Infections and Treatment*. New York, Marcel Dekker, 1994

Morrison AF, Wenzel RP: Epidemiology of infections due to *Pseudomonas aeruginosa*. Rev Infect Dis 6(Suppl):S267, 1984

Neuhauser MM et al: Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: Implications for fluoroquinolone use. JAMA 289:885, 2003 [PMID: 12588273]

Ohl CA, Pollack M: *Pseudomonas aeruginosa* and related bacteria, in *Infectious Diseases*, 3d ed, SL Gorbach et al (eds). New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, pp 1703–1717

Shepp DH et al: Serious *Pseudomonas aeruginosa* infection in AIDS. J Acquir Immun Defic Syndr 7:823, 1994 [PMID: 8021816]

Simpson AJ et al: Comparison of imipenem and ceftazidime as therapy for severe melioidosis. Clin Infect Dis 29:381, 1999 [PMID: 10476746]

Smith RS, Iglewski BH: *P. aeruginosa* quorum-sensing systems and virulence. Curr Opin Microbiol 6:56, 2003 [PMID: 12615220]

Vartivarian S, Anaissie E: *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia cepacia*, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 2000, pp 2335–2339

White NJ: Melioidosis. Lancet 361:1715, 2003 [PMID: 12767750]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Salmonelosis: introducción

Las salmonelas integran un género que contiene más de 2 300 tipos serológicos, extraordinariamente bien adaptados para proliferar en seres humanos y en animales, y que causan enfermedades de índole muy diversa. *S. typhi* y *S. paratyphi* proliferan exclusivamente en hospedadores humanos, en quienes causan fiebre entérica (tifoidea). El resto de los serotipos de *Salmonella*, denominados *Salmonella* no tifóidicas, son prevalentes en el aparato digestivo de un gran número de animales mamíferos, reptiles, aves e insectos. Más de 200 de estos serotipos son pató-genos para el ser humano, ocasionando gastroenteritis y en ocasiones infecciones circunscritas, bacteriemia, o ambas.

Etiología

Las salmonelas constituyen un gran género de bacilos gramnegativos, dentro de la familia Enterobacteriaceae. En 1983 se agruparon en una sola especie, *S. choleraesuis*, más de 2 000 cepas que mostraron un alto grado de semejanza en el DNA de sus genomas. Esta especie se dividió más tarde en siete subgrupos según la especificidad por el hospedador y la similitud adicional del DNA. La práctica totalidad de las cepas patógenas para el ser humano se encuentran dentro del subgrupo 1 (*enterica* o *choleraesuis*) salvo las que causan infecciones raras (sub-grupos 3a [*S. arizonae*] y 3b). La nomenclatura de esta amplia especie es bastante compleja. Por ejemplo, la taxonomía correcta para el microorganismo que provoca la fiebre entérica es la subespecie *choleraesuis* (subgrupo 1) de *Salmonella choleraesuis*, serovariante *typhi*. Suele utilizarse un sistema simplificado en que se acepta el nombre de la especie que se utilizó antes de la nueva clasificación. Por ejemplo, se aplica el nombre común de *S. typhi* a *S. choleraesuis*, especie *choleraesuis*, variedad serológica *typhi*.

La identificación inicial de *Salmonella* en el laboratorio de microbiología clínica se basa en sus características de proliferación. A semejanza de otras Enterobacteriaceae, las salmonelas producen ácido después de la fermentación de glucosa, reducen los nitratos y no producen oxidasa de citocromo. Son anaerobias facultativas y no forman esporas. Además, todas las salmonelas, excepto *S. gallinarum-pollorum* son móviles, para lo cual utilizan flagelos peritricos y, salvo *S. typhi*, todas producen gas (H_2S) al fermentar azúcares. Como aspecto notable, sólo 1% de las cepas del ser humano fermentan la lactosa; es importante sospechar decididamente la presencia de estos microorganismos, para detectar los raras especies o variedades que fermentan lactosa (en el

ser humano).

El género *Salmonella* se puede dividir además en serovariantes según la detección de tres determinantes antigénicos principales: el antígeno somático O [componentes lipopolisacáridos (LPS) de la pared celular], el antígeno de superficie Vi (restringido a *S. typhi y S. paratyphi* C) y el antígeno flagelar H. En general, los laboratorios clínicos dividen al principio a *Salmonella* en serogrupos (A, B, C_1, C_2, D y E) según su reactividad al antisuero frente al antígeno somático O. Estos primeros agrupamientos sólo proporcionan una información clínica limitada debido a la gran reactividad cruzada. Así pues, se necesitan otras pruebas bioquímicas y serológicas para establecer el serotipo. Se utilizan la tipificación de bacteriófago, la identificación del perfil de plásmidos y la electroforesis en gel de campo pulsado, para definir si una cepa específica de *Salmonella*, dentro de una variedad serológica, es la causante de un brote clínico.

Patogenia

Todas las infecciones por *Salmonella* comienzan con la ingestión de los microorganismos en agua o alimentos contaminados. La dosis infectante varía de 10^3 a 10^6 unidades formadoras de colonias; dicha variabilidad posiblemente refleja la capacidad que tienen las salmonelas de resistir el pH bajo del estómago, que es un elemento potente de las defensas del hospedador. La propensión a mostrar infección por *Salmonella* aumenta en situaciones que disminuyen la acidez estomacal (edad menor de 12 meses; ingestión de antiácidos o enfermedad aclorhídrica), o trastornos que disminuyen la integridad intestinal (enteropatía inflamatoria, antecedente de operaciones en vías gastrointestinales o alteración de la flora intestinal mediante administración de antibióticos).

Una vez que las salmonelas llegan al intestino delgado, se topan de nuevo con innumerables defensas del hospedador, como sales biliares, lisozima, complemento y péptidos antimicrobianos catiónicos, todos ellos componentes de la respuesta inmunitaria innata del hospedador. En seguida, las salmonelas penetran la capa mucosa del intestino y luego cruzan las paredes, para lo cual utilizan células fagocíticas en los micropliegues (M), situados al interior de las placas de Peyer. Las salmonelas también estimulan la formación de "festones" en la membrana de células epiteliales normalmente no fagocíticas. Dichos festones alcanzan y engloban bacterias adherentes dentro de grandes vesículas, en un fenómeno denominado *endocitosis mediada por bacterias* (*bacteria-mediated endocytosis*, BME), el cual depende de la llegada directa de proteínas de *Salmonella* al citoplasma de células epiteliales por parte de un sistema especializado de secreción bacteriana *(secreción de tipo III)*. Esas proteínas bacterianas son las que median las alteraciones en el citoesqueleto de actina y son necesarias para la captación de *Salmonella*.

Después de cruzar la capa epitelial del intestino delgado, los macrófagos fagocitan *S. typhi* y *S. paratyphi*, que causan la fiebre entérica (tifoidea). Una vez dentro de dichas células, las salmonelas quedan protegidas de la acción de los leucocitos polimorfonucleares (PMN), del sistema de complemento y de la reacción inmunitaria adquirida (anticuerpos). No obstante, las bacterias deben sobrevivir en el entorno antimicrobiano del interior del macrófago, que comprende la producción de

especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, péptidos antimicrobianos y enzimas hidrolíticas. Las señales del interior del macrófago desencadenan alteraciones en los sistemas reguladores de las bacterias fagocitadas. El sistema regulador mejor definido es PhoP/PhoQ, un "regulón" de dos componentes que percibe cambios en el sitio de la bacteria y modifica la expresión de proteínas bacterianas. Por ejemplo, PhoP/PhoQ desencadena la expresión de proteínas de la membrana externa y media las modificaciones en LPS, de tal forma que la superficie externa de la bacteria resiste las actividades microbicidas y puede modificar el envío de señales de la célula hospedadora. Además, las salmonelas codifican un sistema de secreción de segundo tipo III que hace llegar directamente proteínas bacterianas del fagosoma al interior del citoplasma del macrófago; dicho sistema de secreción resulta esencial para sobrevivir dentro del macrófago.

Una vez dentro del macrófago después de fagocitadas, las salmonelas se diseminan en todo el cuerpo en tales células a través de los linfáticos y colonizan los tejidos reticuloendoteliales (hígado, bazo, ganglios linfáticos y médula ósea). En esta fase inicial de incubación los enfermos tienen escasos síntomas o signos o están asintomáticos. El cuadro sintomático, que incluye fiebre y dolor abdominal, quizá sea consecuencia de la secreción de citocinas por los macrófagos cuando la multiplicación de los microorganismos alcanza un nivel crítico. Por ejemplo, es posible que la aparición de hepatosplenomegalia dependa del reclutamiento de mononucleares y la activación de una respuesta inmunitaria mediada por células, a la colonización por *S. typhi*. El reclutamiento de más mononucleares y linfocitos hasta las placas de Peyer durante las semanas que siguen a la colonización o infección inicial puede originar su agrandamiento extraordinario y necrosis.

A diferencia de la fiebre intestinal, que se caracteriza por infiltración de mononucleares en la mucosa de intestino delgado, la gastroenteritis por *Salmonella* no tifóidica se caracteriza por la infiltración masiva de polimorfonucleares en la mucosa del colon y del intestino delgado. La respuesta mencionada parece depender de la inducción de la interleucina (IL) 8, un potente factor quimiotáctico de neutrófilos, secretado por células del intestino. La desgranulación y producción de sustancias tóxicas por los neutrófilos puede lesionar la mucosa del intestino y causar diarrea de origen inflamatorio, que se observa en la gastroenteritis no tifoídica.

No se sabe por qué *S. typhi* y *S. paratyphi* ocasionan enfermedad sistémica y muestran selectividad por el hospedador, en tanto que la mayor parte de las cepas patógenas de *Salmonella* causan gastroenteritis en hospedadores de muy diversa índole. Las secuencias genómicas generadas recientemente indican que *S. typhi* contiene más de 200 seudogenes, que parecen ser los funcionales en *S. typhimurium*; los seudogenes en cuestión quizá no sean indispensables para la proliferación de *S. typhi* en los seres humanos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Fiebre entérica (tifoidea)

La fiebre tifoidea es una enfermedad general caracterizada por fiebre y dolor abdominal y producida por la diseminación de *S. typhi* o *S. paraty-phi*. Al principio se denominó *fiebre tifoidea* por su similitud clínica con el tifus. Sin embargo, a principios del siglo XIX se definió a la fiebre tifoidea como una enfermedad singular desde el punto de vista anatomopatológico y que se distingue por la hipertrofia de las placas de Peyer y de los ganglios linfáticos mesentéricos. Dada la localización anatómica de la infección, en 1869 se propuso el término *fiebre entérica* para distinguir la fiebre tifoidea del tifus. Sin embargo, hoy en día se utilizan ambos términos indistintamente.

Epidemiología

A diferencia de otros serotipos de *Salmonella*, los agentes causales de la fiebre entérica (*S. typhi* y *S. paratyphi*) no tienen otros hospedadores conocidos aparte del ser humano. Así pues, la fiebre entérica sólo se transmite a través de un contacto íntimo con pacientes que sufren una infección aguda o con portadores crónicos. La transmisión de persona a persona a través de la vía fecal-oral es bastante rara, aunque se han demostrado algunos casos. Más bien, la mayoría de los pacientes adquieren la infección por consumo de agua o alimentos contaminados. Los profesionales sanitarios pueden en ocasiones contraer la fiebre entérica después de atender a pacientes infectados, mientras que el contagio del personal que trabaja en un laboratorio puede deberse a un accidente en el laboratorio.

En los cuatro últimos decenios, la fiebre entérica se ha convertido en una enfermedad rara en los países desarrollados gracias a los adelantos en la manipulación de los alimentos y en el tratamiento del agua corriente y de las aguas residuales. En los últimos 10 años se han declarado en Estados Unidos unos 400 casos anuales de fiebre tifoidea, y aún menos casos de fiebre paratifoidea. Por lo contrario, la fiebre entérica continúa siendo un problema sanitario mundial cuya incidencia se calcula entre 13 y 17 millones de casos en todo el mundo y que es causa de unas 600 000 muertes anuales. Los niños menores de un año perecen ser los más vulnerables a la infección inicial y al desarrollo de enfermedad grave.

La fiebre entérica es endémica en la mayor parte de los países en vías de desarrollo, en particular en el subcontinente indio, Sudamé-rica, Centroamérica y Asia, y está vinculada a zonas con un índice de crecimiento alto, urbanización progresiva, tratamiento de residuos deficiente, suministro de agua limitado y sobrecarga de los sistemas sanitarios. Estas condiciones, probablemente, son las

responsables de los recientes brotes epidémicos de fiebre tifoidea en Europa oriental. La resistencia a los antibióticos entre las salmonelas también es un problema creciente y últimamente se ha atribuido al empleo de antibióticos en el ganado. Muchas cepas de *S. typhi* contienen plásmidos que codifican la resistencia a cloranfenicol, ampicilina y trimetoprim, antibióticos que durante años se han utilizado para tratar la fiebre entérica. Asimismo, en Asia (India y Vietnam) se ha observado la aparición de resistencia, codificada cromosómicamente o por plásmidos, a ciprofloxacina. La morbilidad y la mortalidad son mayores en los brotes producidos por cepas resistentes a antibióticos, probablemente debido a que el tratamiento es deficiente, o bien, apropiado pero tardío.

La alta prevalencia de la fiebre entérica en todo el mundo sirve de reservorio para los casos que aparecen en Estados Unidos. Cerca de 70% de los casos registrados en Estados Unidos guarda relación con viajes internacionales realizados en los 30 días anteriores al inicio de los síntomas. Únicamente 3% de los viajeros diagnosticados de fiebre entérica habían recibido la vacuna contra *S. typhi* en los dos años previos. De los casos estadounidenses de fiebre entérica adquirida en otros países, 80% está vinculado con viajes a México (28%), India (25%), Filipinas (10%), Pakistán (8%), El Salvador (5%) y Haití (4%). Así como el porcentaje de las infecciones adquiridas en desplazamientos a México está en descenso, el riesgo de los viajes al subcontinente asiático es cada vez más alto, con una incidencia de fiebre entérica en esta zona 18 veces mayor que en cualquier otra. La tendencia hacia una mayor incidencia de las infecciones por *Salmonella* resistente a múltiples fármacos (*multidrug resistant*, MDR) (véase "Tratamiento" más adelante en el presente capítulo) en los países en vías de desarrollo queda reflejada en el aumento de la proporción de los casos estadounidenses provocados por cepas MDR, desde 0.6% en 1985 a 1989 hasta 12% en el período 1990 a 1994.

Prácticamente 30% de los casos de fiebre entérica declarados en Estados Unidos son adquiridos en el país. La mayoría de éstos (80%) son esporádicos, pero también se producen brotes grandes. En 1993, 47 infecciones comprobadas mediante cultivo y 24 infecciones posibles fueron atribuidas al zumo de naranja contaminado de un centro turístico en Nueva York. El estudio de este brote permitió identificar a un portador crónico previamente desconocido. Del mismo modo, la evaluación de 25% de los 571 casos de fiebre entérica adquirida en Estados Unidos declarados entre 1985 y 1994 permitió detectar a otros portadores crónicos desconocidos.

Manifestaciones clínicas

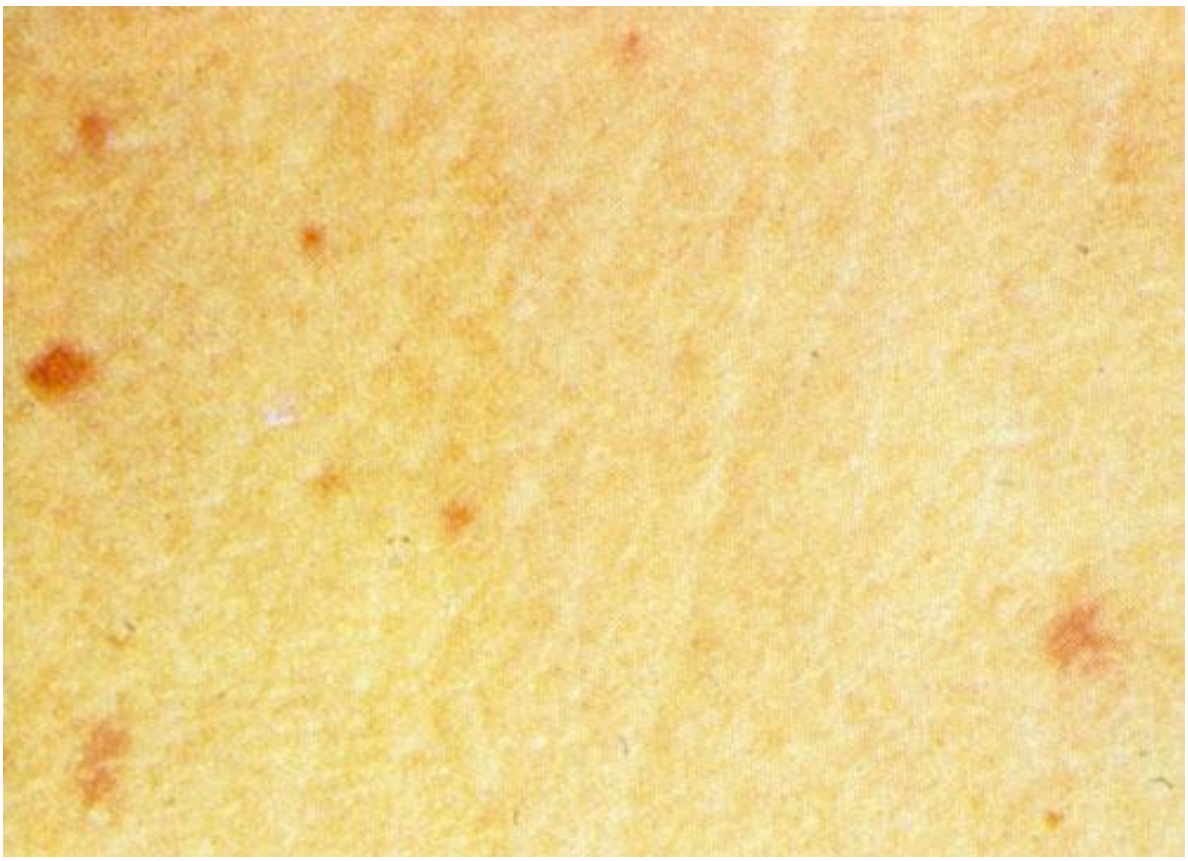
El término fiebre entérica es un apelativo inapropiado, ya que las características principales de esta enfermedad, la fiebre y el dolor abdominal, son variables. La fiebre es un signo inicial en más de 75% de los casos, mientras que el dolor abdominal sólo aparece en 20 a 40% de los pacientes. Así pues, cuando una persona acude con fiebre y antecedentes de un viaje reciente a un país en vías de desarrollo, se debe sospechar la existencia de esta enfermedad generalizada y potencialmente mortal.

El período de incubación para *S. typhi* oscila entre tres y 21 días. Esta variabilidad probablemente

depende del tamaño del inóculo inicial y del estado inmunitario y de salud del hospedador. El síntoma más sobresaliente de la infección general es la fiebre prolongada (entre 38.8 y 40.5°C). Antes de la presentación de la fiebre son frecuentes los pródromos inespecíficos como escalofríos, cefalalgia, anorexia, tos, debilidad, dolor de garganta, mareos y mialgias. Los síntomas gastrointestinales son poco constantes. Los pacientes pueden presentar diarrea o estreñimiento; la diarrea es más frecuente en los enfermos con SIDA y entre los niños menores de un año. Como ya se ha señalado, el dolor abdominal aparece únicamente en 20 a 40% de los pacientes, aunque la mayoría presenta durante la enfermedad dolor desencadenado por la palpación del abdomen. En general, los síntomas causados por *S. typhi* son más intensos que los provocados por *S. paratyphi*.

Los primeros signos físicos de la fiebre entérica consisten en exantema ("manchas rosadas"), hepatoesplenomegalia, epistaxis y bradicardia relativa. Las manchas rosadas (fig. 137-1) forman un exantema maculopapuloso, de color salmón, con blanqueamiento y que se localiza principalmente en tórax y abdomen. El exantema resulta evidente en casi 30% de los casos al final de la primera semana y desaparece pasados dos a cinco días sin dejar rastro. Los pacientes pueden tener dos o tres brotes de estas lesiones, y de la muestra obtenida con sacabocados a partir de estas máculas se puede cultivar *Salmonella*. En las personas de piel oscura puede ser difícil identificar el exantema. En ocasiones, la persistencia del estado tóxico se manifiesta por síntomas neuropsiquiátricos descritos como "*delirium* murmurante" o "coma con vigilia" (coma agripnótico), y el paciente rasca las sábanas u objetos imaginarios.

FIGURA 137-1.



"Manchas rosas", que es la erupción de la fiebre intestinal por *S. typhi* o *S. paratyphi*.

Las complicaciones tardías, que aparecen tres o cuatro semanas después de la infección, son más frecuentes en los adultos que no han recibido tratamiento y comprenden perforación intestinal, hemorragia digestiva, o ambas. Estas complicaciones pueden surgir aunque exista una mejoría clínica y probablemente se deben a una necrosis del foco inicial de infiltración de *Salmonella* en las placas de Peyer del intestino delgado. Ambos son acontecimientos potencialmente mortales y requieren actuaciones médicas y quirúrgicas inmediatas, con una cobertura antibiótica de amplio espectro para la peritonitis polimicrobiana (cap. 112) y el tratamiento de la hemorragia digestiva, incluida la resección intestinal.

Algunas complicaciones raras, cuyas incidencias disminuyen cuando se aplica un tratamiento antibiótico precoz, son: pancreatitis, abscesos hepáticos y esplénicos, endocarditis, pericarditis, orquitis, hepatitis, meningitis, nefritis, miocarditis, neumonía, artritis, osteomielitis y parotiditis. A pesar del tratamiento puntual, la tasa de recidiva en los hospedadores inmunocompetentes se aproxima a 10 por ciento.

Entre 1 y 5% de los pacientes con fiebre entérica se convierten en portadores crónicos asintomáticos que eliminan *S. typhi* en la orina o las heces durante más de un año. La incidencia del estado de portador crónico es mayor entre las mujeres y entre las personas con trastornos biliares (p. ej., cálculos biliares, carcinoma de vesícula) y procesos malignos gastrointestinales. Es probable que las anomalías anatómicas vinculadas a estos procesos permitan una colonización prolongada.

Diagnóstico

El cuadro inicial de la fiebre tifoidea suele aportar pocos datos orientadores, lo que obliga al clínico a tener en cuenta su presencia al atender a cualquier viajero febril que vuelva de un país en desarrollo, en particular el subcontinente indio, las Filipinas o países de América Latina. Otras entidades que deben considerarse en el diagnóstico de dicha población de pacientes son paludismo, hepatitis, enteritis bacteriana, dengue, rickettsiosis, leptospirosis, absceso hepático amibiano e infección aguda por VIH (cap. 108). Aparte del cultivo positivo, no existe una prueba de laboratorio específica para el diagnóstico de la fiebre entérica. Entre 15 y 25% de los casos muestra leucopenia y neutropenia. En la mayoría de los pacientes, el recuento de leucocitos es normal a pesar de la fiebre alta. Sin embargo, la leucocitosis puede aparecer en la fiebre tifoidea (en particular en los niños) durante los 10 primeros días de la enfermedad, o más tarde si la evolución se complica con una perforación intestinal o una infección secundaria. Otros resultados de laboratorio inespecíficos son valores moderadamente altos de las pruebas de función hepática (aminotransferasas, fosfatasa alcalina y deshidrogenasa de lactato). También se pueden registrar anomalías del segmento ST y de la onda T en el electrocardiograma.

El método de diagnóstico recidiva es el cultivo positivo para *S. typhi* o *S. paratyphi*. El rendimiento de los hemocultivos es bastante variable: puede alcanzar 90% durante la primera semana de la infección y disminuir hasta 50% en la tercera semana. Una tasa de recuperación baja puede

deberse a la presencia de una cantidad escasa de *Salmonella* (<15 microorganismos/ml) en los pacientes infectados, un tratamiento antibiótico reciente, o ambos. La centrifugación para aislar y cultivar la capa leucocitaria, que contiene abundantes células mononucleares sanguíneas vinculadas a las bacterias, disminuye el tiempo necesario para el aislamiento pero no afecta a la sensibilidad del cultivo.

El diagnóstico también se puede basar en los cultivos positivos de heces, orina, manchas rosadas, médula ósea y secreciones gástricas o intestinales. A diferencia de los hemocultivos, los cultivos de la médula ósea siguen siendo muy sensibles (90%) incluso cuando se ha llevado a cabo un tratamiento antibiótico durante cinco días o menos. El cultivo de las secreciones intestinales (obtenidas mediante la prueba incruenta de la cuerda duodenal) puede ser positivo aun cuando el de la médula ósea haya sido negativo. Si se realizan cultivos de sangre, médula ósea y secreciones intestinales, la tasa de recuperación será superior a 90%. Los coprocultivos, aunque son negativos en 60 o 70% de los casos durante la primera semana, pueden hacerse positivos durante la tercera semana de infección en los pacientes sin tratamiento. Aunque la mayoría de los pacientes (90%) deja de eliminar bacterias por las heces en la octava semana, un pequeño porcentaje se convierte en portador crónico y continúa presentando coprocultivos positivos durante por lo menos un año.

Existen diversas pruebas serológicas, como la prueba de Widal clásica para las "aglutininas febriles"; sin embargo, estas pruebas carecen de utilidad clínica debido a la alta proporción de resultados positivos y negativos falsos. Hoy en día se están desarrollando la reacción en cadena de la polimerasa y las sondas de ácido desoxirribonucleico.

Tratamiento

Antes de la era de los antibióticos, la tasa de mortalidad por la fiebre tifoidea alcanzaba 15%. La introducción en 1948 del tratamiento con cloranfenicol modificó notablemente la evolución de la enfermedad, reduciendo la mortalidad a menos de 1% y la duración de la fiebre desde 14 a 28 días hasta tres a cinco días. El cloranfenicol continuó siendo el tratamiento básico para la fiebre entérica hasta que en el decenio de 1970 apareció la resistencia por plásmidos. Esta resistencia aumentó la mortalidad lo que, sumado a la rara toxicidad que el cloranfenicol inducía en la médula ósea, convirtió a la ampicilina (1 g cada 6 h por vía oral) y al trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX; un comprimido con el doble de potencia dos veces al día) como los pilares del tratamiento.

En 1989 surgieron *S. typhi* resistentes a múltiples fármacos (MDR). Estas bacterias son resistentes a cloranfenicol, ampicilina, trimetoprim, estreptomicina, sulfamidas y tetraciclinas. Al igual que la resistencia al cloranfenicol, las resistencias a ampicilina y trimetoprim están codificadas por plásmidos. En 1994, 12% de las cepas de *S. typhi* en Estados Unidos eran MDR. Por esta razón se recomienda hoy en día realizar el tratamiento antibiótico empírico con quinolonas o con cefalosporinas de tercera generación (cuadro 137-1). Las cefalosporinas de primera y segunda generación, al igual que los aminoglucósidos, son eficaces contra *Salmonella in vitro* pero no para tratar las infecciones clínicas.

Cuadro 137-1. Opciones de antibioticoterapia contra la fiebre tifoidea

Antibiótico	Dosis
Primera línea	
Ciprofloxacina	500 mg PO bid durante 10 días
Ceftriaxona	1 a 2 g IV o IM durante 10 a 14 días
Otros fármacos (NARST[a])	
Azitromicina	1 g PO diariamente durante cinco días
Ciprofloxacina	10 mg/kg PO bid durante 10 días

[a] NARST, *S. typhi* resistente a ácido nalidíxico. ***Abreviaturas:*** bid, dos veces al día; PO, por vía oral.

Las quinolonas son los únicos antibióticos orales disponibles para el tratamiento de las infecciones por *S. typhi* MDR. El fármaco con el que se tiene más experiencia es la ciprofloxacina (500 mg por vía oral, dos veces al día durante 10 días). También han tenido éxito ciclos más cortos de ofloxacina (10 a 15 mg/kg fraccionados en dos tomas al día durante dos o tres días). Datos escasos sugieren que la administración de fluoroquinolonas se relaciona con un número menor de casos de ineficacia terapéutica, y de una resolución más rápida de los síntomas, que el tratamiento con betalactámicos. Sin embargo, está apareciendo la resistencia a las quinolonas. En 1993 se relacionó un brote de infecciones por *S. typhi* resistente al ácido nalidíxico (*nalidixic acid-resistantS. typhi*, NARST) producido en Vietnam con mutaciones cromosómicas en el gen que codificaba la girasa del DNA (el objetivo de las quinolonas). También se han aislado cepas NARST en la India. Así pues, en todas las cepas de *S. typhi* es necesario realizar una detección sistemática de la resistencia al ácido nalidíxico y comprobar la sensibilidad a una quinolona apropiada clínicamente. Los pacientes infectados por cepas NARST necesitan recibir dosis más altas de ciprofloxacina (10 mg/kg dos veces al día durante 10 días), o ciclos más largos de ofloxacina (10 a 15 mg/kg fraccionados en dos tomas al día durante siete a 10 días), u otros antibióticos a los que sean sensibles las cepas.

La administración intravenosa o intramuscular de 1 a 2 g de ceftriaxona durante 10 a 14 días equivale a la aplicación intravenosa o la ingestión de cloranfenicol en el tratamiento de cepas susceptibles. La azitromicina es otro agente que en un estudio abierto para tratar cepas NARST demostró su eficacia (1 g por vía oral una vez al día durante cinco días, o 1 g por la misma vía el primer día, seguido de 500 mg por vía oral durante seis días).

En los casos de fiebre tifoidea grave (fiebre, alteración del estado de conciencia con *delirium*, obnubilación, estupor o coma, o choque séptico más un cultivo positivo para *S. typhi* o *S. paratyphi* A) se debe considerar el tratamiento con dexametasona. En un estudio simple realizado en Yakarta a principios de 1980 en pacientes tratados con cloranfenicol, la administración de dexametasona (una dosis única de 3 mg/kg seguida de ocho dosis de 1 mg/kg administradas cada 6 h) redujo la mortalidad desde 56 hasta 10 por ciento.

Los pacientes que desarrollan un estado de portador crónico de *Salmonella* (entre 1 y 4% de los casos) pueden seguir un tratamiento de seis semanas con el antibiótico apropiado. La administración oral de amoxicilina, TMP-SMX, ciprofloxacina o norfloxacina ha demostrado erradicar el estado de portador crónico de microorganismos sensibles con una eficacia próxima a 80%. No obstante, cuando existe una anomalía anatómica (p. ej., litiasis renal o biliar) es frecuente que el tratamiento antibiótico aislado no consiga erradicar la infección; también es necesario corregir quirúrgicamente dicha anomalía.

Prevención y control

En teoría, se puede llegar a eliminar las salmonelas que provocan la fiebre entérica porque las bacterias sólo sobreviven en los hospedadores humanos y se propagan con los alimentos y el agua contaminados. Sin embargo, dada la gran frecuencia de la enfermedad en los países en vías de desarrollo que carecen de buenas instalaciones para la eliminación de las aguas residuales y para el tratamiento del agua, este objetivo no es realista hoy en día. Se debe aconsejar a las personas que viajan a países en desarrollo que vigilen con todo cuidado los alimentos y el agua que ingieren y que consideren la vacunación.

Existen tres tipos de vacunas disponibles: 1) vacuna con microorganismos completos termodestruidos y con extracción en fenol (dos dosis parenterales); 2) Ty21a, una vacuna de *S. typhi* atenuada (cuatro dosis por vía oral), y 3) ViCPS, que consta de un polisacárido Vi purificado de la cápsula bacteriana (una dosis parenteral). Además, los militares estadounidenses disponen de una vacuna de microorganismos completos destruidos por acetona. Las edades mínimas para recibir las vacunas de microorganismos completos, la Ty21a, ViCPS y Vi-rEPA (véase más adelante en el presente capítulo) son seis años, dos años y seis meses, respectivamente. Un metaanálisis a gran escala sobre los ensayos con vacunas en que se compararon la vacuna de células enteras Ty21a y la ViCPS en poblaciones de zonas endémicas indica que las tres vacunas muestran una eficacia similar durante el primer año, pero la eficacia acumulada a los tres años es de 73, 51 y 55%, respectivamente. Además, la vacuna de microorganismos completos termodestruidos mantiene su eficacia durante cinco años, mientras que la Ty21a y la ViCPS probablemente la mantienen durante cuatro y dos años, respectivamente. Sin embargo, la vacuna de microorganismos completos tiene una incidencia de efectos adversos superior a las otras dos: 16% de los receptores de esta vacuna presenta fiebre y 10% pierde un día de trabajo o de escuela, mientras que sólo 1 o 2% de las personas que reciben cualquiera de las otras dos vacunas tiene fiebre. Se ha obtenido una cuarta vacuna, Vi-rEPA, que está hecha del polisacárido Vi combinado con una proteína obtenida por biotecnología, que es atóxica e idéntica a la exotoxina A de *Pseudomonas aeruginosa*; se aplican dos dosis parenterales. El acoplamiento del polisacárido Vi con la exotoxina A origina reacciones impresionantes de los linfocitos T. En una investigación que reunió a niños de dos a cinco años, la vacuna mostró una eficacia de 90% y fue perfectamente tolerada sin generar reacciones adversas graves. Están en marcha estudios de dicho preparado biológico en adultos y lactantes.

Los datos relativos a las vacunas tifoideas en los viajeros son limitados, pero parecen indicar que su

eficacia puede ser bastante menor que en las poblaciones de las zonas endémicas. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomiendan hoy en día la vacunación a aquellas personas que se desplacen a países en vías de desarrollo y que vayan a exponerse de forma prolongada a agua o alimentos contaminados o a mantener un contacto íntimo con las poblaciones indígenas de zonas rurales. Las únicas personas en las que está recomendada la vacunación doméstica son los contactos íntimos o familiares de un portador crónico y el personal de laboratorio que trabaja frecuentemente con *S. typhi*. Como la incidencia de los efectos adversos es baja y la eficacia a corto plazo es parecida, la tendencia actual es vacunar a los viajeros con Ty21a o con polisacárido Vi.

La fiebre entérica es una enfermedad de notificación forzosa en Estados Unidos. Las autoridades de salud de este país marcan sus propias directrices para permitir que reanuden sus labores los trabajadores que manejan alimentos o los profesionales de salud. Este sistema de notificación posibilita que los departamentos de salud pública puedan seguir la pista del posible foco para identificar y tratar a los portadores crónicos con el fin de evitar nuevos brotes. Por otra parte, entre 1 y 4% de los pacientes con infección por *S. typhi* se convierte en portador crónico, por lo que es importante vigilar la aparición de este estado (en particular los trabajadores de guarderías o de la industria de alimentos) y tratarlo si está indicado.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16125594]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Salmonelosis no tifóidicas

Epidemiología

La incidencia de la salmonelosis no tifóidica se ha duplicado en Estados Unidos durante los dos últimos decenios. Hoy en día, los CDC calculan que se producen anualmente dos millones de casos, de los que entre 500 y 2 000 son mortales. Hay más de 200 serovariantes de *Salmonella* patógenas para los seres humanos, pero la mayor parte de los casos declarados en Estados Unidos se debe a *S. typhimurium* o a *S. enteritidis*. La incidencia de salmonelosis es máxima durante la estación lluviosa en los climas tropicales y durante los meses cálidos en los climas templados, coincidiendo con el pico de brotes transmitidos por los alimentos. La morbilidad y la mortalidad vinculadas a la salmonelosis son mayores entre los ancianos, los lactantes y las personas inmunodeprimidas, incluidos los pacientes con hemoglobinopatías y los infectados por el VIH u otros patógenos que bloquean el sistema reticuloendotelial (p. ej., bartonelosis, paludismo, esquistosomiasis o histoplasmosis).

A diferencia de *S. typhi* y *S. paratyphi*, cuyo único reservorio es el ser humano, la salmonelosis no tifóidica se adquiere a partir de múltiples reservorios animales. El medio de transmisión principal son los productos alimenticios contaminados con desechos o productos animales, ante todo huevos y aves de corral, pero también carne poco cocinada, productos lácteos no pasteurizados, mariscos y frutas frescas.

Salmonella enteritidis vinculada al huevo de gallina se está convirtiendo en la principal causa de enfermedad transmitida por los alimentos. Esta salmonela infecta los ovarios y el tejido del oviducto superior de la gallina, contaminando el contenido de los huevos antes de que se deposite la cáscara. Se piensa que uno de cada 20 000 huevos está infectado por *S. enteritidis*. Entre 1974 y 1994, el aislamiento de *S. enteritidis* en los huevos en Estados Unidos se multiplicó por cinco (desde 5 hasta 25%); en 1998, el Departamento de Agricultura de Estados Unidos calculó que 80% de los casos de salmonelosis se debía a huevos infectados. La erradicación de *S. enteritidis* en las gallinas es difícil porque las gallinas ponedoras pueden adquirir la infección tanto verticalmente en la reproducción como horizontalmente mediante el contacto con los roedores y el estiércol. Se puede evitar la transmisión a través de los huevos contaminados cocinando los huevos de modo que la yema se solidifique o mediante la pasteurización de los productos de huevo.

Otro factor relacionado con el aumento de la incidencia de salmonelosis no tifóidica en los países

desarrollados, incluido Estados Unidos, es la centralización del procesamiento de los alimentos y la distribución generalizada. Por ejemplo, un brote de casi 250 000 casos ocurrido en 1994 fue atribuido al consumo de un helado pasteurizado mezclado de antemano que se contaminó en el interior de los camiones cisterna que lo transportaban y que anteriormente habían contenido huevos no pasteurizados. Se han investigado brotes similares hasta llegar a alimentos elaborados como leche pasteurizada, leche para lactantes, productos lácteos en polvo, patatas fritas con pimentón y aperitivos de sabores listos para comer. También se han atribuido otros brotes grandes al consumo de frutas frescas, como los brotes de alfalfa, repollo, melón, zumo de naranja recién exprimida, y tomates troceados, contaminadas por estiércol o agua en un mismo sitio y luego extensamente distribuidos.

Una fuente menos frecuente de *Salmonella* no tifóidica es la exposición a mascotas, en particular los reptiles. La tasa de reptiles que transportan el microorganismo en las heces puede superar 90%. En el decenio de 1970, se atribuyó 14% de salmonelosis a tortugas pequeñas; más tarde, la Food and Drug Administration prohibió la distribución de estas mascotas con el consiguiente descenso en la tasa de salmonelosis vinculada a los reptiles. Desde 1986, sin embargo, ha aumentado la adopción doméstica de reptiles no prohibidos, como las iguanas, lo que ha acarreado un nuevo aumento de las infecciones por *Salmonella*. Otras mascotas como puerco espines africanos, serpientes, aves, roedores, pollos de gallina o de pato, perros y gatos también pueden actuar como posibles vectores.

La resistencia a los antibióticos es un fenómeno creciente entre las serovariantes de *Salmonella* no tifóidica. En Gran Bretaña ha adquirido gran importancia *S. typhimurium* con el fago definitivo 104 (DT104), un serotipo resistente a ampicilina, cloranfenicol, estreptomicina, sulfamidas y tetraciclinas. Este serotipo causa una morbilidad y una mortalidad mayores que el resto de serotipos. Su adquisición guarda relación con la exposición a animales de granja enfermos y a diversos productos cárnicos. La prevalencia de *S. typhimurium* DT104 en Estados Unidos aumentó desde 0.6% en 1979 a 1980 hasta 34% en 1996. Otro problema importante es el aislamiento en Gran Bretaña, en 1996, de cepas de *S. typhimurium* DT104 resistentes a ciprofloxacina (14%) o a trimetoprim (24%).

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16267734]

Otro aspecto preocupante es el aumento reciente de la cantidad de cepas de *Salmonella* no tifóidica resistentes a ceftriaxona o fluoroquinolonas en Estados Unidos. En ese país, los CDC notificaron que la prevalencia de cepas resistentes a ceftriaxona aumentó de 0 a 0.5% de 1995 a 1998 y al parecer cada una de dichas cepas constituyó un microorganismo independiente. La mayor parte de las cepas resistentes se han aislado de niños, en quienes pocas veces se usan las fluoroquinolonas. El origen posible de las cepas resistentes parece ser el ganado vacuno y los pollos tratados con ceftiofur, dado que 2% de las cepas de *S. typhimurium* aisladas de esas especies animales en Estados Unidos también son resistentes a la ceftriaxona. En ese país se han notificado además (por lo menos) dos brotes de enfermedad por *S. typhimurium* resistente a fluoroquinolonas. En cada

caso es probable que el primer paciente (caso índice) proviniera de las Filipinas. En Taiwán se ha corroborado el ataque de *S. choleraesuis* resistente a fluoroquinolonas. Un brote se vinculó con la exposición a cerdos tratados con este medicamento; el punto de origen de estas cepas resistentes parece ser el ganado tratado con antibióticos.

Manifestaciones clínicas

Gastroenteritis

La infección por *Salmonella* no tifóidica suele ocasionar una gastroenteritis indistinguible de la provocada por otros patógenos bacterianos y víricos. Entre 6 y 48 h después de la ingestión de agua o alimentos contaminados aparecen náusea, vómito y diarrea. Los pacientes suelen experimentar calambres abdominales y fiebre (38 a 39°C). La diarrea se suele caracterizar por heces blandas no sanguinolentas y de volumen moderado. Sin embargo, la presencia de heces acuosas de gran volumen, de heces sanguinolentas o de síntomas de disentería no descarta el diagnóstico. En raras ocasiones, *Salmonella* causa una seudoapendicitis o simula una enfermedad inflamatoria intestinal.

La gastroenteritis secundaria a *Salmonella* no tifóidica suele curar espontáneamente. La diarrea se resuelve en tres a siete días y la fiebre desaparece al cabo de 72 h. Los coprocultivos siguen siendo positivos cuatro o cinco semanas después de la infección, y en los raros casos de portador crónico (<1%) permanecen positivos durante más de un año. Por lo común no está recomendado instaurar un tratamiento antibiótico; algunos estudios han detectado que dicho tratamiento puede prolongar el estado de portador de *Salmonella*. Los recién nacidos, los ancianos y los pacientes inmunodeprimidos (p. ej., los infectados por el VIH) que sufren una gastroenteritis por *Salmonella* no tifóidica son especialmente vulnerables a la deshidratación y la diseminación y pueden necesitar un tratamiento antibiótico en régimen de ingreso hospitalario.

Bacteriemia e infecciones endovasculares

Hasta 5% de los pacientes con gastroenteritis por *Salmonella* no tifóidica presenta hemocultivos positivos, y entre 5 y 10% de éstos contrae infecciones circunscritas. La bacteriemia es particularmente frecuente entre los lactantes, los ancianos y los pacientes con infecciones subyacentes graves o inmunodepresión (p. ej., receptores de trasplante, pacientes infectados por VIH). Las salmonelas tienen propensión a infectar las zonas vasculares; se debe sospechar una infección endovascular si más de 50% de tres o más hemocultivos son positivos. Las valvulopatías previas constituyen un importante factor de riesgo para el desarrollo de endocarditis, mientras que las placas de aterosclerosis, los injertos protésicos y los aneurismas aórticos se asocian con arteritis. Hay que sospechar una arteritis en los ancianos con antecedentes de fiebre prolongada que presentan dolor de espalda, torácico o abdominal precedido de una gastroenteritis. La endocarditis y la arteritis son raras (<1% de los casos) pero pueden originar complicaciones potencialmente graves. Las posibles complicaciones de la endocarditis son la perforación valvular o los abscesos en el anillo o el tabique, mientras que la arteritis puede favorecer el desarrollo de

aneurismas micóticos, aneurismas rotos u osteomielitis vertebral.

Salmonella choleraesuis y *S. dublin*, a diferencia del resto de serotipos no tifóidicos de *Salmonella*, suelen causar bacteriemia sostenida y fiebre, a menudo en ausencia de un antecedente de gastroenteritis. Asimismo, estos serotipos parecen ser particularmente invasores y a menudo provocan infecciones metastásicas.

Infecciones circunscritas

Infecciones intraabdominales

Las infecciones intraabdominales producidas por *Salmonella* no tifóidica son raras y suelen manifestarse en forma de abscesos hepáticos o esplénicos o como una colecistitis. Se han señalado casos de afección del páncreas y de las glándulas suprarrenales, e incluso de infección de un feocromocitoma. Los factores de riesgo son las anomalías anatómicas del sistema hepatobiliar como los cálculos, las neoplasias abdominales y la drepanocitemia (en particular con abscesos esplénicos). Para erradicar la infección suele ser necesaria la corrección quirúrgica de la anomalía anatómica y el drenaje de los abscesos.

Infecciones del sistema nervioso central

Las infecciones por *Salmonella* del sistema nervioso central suelen consistir en meningitis, aunque también se han observado abscesos cerebrales. La meningitis aparece generalmente en recién nacidos (menos de cuatro meses) y provoca secuelas graves, como convulsiones residuales, hidrocefalia, ventriculitis, formación de abscesos, empiema subdural y discapacidad permanente (p. ej., retraso mental y parálisis).

Infecciones pulmonares

Las infecciones pulmonares por *Salmonella* no tifóidica suelen presentarse como neumonía lobular, a veces complicada por abscesos pulmonares, empiema, derrames pleurales y fístulas broncopleurales. La mayor parte de los casos se produce en pacientes con anomalías previas del pulmón o la pleura, incluidas las neoplasias. Otros factores de riesgo son la drepanocitemia y el empleo de glucocorticoides. Es importante establecer si la infección pulmonar se debe hecho a *Salmonella* o si es una infección secundaria.

Infecciones urinarias y genitales

Las infecciones de las vías urinarias por salmonelas no tifóidicas pueden corresponder a cistitis o pielonefritis, y es frecuente que se produzcan en relación con neoplasias, urolitiasis, anomalías estructurales o inmunodepresión (infección por VIH, trasplante renal). Las infecciones genitales causadas por estas bacterias son raras y consisten en abscesos ováricos o testiculares, prostatitis o epididimitis. Al igual que otras infecciones focales, tanto las infecciones urinarias como las genitales se pueden complicar con la formación de abscesos.

Infecciones óseas, articulares y de tejidos blandos

La osteomielitis por *Salmonella* afecta ante todo al fémur, la tibia, el húmero o las vértebras lumbares, y suele aparecer vinculada a la enfermedad drepanocítica, las hemoglobinopatías o los trastornos óseos previos (p. ej., fracturas). Se recomienda administrar un tratamiento antibiótico prolongado para disminuir la incidencia de recidiva y de osteomielitis crónica. La artritis séptica se produce en la misma población de pacientes que la osteomielitis y suele afectar a las articulaciones de la rodilla, la cadera o el hombro. La gastroenteritis por *Salmonella* puede desencadenar una artritis reactiva (síndrome de Reiter) que se observa ante todo en las personas con el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27. *Salmonella* provoca a veces infecciones raras de los tejidos blandos, por lo común en zonas que han sufrido un traumatismo local en pacientes inmunodeprimidos.

Diagnóstico

La gastroenteritis por *Salmonella* no tifóidica se diagnostica por el cultivo de salmonela en las heces. Todas las salmonelas aisladas en los laboratorios clínicos deben ser enviadas a los departamentos de salud pública locales. En los casos en que se sospeche la existencia de bacteriemia (es decir, aquéllos con fiebre prolongada o recurrente) está indicado realizar hemocultivos. Una vez demostrada la bacteriemia conviene definir si es de alto grado (>50% de tres o más hemocultivos positivos); en caso afirmativo, es posible que haya una infección endovascular y por tanto hay que seguir investigando para identificar la fuente. Asimismo se deben cultivar otros líquidos corporales, como el líquido articular o el cefalorraquídeo, en función de los síntomas clínicos y si se sospecha una enfermedad metastásica.

Tratamiento

En general, el tratamiento antibiótico no está recomendado para la gastroenteritis por *Salmonella*. Los síntomas suelen ceder espontáneamente y no se ha demostrado que un ciclo corto de antibióticos los modifique. Además, en los ensayos de casos y testigos, doble ciego y controlados con placebo, el tratamiento antibiótico se ha aunado a tasas altas de recidiva y a estados prolongados de portador. La deshidratación secundaria a la diarrea se debe tratar con reposición hidroelectrolítica.

Sin embargo, se debe considerar el tratamiento antibiótico preventivo en los pacientes expuestos a un riesgo alto de infección metastásica. Estos pacientes son los recién nacidos (probablemente hasta los tres meses de edad), las personas mayores de 50 años (debido al alto riesgo de presentar placas ateroscleróticas o aneurismas), los receptores de trasplantes y los pacientes con enfermedades linfoproliferativas, infección por VIH, prótesis articulares, injertos vasculares, trastornos articulares importantes o enfermedad drepanocítica subyacente. El grupo en cuestión debe recibir antibióticos por vía oral o intravenosa en ciclos de dos o tres días, o hasta que surja defervescencia en pacientes inmunológicamente normales. Son escasos los datos sobre el tratamiento de individuos muy inmunodeficientes; sin embargo, necesitan ciclos más largos, quizá de siete a 14 días de terapéutica, según la situación clínica. Los raros casos de portador crónico de *Salmonella* no tifóidica se deben tratar con un régimen antibiótico prolongado, como el descrito

anteriormente para los portadores crónicos de *S. typhi*.

Las infecciones focales y la bacteriemia potencialmente fatal por *Salmonella* no tifóidica se deben tratar con antibióticos (con dosis iguales que en la fiebre entérica). Dada la creciente prevalencia de resistencia a los antibióticos, el tratamiento empírico debe incluir una cefalosporina de tercera generación, una quinolona, o ambas. Si la bacteriemia es de bajo grado (<50% de hemocultivos positivos), el tratamiento debe durar entre siete y 14 días. Los enfermos de SIDA y bacteriemia por *Salmonella* deben recibir un régimen con antibióticos por vía intravenosa durante una o dos semanas seguido de la administración de una quinolona por vía oral durante cuatro semanas. Las recidivas ulteriores obligan a instaurar un tratamiento supresor prolongado con una quinolona o TMP-SMX según el antibioticograma.

Cuando el paciente padece una infección endovascular o una endocarditis, está indicado administrar antibióticos betalactámicos por vía intravenosa durante seis semanas. El tratamiento con cloranfenicol se ha relacionado con tasas de fracaso altas y no está recomendado. En algunos casos clínicos se han tratado con éxito las infecciones endovasculares por *Salmonella* con quinolonas, lo cual puede confirmar que es una opción en los casos provocados por cepas sensibles. Sin embargo, preocupa el riesgo de desarrollar resistencia a las quinolonas durante el tratamiento prolongado. Suele ser necesario realizar una resección quirúrgica de los aneurismas u otras localizaciones endovasculares infectadas. Si esto no fuera posible, podría estar indicado el tratamiento antibiótico supresor de por vida. En los casos de infección extraintestinal y extravascular se recomienda un ciclo antibiótico de dos a cuatro semanas (según la localización). Además de un tratamiento antibiótico prolongado, en los casos de osteomielitis crónica, abscesos y anomalías del sistema biliar y urinario puede requerirse una intervención quirúrgica para erradicar la infección.

Prevención y control

La incidencia de la salmonelosis no tifóidica sigue un ascenso paralelo a la aparición de cepas resistentes a los antibióticos. La progresiva centralización de la producción alimentaria desempeña un papel fundamental en el aumento de la incidencia, ya que un descuido puede ocasionar que alimentos contaminados se distribuyan de forma amplia y rápida. Así pues, es importante vigilar cada uno de los pasos de la cadena de producción alimentaria, desde la manipulación de las materias primas hasta la preparación de los alimentos terminados. Debido a la creciente prevalencia de *S. enteritidis* en las gallinas ponedoras, se recomienda sustituir los huevos a granel por huevos pasteurizados en las residencias de ancianos, los hospitales y los establecimientos de restauración. Todos los casos de salmonelosis no tifóidica deben ser declarados a los departamentos de salud pública, ya que el rastreo y la vigilancia de estos casos consigue identificar las fuentes de los brotes locales y ayuda a las autoridades a anticiparse a los brotes internacionales a gran escala. Por último, para reducir al mínimo la aparición de nuevas cepas resistentes a los antibióticos es necesario utilizar con prudencia estos medicamentos, tanto en el ser humano como en los animales.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Cohen JI et al: Extra-intestinal manifestations of *Salmonella* infections. Medicine 66:349, 1987 [PMID: 3306260]

Glynn MK et al: Emergence of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype *typhimurium*DT104 infections in the United States. N Engl J Med 338:1333, 1998 [PMID: 9571252]

Hoffman SL et al: Reduction in mortality in chloramphenicol-treated severe typhoid fever by high-dose dexamethasone. N Engl J Med 310:82, 1984 [PMID: 6361558]

Hoffman TA et al: Waterborne typhoid fever in Dade County, Florida: Clinical and therapeutic evaluation of 105 bacteremic patients. Am J Med 59:481, 1975 [PMID: 1166856]

Lin FY et al: The efficacy of a *Salmonella typhi* Vi conjugate vaccine in two-to-five-year-old children. N Engl J Med 344:1263, 2001 [PMID: 11320385]

Mermin JH et al: Typhoid fever in the United States, 1985–1994: Changing risks of international travel and increasing antimicrobial resistance. Arch Intern Med 158:633, 1998 [PMID: 9521228]

Ohl ME, Miller, SI: *Salmonella*: A model for bacterial pathogenesis. Annu Rev Med 52:259, 2001 [PMID: 11160778]

Stuart BM, Pullen RL: Typhoid: Clinical analysis of three hundred and sixty cases. Arch Intern Med 78:629, 1946

Tauxe RV: Emerging foodborne diseases: An evolving public health challenge. Emerg Infect Dis 3:425, 1997 [PMID: 9366593]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Definición

La *shigelosis* es una colitis inflamatoria infecciosa aguda ocasionada por uno de los microorganismos integrantes del género *Shigella.* Aunque con frecuencia se alude a esta enfermedad como "disentería bacilar", muchos enfermos sólo tienen una ligera diarrea acuosa y nunca presentan síntomas disentéricos. Las formas menos intensas de la enfermedad predominan en los países industrializados, como Estados Unidos, mientras que la disentería más grave y a menudo mortal afecta a enfermos de países en vías de desarrollo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Etiología

Shigella son bacilos delgados, inmóviles gramnegativos, pertenecientes a la familia Enterobacteriaceae y a la tribu Escherichieae. Su relación con *Escherichia coli* es tan íntima que los dos géneros no pueden distinguirse mediante técnicas de hibridación del DNA. De hecho, puede considerarse a *Shigella* como una *E. coli* patógena diferenciada. Las cuatro especies de *Shigella* (*S. dysenteriae, S. flexneri, S. boydii* y *S. sonnei*) se distinguen por los antígenos somáticos O de superficie y por los patrones de fermentación de los carbohidratos. En forma global, se conocen 43 serotipos O de *Shigella*; la especie única que existe como serotipo aislado es *S. sonnei*. La inmunidad adquirida es específica de cada serotipo, de modo que una persona puede infectarse muchas veces con serotipos diferentes. En general, las shigelas son negativas respecto a lactosa, es decir, no la fermentan; la excepción sería *S. sonnei*, que fermenta en forma tardía y débil dicho carbohidrato. Todas las shigelas producen ácido pero no gas a partir de la glucosa; el resultado es la típica reacción ácida en el cultivo a profundidad, y alcalina en un medio inclinado, en el agar-hierro con triple azúcar, sin producción de H_2S. El género del microorganismo se identifica por su capacidad de invadir las células del epitelio intestinal y originar infección y enfermedad en seres humanos, incluso con un número pequeñísimo de bacterias ingeridas que van de cientos a pocos millares.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Epidemiología

Se ha calculado que en el mundo ocurren cada año por lo menos 200 millones de casos clínicos de shigelosis, que causa la muerte de 650 000 personas, predominantemente en países en desarrollo, y en particular en niños menores de cinco años. Las shigelas tienen una distribución amplísima, pero salvo los primates superiores, no se conocen hospedadores animales. Las deficiencias sanitarias del entorno y el apiñamiento facilitan la transmisión de una persona a otra. Por ejemplo, surgió un gran brote en los campos provisionales para refugiados que huían de la guerra civil de Rwanda en 1994 y se detectaron cifras de mortalidad alta (miles de casos).

Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) mantienen en Estados Unidos un sistema nacional de vigilancia de *Shigella*, basado en datos reunidos por laboratorios estatales sanitarios. En 2001 se notificó a los CDC la identificación de 10 598 cepas (en particular *S. sonnei*), que representaron una disminución de 45% respecto de lo observado en 1991; la cifra equivalió a un índice de aislamiento de 3.8 por 100 000 personas para 2001, lo que representa una disminución respecto de la cifra de 6 por 100 000 de 10 años antes. Como ocurrió en el pasado, las personas jóvenes fueron las más susceptibles y 25% de los microorganismos aislados se identificaron en niños menores de cinco años, y otro 25% de personas de cinco a 19 años. Sin embargo, el sistema de notificación en Estados Unidos "subestima" gravemente el número de infecciones en ese país, porque algunos individuos no están lo bastante enfermos como para solicitar atención y porque no se efectúan cultivos en algunos casos en que la persona acude a profesionales sanitarios. Por tanto, la cifra estimada de infecciones por *Shigella* en Estados Unidos, según los CDC, está en torno a los 500 000 casos por año. Los índices son semejantes en varones y mujeres, excepto en las que tienen 20 a 39 años; en ese grupo el índice es casi del doble del observado en varones, quizá por un mayor contacto con niños de menor edad, en particular los atendidos en guarderías. Los casos se detectan con mayor frecuencia en regiones con una proporción relativamente grande de residentes de grupos minoritarios y de bajos ingresos, como son ciudadanos de origen africano, hispánico o indígena; las tasas son particularmente altas en comunidades urbanas pobres, en guarderías y entre niños retardados atendidos en guarderías especiales. La incidencia en las comunidades aledañas a la frontera con México es 228% mayor que en el resto del país; aun así, esta cifra es centenares de veces menor que las registradas en niños de corta edad en muchos países en desarrollo.

Desde que se descubrió el género *Shigella*, en 1896, se han producido cambios importantes aún no

explicados en la prevalencia global de las cuatro especies. Hasta la Primera Guerra Mundial el microorganismo predominante fue *S. dysenteriae* de tipo 1, que fue la causa frecuente de epidemias devastadoras, con índices de mortalidad alta, hasta que pasó a ocupar ese lugar *S. flexneri*. Desde la Segunda Guerra Mundial, poco a poco *S. flexneri* fue sustituido por *S. sonnei* en países industrializados. Desde 1969, *S. dysenteriae* de tipo 1 ha reaparecido como agente causal de epidemias en América Latina, en el subcontinente indio y en otras partes de Asia, así como en África subsahariana, acompañado de tasas relativamente altas de mortalidad, por resistencia a múltiples fármacos y por diagnóstico y tratamiento deficientes. En cambio, *S. boydii*, que es la cuarta especie más frecuente, se ha circunscrito en gran medida al subcontinente indio. No se han dilucidado las razones de tales tendencias epidemiológicas. *Shigella* se adapta grandemente al hospedador y es un patógeno natural sólo de humanos y primates superiores. Se transmite por vía fecal-bucal, por lo común por contacto interpersonal directo, aunque pueden participar vectores intermediarios, como alimentos, agua, moscas y objetos inanimados. En Estados Unidos, algunos vegetales y ensaladas importados han originado brotes recientemente, en diversos estados y localidades. La infección por *Shigella* también puede transmitirse durante la práctica de deportes acuáticos, como actividades recreativas en piscinas mal cloradas o lagos contaminados por heces de lactantes y niños pequeños infectados. Puede propagarse rápidamente en poblaciones confinadas y en contacto muy estrecho (como en guarderías, instituciones para retardados mentales, en cruceros o en bases militares). Además, en varones homosexuales que tienen prácticas anales y orales se transmite *Shigella*; a pesar de que estas infecciones fueron causadas predominantemente por *S. flexneri*, en la actualidad 66% de los microorganismos aislados corresponden a *S. sonnei*. Se han señalado tendencias similares en Canadá, Australia y Nueva Zelanda. Los índices de infección por *Shigella* y enfermedad recurrente en personas infectadas por VIH superan con mucho los observados en poblaciones no infectadas por este último virus (cap. 173).

La shigelosis se vincula con gran número de transmisiones domésticas secundarias. Nada menos que 40% de los niños y 20% de los adultos que sufren contagios domésticos con un caso (generalmente un niño en edad preescolar) padecerán la infección por *Shigella,* la cual suele acompañarse de síntomas en los niños, pero es asintomática en los adultos, quienes parecen tener inmunidad adquirida. En cambio, las epidemias afectan a todas las edades, predominando los casos graves y mortales en las edades extremas. El estado asintomático prolongado de portador de *Shigella* es raro en seres humanos; salvo que haya malnutrición primaria, los microorganismos suelen ser eliminados pronto. Sin embargo, algunos informes veterinarios sugieren que en primates no humanos no es raro el estado de portador prolongado de *Shigella*.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patogenia y patología

Las shigelas penetran en el hospedador por la boca. Debido a que están genéticamente dotadas para sobrevivir en un pH bajo, atraviesan fácilmente la barrera ácida del estómago. Un paso esencial en la patogenia es la invasión de la mucosa del colon y la propagación intercelular de la infección. Se pensó originalmente que las shigelas invaden al hospedador a través de las células epiteliales que intervienen en la absorción. Sin embargo, la superficie luminal de las células del colon parece ser resistente a la invasión. Estudios experimentales más recientes mostraron que la penetración de *Shigella* ocurre primordialmente por las células M "muestreadoras de antígeno", de lo que resulta la penetración inicial limitada de la lámina propia, donde los microorganismos son ingeridos por macrófagos residentes. Las shigelas se multiplican dentro de los macrófagos infectados y causan su apoptosis, pero no antes de iniciar la producción de citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL) 1β. Las shigelas viables son liberadas de macrófagos muertos, e invaden la superficie basolateral del epitelio del colon, se propagan de una célula a otra por medio de un nuevo mecanismo de propulsión basado en la actina del hospedador, y estimulan la síntesis de IL-8 del epitelio. La IL-8 es una quimocina que induce la migración de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) a través de la capa celular epitelial, al interior del intestino; las uniones ocluyentes son dañadas al atravesar los PMN la mucosa, y esta lesión permite que continúe la invasión de *Shigella,* y exacerba la inflamación. Como consecuencia aparecen úlceras de la mucosa y heces disentéricas escasas, compuestas de moco, restos celulares, exudado de neutrófilos y sangre. La reacción inflamatoria del hospedador resulta esencial en la patogenia, y su bloqueo por diversas intervenciones interrumpe la cascada que media entre la invasión y la enfermedad.

Después de su unión al epitelio del colon, las shigelas inducen su propia penetración por un mecanismo de endocitosis del hospedador (es decir, un fenómeno similar al de fagocitosis), en que las bacterias son engullidas al principio dentro de endosomas cubiertos por la membrana plasmática. Más adelante, las bacterias disuelven la vacuola endosómica y quedan liberadas en el citoplasma, rico en nutrientes, un paso que resulta esencial para su réplica intracelular. Esta existencia intracelular también permite al microorganismo contar con un medio para evadir las defensas extracelulares del hospedador, desplazarse intracelularmente hasta la membrana plasmática, y propagarse de manera directa de una célula a otra a través de las protrusiones que crea en su plano de unión con las células adyacentes.

En el decenio pasado se definieron muchas de las características de la virulencia microbiana y

respuestas biológicas celulares del hospedador que participan en la patogenia, y los datos obtenidos permitieron plantear los hechos complejos que expondremos: la virulencia necesita de la función de múltiples genes y elementos reguladores codificados ambos en los cromosomas, y en un gran plásmido (180 a 210 pares de kilobases) presente en las shigelas virulentas y en *E. coli* enteroinvasora ([*enteroinvasive* E. coli, EIEC], que causa una enfermedad similar a la causada por *Shigella*). Algunos de estos productos génicos confieren acidorresistencia, otros median el proceso de invasión de las células por endocitosis, algunos más participan en el subsecuente escape desde la vacuola endosómica, y otros más fomentan el desplazamiento del microorganismo a la membrana plasmática, y con ello, la transferencia de una célula a otra. Los genes de la invasión que son propios del plásmido codifican un sistema de secreción bacteriana de tipo III, que al entrar en contacto con una célula del hospedador, le inyecta efectores de la invasión, a través de estructuras microbianas similares a agujas. Los efectores mencionados originan reordenamiento, dependiente de actina, en la membrana plasmática local, la cual engulle la bacteria unida y la lleva al interior del endosoma recubierto por la membrana plasmática.

Las shigelas no poseen flagelos y no son móviles. Para desplazarse en el interior de la célula han desarrollado, por un mecanismo peculiar, una cola proliferante de actina del hospedador polimerizada, producida por la proteína microbiana IcsA (trifosfatasa de adenosina [ATPasa]), situada en un polo de la bacteria. La polimerización de la actina y los enlaces cruzados en el extremo de la bacteria la impulsan en forma desordenada a través del citosol. Algunas shigelas llegan a la membrana plasmática, donde forman protrusiones que se comunican con la célula vecina. Cuando son segregadas y las protrusiones se desprenden por lisis de la doble membrana hospedador-célula que rodea el microorganismo, la bacteria queda dentro del citoplasma de la célula recién invadida, y el proceso se repite. La inactivación de IcsA por fosforilasas del hospedador puede constituir un mecanismo molecular de defensa de éste para modular la virulencia al frenar la propagación microbiana. Otra proteína importante del hospedador que resulta esencial para la propagación intercelular es la caderina L-CAM. Sus mutaciones alteran las protrusiones digitiformes largas inducidas por shigelas en la membrana plasmática e impiden su fusión ulterior con las células vecinas. Una vez que una sola *Shigella* ha invadido una célula epitelial del hospedador, toda la prolongación de la bacteria sale del endosoma y pasa al citoplasma en la célula receptora, se multiplica y surge la propagación intercelular sin exposición de la bacteria al medio externo a la célula, ni a las defensas inmunitarias del hospedador. Las células epiteliales invadidas terminan por morir.

Otra propiedad importante en la virulencia de *S. dysenteriae* de tipo 1 (que origina la forma clínicamente más grave de shigelosis) es su capacidad de producir la toxina de Shiga, una proteína codificada por el gen *stx* cromosómico regulado por hierro. Algunas cepas de *E. coli* son producidas por miembros afines de esta familia de toxinas que incluyen el fenotipo O157:H7. Las cepas en cuestión, llamadas *E. coli* productora de toxina de Shiga (*Shiga toxin-producing* E. coli, STEC) originan colitis hemorrágica y el síndrome hemolítico-urémico (*hemolytic-uremic syndrome*, HUS). Las

toxinas de Shiga están compuestas de dos subunidades de péptidos diferentes, cada una con regiones activas muy conservadas. La primera, situada en la subunidad A de mayor tamaño, es una *N*-glucosidasa que hidroliza la adenina, desde sitios específicos de RNA ribosómico de la subunidad ribosómica 60S de mamífero, e inhibe irreversiblemente la síntesis de proteína. La segunda región conservada es un sitio de fijación en la subunidad B que reconoce el glucolípido Gb3 receptor en células del hospedador. La especificidad hacia el receptor depende de un disacárido terminal galactosa α1→4-galactosa. *S. dysenteriae* toxígena de tipo natural origina enfermedad más grave que su mutante toxinonegativo isogénico, según un modelo experimental en monos. Las toxinas de Shiga similares afectan células del endotelio y al parecer intervienen en la patogenia de las complicaciones microangiopáticas vinculadas con shigelas toxígenas y *E. coli*: HUS y púrpura trombocitopénica trombótica (*thrombotic thrombocytopenic purpura*, TTP). Se han descrito otras dos enterotoxinas de *Shigella*, ShET-1 y 2; la primera la posee en forma casi exclusiva *S. flexneri* 2a, en tanto que la segunda muestra distribución más amplia (p. ej., en EIEC fisiológicamente semejante). Las dos enterotoxinas, codificadas con genes cromosómicos y de plásmidos, respectivamente, alteran el transporte de electrólitos en segmentos de intestino *in vitro* y originan secreción neta de líquidos en asas ileales ligadas, en conejos (*in vivo*). Las dos toxinas inducen la producción de anticuerpos en seres humanos infectados, pero no se ha dilucidado su intervención (si la tienen) en la patogenia en la fase diarreica (acuosa) de la shigelosis.

El signo patológico característico de la disentería bacilar del humano es la presencia de úlceras externas en la superficie epitelial de la mucosa del colon, con exudado formado de células descamadas de dicho órgano, polimorfonucleares y eritrocitos, y que puede semejar una seudomembrana en zonas fuertemente afectadas. En las regiones de las criptas se advierten agotamiento notable del moco y una mayor actividad mitótica, y probablemente reflejan una reacción a la pérdida de las células de la superficie del colon. La lámina propia está edematosa y hemorrágica, e infiltrada por neutrófilos y plasmacitos. También hay turgencia de las células del endotelio capilar y venular, con marginación de neutrófilos. A nivel ultraestructural se identifican bacterias en el interior de células epiteliales, dentro de endosomas y también libres en el citoplasma. El estudio histológico del colon obtenido de humanos con disentería indica una alteración de las células endoteliales de la mucosa semejante a la inducida por endotoxina (lipopolisacárido, LPS). La toxina de Shiga también afecta células del endotelio, en particular, en el momento en que la expresión del receptor de toxina es regulada al alza por exposición a LPS o citocinas proinflamatorias. En la shigelosis humana son detectables los lipopolisacáridos circulantes, que aparecen en la sangre en número especialmente grande en la infección por *S. dysenteriae* de tipo 1, incluso sin bacteriemia detectable. La variación en el componente lípido A de LPS guarda relación con su virulencia, observación que viene a subrayar la importancia de LPS en la patogenia. Un mecanismo posible sería la capacidad de los lipopolisacáridos para inducir la transcripción del gen de citocina y el vínculo intenso entre la secreción de éstas y la inflamación. Sin embargo, la invasión bacteriana de la propia mucosa del colon activa el factor de transcripción NF-κB que interviene en la regulación de la síntesis de citocinas. En la mucosa del colon de sujetos infectados

por *S. dysenteriae* o *S. flexneri* y también en sus heces, aparecen células productoras de citocina. De hecho, el número de células que producen las interleucinas-1 y 6, interferón gamma y el factor transformante de crecimiento beta, guarda relación directa con la intensidad de la inflamación. Los cuadros inflamatorios mencionados persisten más tiempo en niños que en adultos; la diferencia mencionada también refleja la menor eficacia de las respuestas inmunitarias en personas de corta edad, para eliminar los patógenos atacantes. La resolución de los síntomas probablemente entraña la eliminación de microorganismos por intervención de las defensas inmunitarias inespecíficas (como polimorfonucleares y aceleración del recambio de células intestinales), y defensas inmunitarias específicas, con regulación a la baja de la inflamación y reparación de la mucosa lesionada.

Los datos epidemiológicos indican que surge inmunidad protectora y que es específica de serotipos (es decir, se relaciona con los lipopolisacáridos). A pesar de importantes esfuerzos, no se han dilucidado las características precisas de dicha inmunidad. Se sabe que las proteínas de membrana externa habituales de superficie que intervienen en la invasión provocan la formación de anticuerpos séricos; pero éstos son de reacción cruzada para muchas especies y serotipos de *Shigella* y no parecen ejercer un efecto protector. Es probable que los determinantes específicos del serotipo sean antígenos somáticos, ya que los anticuerpos séricos contra LPS predicen la resistencia a las infecciones y hay pruebas de la existencia de respuestas de la mucosa mediadas por IgA a LPS durante la convalecencia de la shigelosis.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

En Estados Unidos, la shigelosis, causada más bien por *S. sonnei,* es una enfermedad extrahospitalaria (ambulatoria) de los niños cuyo cuadro inicial es de diarrea acuosa de origen inflamatorio, sin sangre, que contiene innumerables neutrófilos y que cede por sí sola. El espectro clínico de la shigelosis se demostró claramente en un experimento en el cual algunos voluntarios adultos ingirieron 10 000 microorganismos virulentos *S. flexneri* de tipo 2a. De ese grupo cerca de 25% nunca se enfermaron. Sin embargo, en las primeras 24 a 48 h, 25% terminaron por mostrar fiebre transitoria; otro 25%, fiebre y diarrea acuosa que cedió por sí sola y el 25% restante mostró fiebre y diarrea acuosa que evolucionó hasta la forma de diarrea sanguinolenta y disentería. En niños de corta edad, particularmente, la temperatura corporal puede aumentar en forma rápida hasta 40 a 41°C, lo que a veces concurre con convulsiones generalizadas; sin embargo, rara vez reaparece u origina secuelas graves. La fiebre es parte de una respuesta mediada por citocinas contra la infección, que incluye anorexia y catabolia muscular e inicia el balance nitrogenado negativo; el incremento de la temperatura corporal consume calorías adicionales. Esta respuesta es importante en personas de por sí malnutridas, y a veces desencadena un cuadro de malnutrición proteinicocalórico grave que puede culminar en la muerte. La disentería es un síndrome caracterizado por la expulsión frecuente de heces escasas (10 a 30 veces al día) que contienen sangre, moco y pus; la diarrea conlleva cólicos abdominales intensos y tenesmo; el pujo con dolor, con expulsión de heces, que puede originar prolapso rectal (particularmente en niños de corta edad, en quienes el sistema de apoyo ligamentoso rectal no ha madurado). La disentería grave suele entrañar infección por *S. dysenteriae* de tipo 1, y con menor frecuencia por *S. Flexneri;* ocupa el tercer lugar *S. sonnei* o *S. boydii*. Las personas con enfermedad benigna suelen recuperarse sin tratamiento específico, en cuestión de días o una semana. La shigelosis grave evoluciona hasta la dilatación tóxica y la perforación del colon, y uno y otro cuadros pueden ser mortales. En los países en desarrollo la shigelosis casi duplica el riesgo de diarrea persistente; el índice de mortalidad aumenta 10 tantos cuando aparece diarrea persistente por *Shigella*.

En la endoscopia se observa que la mucosa del colon es hemorrágica, hay moco expulsado y úlceras focales y a veces se advierte un exudado suprayacente que remeda una seudomembrana. La mayor parte de las lesiones se localizan en la porción distal del colon y un número decreciente en los segmentos más proximales de ese órgano. La deshidratación leve es frecuente en individuos con diarrea acuosa, aunque es muy rara la de tipo grave. Con el ataque extenso del colon surge a veces

enteropatía con pérdida proteínica, con notables consecuencias adversas de tipo nutricional, en particular en niños que ya tenían malnutrición. La mayor parte de las complicaciones extraintestinales de la shigelosis se observan en personas que residen en países en desarrollo, y dependen de la prevalencia de infecciones causadas por *S. dysenteriae* tipo 1 y *S. flexneri* y de la deficiencia nutricional del hospedador. Por ejemplo, en 8% de los pacientes hospitalizados por shigelosis en Dacca, Bangladesh, e encuentra bacteriemia, que se interpreta como un cuadro relativamente infrecuente en individuos con shigelosis en Estados Unidos. En cerca de 50% de dichos enfermos se aíslan especies de *Shigella*, en tanto que en el resto se identifican otras Enterobacteriaceae. La bacteriemia conlleva mortalidad mayor que la esperada y es más común en lactantes menores de un año de edad y en personas con malnutrición proteinicocalórica. En Estados Unidos se ha observado bacteriemia persistente y clínicamente grave por *Shigella* sólo en enfermos de SIDA (cap. 173).

El síndrome hemolítico-urémico (HUS) aparece a veces con la infección por *S. dysenteriae* de tipo 1. En Estados Unidos las causas más probables de dicho síndrome son las cepas STEC (como *E. coli* O157:H7) que produce grandes cantidades de toxinas de la familia Shiga. Las manifestaciones de HUS suelen aparecer al final de la primera semana de la shigelosis, en que el cuadro de disentería está en fase de resolución. La oliguria y un descenso notable en el valor hematócrito (incluso 10% en término de 24 h) son los primeros signos, y evolucionan hasta llegar a la anuria con insuficiencia renal, y a la anemia grave con insuficiencia cardíaca congestiva, respectivamente. Incluso con tratamiento avanzado, 5 a 10% de las personas con HUS fallecen de la enfermedad aguda. Además, en el curso de decenios, entre los sobrevivientes evoluciona lentamente el daño renal, y algunos de ellos al final presentarán insuficiencia renal intensa y necesitarán diálisis por largo tiempo o trasplante de riñón para sobrevivir. Las reacciones leucemoides con números de leucocitos menores de 50 000 células/μl por lo común acompañan a HUS; es frecuente la trombocitopenia que incluye 30 000 a 100 000 plaquetas/μl y en adultos puede ocasionar púrpura trombocitopénica trombótica, que es parte del espectro de la microangiopatía mediada por toxinas. También se observa hiponatremia intensa e hipoglucemia profunda, en particular en sujetos que viven en países en desarrollo, y pudiera ser el punto de partida de anormalidades del sistema nervioso central, como convulsiones y alteración de la conciencia. La afección por *S. flexneri* conlleva una encefalopatía tóxica rara que se manifiesta por posturas anormales y edema encefálico mortal.

La artritis reactiva es una manifestación extraintestinal menos frecuente que suele vincularse con el ataque de cepas de *S. flexneri*. En individuos que expresan el antígeno HLA-B27 de histocompatibilidad, a veces surge la tríada completa del síndrome de Reiter, semanas o meses después del cuadro diarreico (cap. 305). Son fenómenos raros la neumonía, la meningitis, la vaginitis (en niñas prepúberes), la queratoconjuntivitis y una erupción de "manchas rosas".

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico y resultados de laboratorio

La shigelosis es la principal causa bacteriana de disentería y debe sospecharse siempre que el cuadro inicial de un paciente es la diarrea sanguinolenta. Sin embargo, en Estados Unidos, dado que la especie infectante más común es *S. sonnei*, el cuadro inicial de muchos enfermos es de fiebre y diarrea acuosa no sanguinolenta, prácticamente idéntica a los signos causados por otros agentes bacterianos o víricos que ocasionan diarrea leve o moderada. En ese país, la causa identificada en muchos individuos con diarrea sanguinolenta es STEC o *Campylobacter jejuni*. El diagnóstico específico se basa en el cultivo de *Shigella* de las heces; se han creado métodos diagnósticos sensibles y específicos basados en la reacción en cadena de polimerasa, pero no se aplican ampliamente. Por medio de un enzimoinmunoanálisis comercial para detectar toxinas de la familia Shiga en heces se puede identificar a muchos de los sujetos infectados por *S. dysenteriae* de tipo 1 (rara en Estados Unidos) o por STEC, en término de 3 h. La identificación positiva de *Shigella* en cultivo mejora si hay leucocitos en excrementos, o diarrea sanguinolenta. El microorganismo es muy lábil y debe ser transferido inmediatamente a medios de cultivo (placas) o medio inclinado (como sería solución salina-glicerol amortiguada) para que se pueda aislar. Es preferible la muestra de heces, al material obtenido por aplicador; cuando se utiliza este último habrá que contar con una muestra rectal. Habrá que utilizar para cultivo varios medios selectivos diferenciales; por ejemplo, medio de MacConkey, u otro, como el entérico de Hektoen o xilosa-lisina-desoxichocolate. Con los cultivos de heces para diagnosticar diarrea acuosa no sanguinolenta es poco el número de identificaciones positivas, y no se le considera como un método de eficacia proporcional al coste en Estados Unidos.

Es importante realizar estudios serológicos, porque al principio de la fase aguda de la enfermedad surgen anticuerpos contra antígenos somáticos. Sin embargo, por lo común no se cuenta con los reactivos necesarios para esas pruebas, aun en Estados Unidos, y las evaluaciones serológicas se utilizan por lo regular sólo en estudios epidemiológicos.

Entre las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial están la colitis inflamatoria por otros agentes microbianos; STEC, EIEC, *C. jejuni, Salmonella enteritidis, Yersinia enterocolitica, Clostridium difficile* y el protozoario *Entamoeba histolytica*. Entre los trastornos "no infecciosos" en los que hay que pensar, están colitis ulcerosa y la de Crohn (cap. 276). Excepto la causada por *E. histolytica*, todas las infecciones mencionadas conllevan gran número de leucocitos en heces. La amebiasis se diagnostica al detectar trofozoítos eritrofagocíticos en heces, o por medio de un

inmunoanálisis (cap. 194).

Otros datos de laboratorio son inespecíficos y consisten en una leucocitosis neutrofílica, una anemia debida a pérdida de sangre por diarrea hemorrágica, azoemia prerrenal o acidosis hiperclorémica (si la diarrea acuosa ha sido intensa). Anteriormente se han descrito los datos de laboratorio de la shigelosis complicada con síndrome urémico hemolítico.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

La deshidratación (leve o moderada) de la shigelosis puede corregirse fácilmente con soluciones de rehidratación oral (cap. 140). La importancia del tratamiento antibiótico es variable y depende del microorganismo y de la gravedad de la enfermedad. Como la infección por *S. sonnei* suele desaparecer espontáneamente, los resultados de los cultivos suelen recibirse cuando el enfermo ya está mejor y apenas hay necesidad clínica de un tratamiento ulterior. En los casos graves, con diarrea hemorrágica o disentería, el empleo de antibióticos disminuye la duración del proceso y puede abreviar la duración del estado de portador. Existe una resistencia casi universal a las sulfamidas, la estreptomicina, el cloranfenicol y las tetraciclinas, y hoy en día múltiples *Shigellas* también son resistentes a la ampicilina y a trimetoprim-sulfametoxazol. Es conveniente conocer el patrón de resistencia en un determinado grupo de población, el cual puede cambiar con el tiempo. En Estados Unidos hay mayor probabilidad de contagio con cepas resistentes a múltiples fármacos, durante viajes al extranjero; por tal razón, en el caso de una infección adquirida a nivel nacional, los fármacos más indicados siguen siendo ampicilina o TMP-SMX, salvo que se sepa que la resistencia es prevaleciente en determinadas comunidades particulares (cuadro 138-1). Es mejor no sustituir la ampicilina por amoxicilina; ésta es in-eficaz porque se absorbe con demasiada prontitud en sentido proximal y no llega a las bacterias en el interior del colon. Asimismo, los antibióticos no absorbibles son ineficaces, porque no llegan a la población de bacterias en la mucosa. Se han empleado con buenos resultados ciclos breves (uno o tres días) o incluso una sola dosis de una fluoroquinolona como ciprofloxacina o el macrólido azitromicina. En países en desarrollo en que es frecuente la resistencia a la ampicilina y al TMP-SMX, el fármaco más indicado para combatir las infecciones por *S. dysenteriae* de tipo 1 resistente a múltiples medicamentos es el ácido nalidíxico; sin embargo, ha aumentado la prevalencia de resistencia a éste con el empleo extenso de este medicamento. Las fluoroquinolonas (como ciprofloxacina u ofloxacina) son muy eficaces contra todas las cepas (cap. 118), pero aún son muy caras para emplearse en países en desarrollo, y no se ha probado su uso en niños menores de 17 años en Estados Unidos; estos medicamentos han originado daño de cartílago en roedores jóvenes durante estudios de toxicidad, aunque no hay pruebas de que ejerzan un efecto similar en dosis terapéuticas, en seres humanos. Otros fármacos eficaces son pivamdinocilina oral (amdinocilina, pivoxil, pivmecilinam; aún no en el mercado de Estados Unidos); azitromicina, y ceftriaxona intravenosa (50 mg/kg al día durante cinco días). En estudios clínicos a pequeña escala, la administración de cefixima durante dos a cinco días permitió

la resolución de los síntomas clínicos por *S. sonnei*, pero la tasa de recidiva fue de 20 a 24%. (En la actualidad no se cuenta con la cefixima en Estados Unidos.) Pueden ser eficaces las dosis únicas de ceftriaxona, pero se necesitan más datos clínicos al respecto. No se recomienda administrar antibioticoterapia al portador convaleciente, estado que por lo común no dura más que unas cuantas semanas, es decir, un lapso más breve que en la infección por *Salmonella* no tifóidica o *Salmonella typhi*. Los individuos con SIDA pueden presentar un estado crónico de portador de *Shigella* y mostrar infección recidivante con bacteriemia (cap. 173). El ciclo se interrumpe si se administra una quinolona durante varias semanas.

Cuadro 138-1. Opciones para la antibioticoterapia oral contra shigelosis

	Dosis y duración			
Fármaco	**Niños**	**Adultos**	**Costes diarios (dólares estadounidenses)[a]**	**Comentarios**
ESTADOS UNIDOS				
Ampicilina	100 mg/kg cada 6 h x 5 días	500 mg cada 6 h x 5 días	0.12 dólares/kg, presentación líquida	La resistencia varía según cada sitio particular, y es muy frecuente cuando la infección se contrajo fuera de Estados Unidos.
			0.88 dólares/cápsula	La diarrea suele ser un efecto secundario.
Trimetoprim-sufametoxazol	10/50 mg/kg bid x 3-5 días	160/800 mg (1 comprimido con dosis doble) bid x 3-5 días	0.26 dólares/kg, presentación líquida	La resistencia varía según cada sitio particular, y es muy frecuente cuando la infección se contrajo fuera de Estados Unidos.
			0.64 dólares, comprimido	
Ciprofloxacina	15 mg/kg cada 12 h x 3-5 días día; 500 mg como dosis máxima	500 mg bid x 3 días	0.17 dólares/kg, presentación líquida	Los índices de resistencia son bajos.
			10.80 dólares, en comprimidos	El régimen no ha sido aprobado para utilizarse en niños menores de 17 años, pero no hay datos de reacciones tóxicas.
Azitromicina	12 mg/kg en el día 1 (máx,, 500 mg),	1 g (dosis única)	0.37 dólares/kg día 1 (líquido)	El régimen de una dosis para adultos es atractivo, pero no se ha ensayado en niños.

	6 mg/kg en los días 2-5 (máx., 250 mg/ día)		27.00 dólares, comprimido para adultos	
Cefiximab	8 mg/kg (máx., 400 mg) una vez al día x 5 día	400 mg/día x 5 días	0.30 dólares/kg presentación líquida	La eficacia difiere en investigaciones diferentes. Algunos estudios indican tasas de 20 a 24% de recidiva bacteriológica.
			8.80 dólares, comprimidos para adulto	
PAÍSES EN DESARROLLO				
Ácido nalidíxico	55 mg/kg dividido en la dosis diaria x 5 días	1 g qid x 5 días	0.20 dólares/kg, niños	El ácido nalidíxico no ha sido aprobado por la FDA para niños o adultos. Es posible que su precio sea menor en países en desarrollo.
			16.00 dólares, adultos	

[a] Precios promedio al mayoreo del Redbook 2003; sólo con fines comparativos, dado que el coste real a las farmacias y los cobros a los pacientes varían ampliamente.

[b] Actualmente la cefixima no está en el mercado estadounidense.

Nota: FDA, Food and Drug Administration (Estados Unidos).

En las primeras fases de la shigelosis aún no está clara la utilidad de los antiperistálticos como el sulfato de atropina, el difenoxilato (Lomotil) y la loperamida (Imodium). La loperamida, en particular, puede disminuir la diarrea y en un estudio fue muy eficaz en combinación con antimicrobianos. Sin embargo, se sospecha que estos fármacos antiperistálticos potencian la gravedad de la enfermedad al retrasar la excreción de microorganismos, facilitando así una mayor invasión de la mucosa y complicando el megacolon tóxico. Por tanto, están contraindicados en el tratamiento de los lactantes y los niños pequeños. En los adultos están contraindicados en la fase disentérica de la enfermedad.

También están en fase de prueba terapéuticas peculiares y especiales. La administración de calostro bovino hiperinmune que contiene títulos altos de anticuerpos contra el lipopolisacárido de *S. dysenteriae* de tipo 1 no alteró el curso clínico de la enfermedad cuando se suministró con un antibiótico eficaz. La dieta abundante en calorías tampoco mejoró el pronóstico de shigelosis aguda en niños malnutridos, aunque al parecer aceleró la resolución del prolapso rectal. Una estrategia experimental interesante es el empleo de bacterias avirulentas obtenidas por bioingeniería que hiperexpresan receptores de toxina de Shiga, para fijarse a la toxina e impedir que ejerza sus efectos biológicos.

El tratamiento de las complicaciones de la shigelosis suele diferir entre países desarrollados y en

vías de desarrollo. Por ejemplo, en Estados Unidos suele utilizarse la colectomía y la ileostomía para tratar el megacolon tóxico que no reacciona a antibióticos, con perforación de la víscera o sin ella. Las técnicas operatorias se utilizan con menor frecuencia en países en desarrollo, porque no poseen servicios quirúrgicos o hay dificultad para los cuidados de la ileostomía; en vez de ellas, el tratamiento se orienta a la administración de antibióticos y la aplicación conservadora de soluciones y electrólitos. El síndrome hemolítico-urémico (HUS) obliga a menudo a usar diálisis; sin embargo, en países en desarrollo, las condiciones impuestas para utilizar dicho método son mayores que en Estados Unidos, porque surge lentamente la hiperazoemia y el riesgo de hipercaliemia notable suele verse reducido por la deficiencia preexistente en el potasio total corporal ocasionada por la malnutrición y la desaparición de la masa magra. El tratamiento de la hiponatremia que suele ser causada por la secreción inapropiada de la hormona antidiurética (vasopresina) depende de la gravedad del ataque y del estado sintomático del paciente, como se indica en el capítulo 41. La administración de soluciones glucosadas en venoclisis revierte las manifestaciones clínicas originadas por la hipoglucemia y es posible vigilar las respuestas por medición de glucosa en sangre obtenida por pinchazo de dedo si no se cuenta con laboratorio de bioquímica. En países en desarrollo se necesita un tratamiento nutricional óptimo para corregir deficiencias primarias y también el estrés catabólico agregado, y la enteropatía de la shigelosis, con pérdida de proteínas. El apoyo nutricional debe comenzar durante la fase aguda y proseguirlo incluso varios meses después de ella (cap. 63).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Prevención

No se cuenta con vacunas aprobadas contra *Shigella*, aunque se han hecho intentos notables para la obtención de alguna que sea segura y eficaz. La transmisión de la shigelosis por contacto directo se evita con la higiene apropiada del entorno y de la persona. Son eficaces las medidas como lavarse las manos con jabón y agua al atender a lactantes infectados, o al manipular pañales o preparar alimentos, y su eficacia aumenta con el empleo de un jabón a base del antibacteriano triclosán. Los abastos de agua de buena calidad y la limpieza de le-trinas o retretes aminora en grado considerable la transmisión primaria y secundaria de la infección por *Shigella*. En países en desarrollo altamente endémicos los lactantes están protegidos durante el período en que son alimentados exclusivamente por amamantamiento, medida que hay que alentar siempre que no intervenga la transmisión del VIH por la leche materna. Cualquier disposición que aminore el daño de la malnutrición también aminora el que causa la shigelosis en la población. Es importante tomar medidas respecto a las heces en sujetos infectados y hospitalizados, para lograr la eliminación eficaz y segura de excretas infectadas y ropas de cama, el personal hospitalario debe lavarse y desinfectarse las manos y los instrumentos médicos (como estetoscopios) después de cada contacto con un paciente infectado. En Estados Unidos, el agrupamiento de niños infectados asintomáticos en cohortes, el uso de antibióticos para disminuir la capacidad infectante y la atención escrupulosa que se presta a la higiene, son medidas que suelen brindar buenos resultados contra los brotes nosocomiales. Los niños en guarderías deben permanecer en su hogar en la fase en que están clínicamente enfermos y antes de retornar a dicha institución, como mínimo; en circunstancias óptimas, un cultivo de heces debe resultar negativo. Asimismo, antes de reanudar sus labores, también toda persona que maneje alimentos y haya presentado shigelosis deberá obtener un resultado negativo en cultivo de heces. El tratamiento con antibióticos no está indicado en el portador asintomático.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Ahmed F et al: Epidemiology of postshigellosis persistent diarrhea in young children. Pediatr Infect Dis J 20:525, 2001 [PMID: 11368112]

Baer JT et al: HIV infection as a risk factor for shigellosis. Emerg Infect Dis 5:820, 1999 [PMID: 10603219]

D'Hauteville H et al: Two msbB genes encoding maximal acylation of lipid A are required for invasive *Shigella flexneri* to mediate inflammatory rupture and destruction of the intestinal epithelium. J Immunol 168:5240, 2002 [PMID: 11994481]

Faruque AS et al: Shigellosis in children: A clinico-epidemiological comparison between *Shigella dysenteriae* type 1 and *Shigella flexneri*. Ann Trop Paediatr 18:197, 1998 [PMID: 9924557]

Gendrel D et al: Fluoroquinolones in paediatrics. Paediatr Drugs 3:365, 2001 [PMID: 11393329]

Gibson LL et al: Quantitative assessment of risk reduction from hand washing with antibacterial soaps. J Appl Microbiol 92:136S, 2002

Khan WA et al: Central nervous system manifestations of childhood shigellosis: Prevalence, risk factors, and outcome. Pediatrics 103:E18, 1999

Kotloff KL et al: Global burden of *Shigella* infection: Implications for vaccine development and implementation of control strategies. Bull World Health Organ 77:651, 1999 [PMID: 10516787]

Lan R et al: *Escherichia coli* in disguise: Molecular origins of *Shigella*. Microbes Infect 4:1125, 2002 [PMID: 12361912]

Lopez EL et al: *Shigella* and Shiga toxin–producing *Escherichia coli* causing bloody diarrhea in Latin America. Infect Dis Clin North Am 14:41, 2000 [PMID: 10738672]

Mead PS et al: Food-related illness and death in the United States. Emerg Infect Dis 5:607, 1999 [PMID: 10511517]

Paton AW et al: A new biological agent for Shiga toxigenic *Escherichia coli* infections and dysentery in humans. Nat Med 6:265, 2000 [PMID: 10700227]

Raqib R et al: Delayed and reduced adaptive humoral immune responses in children with shigellosis compared with adults. Scand J Immunol 55:414, 2002 [PMID: 11967124]

Sansonetti PJ: Microbes and microbial toxins: Paradigms for microbial-mucosal interactions. III. Shigellosis: From symptoms to molecular pathogenesis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 280: G319, 2001

Shane AL et al: Sharing *Shigella*: Risk factors for a multicommunity outbreak of shigellosis. Arch Pediatr Adolesc Med 157:601, 2003 [PMID: 12796243]

Zimbabwe, Bangladesh, South Africa Dysentery Study Group: Multicenter, randomized, double blind clinical trial of short course versus standard course oral ciprofloxacin for *Shigella dysenteriae* type 1 dysentery in children. Pediatr Infect Dis J 21:1136, 2002

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Definición

Las bacterias del género *Campylobacter* y de los géneros relacionados *Arcobacter* y *Helicobacter* (cap. 135) son la causa de diversas afecciones inflamatorias. Aunque en general se trata de enfermedades diarreicas agudas, estos microorganismos pueden causar infección en casi cualquier parte del cuerpo, en particular en los hospedadores inmunodeprimidos, y pueden tener secuelas no supurativas tardías. La denominación *Campylobacter* procede de la palabra griega "bacilo curvo" y se refiere a la forma del microorganismo, parecida a la de un vibrión.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Etiología

Campylobacter es un bacilo gramnegativo curvo, móvil, no esporulador. Originalmente denominado *Vibrio fetus,* estos bacilos se volvieron a clasificar en un género nuevo en 1973, al comprobarse sus diferencias con otros vibriones. Desde entonces, se han identificado más de 15 especies. Estas especies se dividen hoy en día en tres géneros: *Campylobacter, Arcobacter* y *Helicobacter.* No todas las especies son patógenas para el ser humano. Los patógenos humanos se dividen en dos grandes grupos: los que producen fundamentalmente diarrea y los que causan infección extraintestinal. El principal patógeno diarreico es *Campylobacter jejuni,* que origina un 80 a 90% de todos los casos de enfermedad identificada originados por *Campylobacter.* Otros microorganismos que producen enfermedad diarreica son *Campylobacter coli, Campylobacter upsaliensis, Campylobacter lari* y *Campylobacter fetus.* La principal especie responsable de enfermedad extraintestinal es *C. fetus;* no obstante, cualquiera de los patógenos diarreicos puede ocasionar también infección generalizada o circunscrita. Estos microorganismos microaerófilos, que no son aerobios ni anaerobios estrictos, están adaptados para sobrevivir en la capa de moco gastrointestinal. El presente capítulo se centra en *C. jejuni* y *C. fetus,* que son los principales patógenos y prototipos de sus respectivos grupos; las características esenciales de la infección aparecen recogidas por especie (excepto *C. jejuni,* descrito en detalle en el texto que sigue) en el cuadro 139-1.

Cuadro 139-1. Características clínicas vinculadas a la infección por Campylobacter "atípico" y especies relacionadas causantes de enfermedad en el ser humano

Derechos no disponibles para su reproducción en soporte electrónico.

[a] En niños y en personas con infección por virus de inmunodeficiencia humana.

[b] En niños.

Fuente: Adaptado de Allos y Blaser.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical | McGraw-Hill Interamericana | a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Epidemiología

Campylobacter se detecta en el aparato digestivo de muchos animales utilizados en la producción de alimentos (pollos, ganado bovino, ovino y porcino) y animales domésticos (aves, perros y gatos). En general, estos microorganismos no producen enfermedad en los hospedadores animales. En la mayor parte de los casos, *Campylobacter* se transmite al ser humano a través de alimentos crudos o poco cocinados o tras el contacto directo con animales infectados. En Estados Unidos y en otros países desarrollados, la ingestión de aves de corral contaminadas poco cocinadas es el medio más frecuente de transmisión de la infección (50 a 70% de los casos). Otros mecanismos de transmisión comprenden la ingestión de leche cruda (no pasteurizada) o agua no tratada, el contacto con animales domésticos infectados, el viaje a países en vías de desarrollo (*Campylobacter* es una de las causas de la diarrea del viajero; cap. 113), el contacto sexual bucal-anal y (en algunos casos) el contacto con un caso inicial con incontinencia fecal.

Las infecciones por *Campylobacter* no son raras. Según diversos estudios, la enfermedad diarreica por *Campylobacter* en Estados Unidos es más frecuente que la producida por *Salmonella* y *Shigella* juntas. La infección ocurre durante todo el año, pero en particular en el verano y al principio del otoño. Se afectan las personas de todas las edades, si bien la tasa de morbilidad de *C. jejuni* es mayor entre los niños pequeños y adultos jóvenes, mientras que *C. fetus* afecta a ambos extremos de edad. Las infecciones generales por *C. fetus* (y otras especies de *Campylobacter*) son más comunes en los hospedadores inmunodeprimidos. Entre las personas con mayor riesgo se encuentran los enfermos de SIDA, hipogammaglobulinemia, neoplasia, hepatopatía, diabetes mellitus o aterosclerosis generalizada, así como las embarazadas. Sin embargo, algunas personas aparentemente sanas (no embarazadas) padecen en ocasiones una bacteriemia transitoria por *Campylobacter* como parte del cuadro digestivo.

En los países en vías de desarrollo, las infecciones por *C. jejuni* son de carácter hiperendémico, con una incidencia máxima entre los niños menores de dos años de edad. Las tasas de infección disminuyen con la edad, al igual que el cociente enfermedad:infección; estas observaciones indican que la exposición frecuente a *C. jejuni* origina la adquisición de inmunidad.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patología y patogenia

Muchas infecciones por *C. jejuni* son subclínicas, particularmente en hospedadores que residen en países en desarrollo, que han tenido ya múltiples infecciones, por lo cual son parcialmente inmunes. La mayor parte de los casos de enfermedad ocurren a los dos a cuatro días (intervalo uno a siete días) de la exposición al microorganismo a través de los alimentos o del agua. La lesión hística se localiza en el yeyuno, el íleon y el colon. La biopsia muestra una reacción inflamatoria aguda inespecífica con neutrófilos, monocitos y eosinófilos en la lámina propia, así como lesión del epitelio, que se caracteriza por la pérdida de la capa de moco, degeneración glandular y abscesos en las criptas. Los datos de la biopsia pueden ser compatibles con una enfermedad de Crohn o una colitis ulcerosa, pero nunca deben diagnosticarse estas enfermedades inflamatorias crónicas "idiopáticas" a menos que se haya descartado una colitis infecciosa y, de *manera específica,* la causada por infección por *Campylobacter.*

La gran frecuencia de infección por *C. jejuni,* su gravedad y las recidivas en los enfermos con hipogammaglobulinemia indican que los anticuerpos son importantes, porque confieren inmunidad protectora. La patogenia de la infección se desconoce. Aparentemente, la movilidad y la adherencia de la bacteria a los tejidos del hospedador favorecen la enfermedad, pero las enterotoxinas y citotoxinas clásicas (aunque se han descrito, incluida la toxina distensora citoletal) no parecen desempeñar un papel importante en la lesión hística ni en la producción de la enfermedad. En cambio, se han observado estos microorganismos en el epitelio, si bien en bajas concentraciones. La documentación de una respuesta hística importante y de una bacteriemia ocasional por *C. jejuni* indica que la invasión hística tiene trascendencia clínica.

La patogenia de las infecciones por *C. fetus* se conoce con más exactitud. Casi todas las poblaciones aisladas clínicas de *C. fetus* poseen una estructura de tipo capsular proteinácea (capa S) que otorga al microorganismo resistencia a la destrucción mediada por el complemento y a la opsonización. En consecuencia, *C. fetus* puede producir bacteriemia y colonizar focos anatómicos más allá del tubo intestinal. La capacidad de este microorganismo para cambiar las proteínas de la capa S expresadas, fenómeno que origina la variabilidad antigénica, puede contribuir a la cronificación y a la alta tasa de recidivas de estas infecciones en los hospedadores inmunodeprimidos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas de las infecciones por *C. jejuni* y *C. fetus*

Las manifestaciones clínicas de las infecciones por todas las especies de *Campylobacter* y especies relacionadas que producen enfermedad entérica parecen ser muy similares. Por lo común se observan pródromos con fiebre, cefalalgia, mialgias y malestar general 12 a 48 h antes del inicio de los síntomas diarreicos. Los síntomas más comunes en la fase intestinal comprenden diarrea, dolor abdominal y fiebre. La intensidad de la diarrea varía desde varias deposiciones blandas hasta deposiciones con sangre macroscópica; la mayoría de los pacientes que acuden al médico refiere la eliminación de 10 o más deposiciones durante el peor día de la enfermedad. El dolor abdominal suele ser espasmódico y a veces constituye el síntoma cardinal. El dolor suele ser generalizado, pero también puede localizarse; la infección por *C. jejuni* produce a veces una seudoapendicitis. La fiebre constituye en ocasiones la única manifestación inicial de la infección por *C. jejuni,* con lo que puede simular las primeras etapas de la fiebre tifoidea. Algunos niños pequeños con fiebre sufren crisis convulsivas. La enteritis por *Campylobacter* suele ser un proceso que se resuelve espontáneamente, pero los síntomas persisten durante más de una semana en 10 a 20% de los enfermos que solicitan atención médica y se producen recidivas en 5 a 10% de los enfermos no tratados.

Campylobacter fetus produce un cuadro diarreico similar al de *C. jejuni,* ante todo en los hospedadores sanos, o bien un cuadro de diarrea intermitente o dolor abdominal inespecífico sin signos de localización. Las secuelas son raras y el pronóstico, favorable. *C. fetus* también causa una enfermedad general recidivante y prolongada (con fiebre, escalofríos y mialgias) sin un foco primario evidente. Este tipo de manifestaciones es especialmente frecuente en los hospedadores inmunodepri-midos. La colonización secundaria de un órgano (meninges, cerebro, huesos, vías urinarias o partes blandas) complica el cuadro clínico, que a veces es fulminante. Las infecciones por *C. fetus* muestran tropismo por los vasos sanguíneos; se han descrito endocarditis, aneurismas micóticos y tromboflebitis séptica. La infección durante el embarazo conduce a menudo a la muerte fetal. *Helicobacter cinaedi* causa celulitis recidi-vante con fiebre y bacteriemia en los hospedadores inmunodeprimidos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Complicaciones

Excepto en el caso de las infecciones por *C. fetus,* la bacteriemia es rara y ocurre fundamentalmente en los hospedadores inmunodeprimidos y en los dos extremos de edad. Se han descrito tres patrones de infección extraintestinal: 1) bacteriemia transitoria en un hospedador normal con enteritis (el pronóstico es favorable y no se requiere tratamiento específico); 2) bacteriemia mantenida o infección circunscrita en un hospedador normal (la bacteriemia se origina en la enteritis y el paciente responde adecuadamente al tratamiento antimicrobiano), y 3) bacteriemia mantenida o infección focal en un hospedador inmunodeprimido. No siempre se puede demostrar la presencia de enteritis. Es necesario un tratamiento antimicrobiano, probablemente prolongado, para suprimir o curar la infección.

Las infecciones por *Campylobacter* en los enfermos de SIDA o hipogammaglobulinemia pueden ser graves, persistentes y de tipo extraintestinal; las recidivas tras la interrupción del tratamiento son frecuentes. Los enfermos con hipogammaglobulinemia pueden presentar también osteomielitis y un exantema de tipo erisipeloide.

Las complicaciones supurativas locales de la infección comprenden colecistitis, pancreatitis y cistitis; las complicaciones a distancia son meningitis, endocarditis, artritis, peritonitis, celulitis o aborto séptico. Todas ellas son raras. En ocasiones pueden observarse hepatitis, nefritis intersticial o síndrome hemolítico-urémico como complicaciones de la infección aguda. Varias semanas después de la infección pueden desarrollarse artritis reactiva y otros síntomas reumatológicos, ante todo en sujetos con el fenotipo HLA-B27. El síndrome de Guillain-Barré es una complicación rara de la infección por *Campylobacter* (uno de cada 1 000 a 2 000 casos). El síndrome de Guillain-Barré puede aparecer en 1 de cada 100 a 200 casos en ciertos serotipos de *C. jejuni*, como el O19. Sin embargo, debido a la alta incidencia de este tipo de infección, se calcula en el momento actual que las infecciones por *Campylobacter* pueden desencadenar un 20 a 40% de todos los casos de síndrome de Guillain-Barré.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

El recuento de leucocitos periféricos refleja la gravedad del proceso inflamatorio en la enteritis por *Campylobacter.* Sin embargo, las heces contienen leucocitos o eritrocitos en casi todos los pacientes infectados que solicitan atención médica en Estados Unidos. Los frotis fecales se deben examinar con tinción de Gram o de Wright en todos los casos sospechosos. Cuando se sospeche un diagnóstico de enteritis por *Campylobacter* basándose en los datos de diarrea inflamatoria (fiebre, leucocitos fecales), el médico puede solicitar al laboratorio que intente la observación directa de los microorganismos con su característica forma vibrioide mediante examen microscópico directo de las heces con tinción de Gram o bien puede utilizarse microscopio de contraste de fases o de campo oscuro para observar la característica movilidad en "saeta" de este microorganismo. La confirmación del diagnóstico de la infección por *Campylobacter* se basa en el aislamiento de la bacteria en los cultivos de heces, sangre u otra localización. Deben utilizarse medios específicos para *Campylobacter* cuando se cultiven heces de todos los pacientes que presenten diarrea inflamatoria o sanguinolenta. Como todas las especies de *Campylobacter* requieren condiciones especiales de crecimiento, no pueden aislarse si no se utilizan medios de cultivo selectivos u otro tipo de técnicas selectivas. No todos los medios permiten aislar toda la gama de *Campylobacter;* por este motivo, la ausencia de aislamiento de *Campylobacter* en las heces no descarta por completo su presencia. La detección del microorganismo en las heces casi siempre implica una infección; existe un breve período de estado de portador en las heces después de la convalecencia, sin relación de comensal. En cambio, la presencia de *Campylobacter sputorum* y de otros microorganismos relacionados en la cavidad bucal no tiene significación patógena (se trata de comensales).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical | Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico diferencial

Los síntomas de la enteritis por *Campylobacter* no son lo bastante específicos como para diferenciar esta enfermedad de la producida por *Salmonella, Shigella* o *Yersinia,* entre otros patógenos. La combinación de fiebre y presencia de leucocitos o eritrocitos en las heces indica una diarrea inflamatoria, y el diagnóstico definitivo depende del cultivo o en la demostración de los microorganismos característicos en los frotis fecales teñidos. De modo similar, la enfermedad extraintestinal por *Campylobacter* se diagnostica también por el cultivo. La infección por *Campylobacter* debe sospecharse en todos los casos de aborto séptico y en la infección por *C. fetus* en los pacientes con tromboflebitis séptica. Conviene insistir en que la enteritis por *Campylobacter* puede imitar una colitis ulcerosa o una enfermedad de Crohn, aunque la enteritis por *Campylobacter* es mucho más frecuente que cualquiera de estos dos últimos trastornos (ante todo en los adultos jóvenes) y que la biopsia a veces no permite distinguir estas entidades. Por este motivo, el diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal no debe establecerse hasta descartar una infección por *Campylobacter*, ante todo en las personas con antecedentes de viajes al extranjero, contacto relevante con animales, inmunodeficiencia o prácticas que supongan un gran riesgo de contagio.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

La reposición hidroelectrolítica es capital para el tratamiento de las enfermedades diarreicas (cap. 113). Menos de 50% de los pacientes que acuden al médico con enteritis por *Campylobacter* se benefician claramente del tratamiento antimicrobiano específico. Las indicaciones de este tipo de tratamiento comprenden fiebre alta, diarrea sanguinolenta, diarrea intensa, su persistencia durante más de una semana y el empeoramiento de los síntomas. El tratamiento recomendado consiste en un ciclo de cinco a siete días de eritromicina (250 mg por vía oral, cuatro veces al día; en los niños 30 a 50 mg/kg al día, repartido en varias dosis). Aunque no se han realizado ensayos clínicos importantes en este sentido, la sensibilidad *in vitro* de las especies de *Campylobacter* a los macrólidos, como la claritromicina y la azitromicina, indica que estos fármacos también podrían constituir alternativas útiles al tratamiento convencional. La ciprofloxacina (500 mg por vía oral dos veces al día), u otra fluoroquinolona, durante cinco a siete días, representa otra opción terapéutica, pero las resistencias a este grupo de fármacos están aumentando. Otras opciones son la tetraciclina y la furazolidona. No se recomienda la administración de antiperistálticos, ya que pueden prolongar la duración de los síntomas y se han vinculado a megacolon tóxico y casos de muerte.

En las infecciones generales se debe iniciar tratamiento empírico con gentamicina (1.7 mg/kg IV cada 8 h después de una dosis de choque de 2 mg/kg), imipenem (500 mg IV cada 6 h) o cloranfenicol (50 mg/kg IV al día fraccionado en tres o cuatro dosis), pero siempre debe realizarse el antibioticograma. En las cepas sensibles se puede usar como alternativa la ciprofloxacina y la amoxicilina/ácido clavulánico. En ausencia de inmunodepresión o infecciones endovasculares, el tratamiento se debe administrar durante 14 días. En los hospedadores inmunodeprimidos con infección sistémica por *C. fetus,* y en los pacientes con infecciones endovasculares suele ser necesario un tratamiento prolongado (de hasta cuatro semanas).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Pronóstico

Casi todos los enfermos se recuperan por completo de la enteritis por *Campylobacter,* ya sea de forma espontánea o con el tratamiento antimicrobiano. La disminución de volumen posiblemente contribuye al reducido número de defunciones que se han notificado. Como se indicó anteriormente, algunos pacientes padecen artritis reactiva o síndrome de Guillain-Barré. La infección sistémica por *C. fetus* es mortal con mayor frecuencia que la debida a especies relacionadas; esta mortalidad superior refleja en parte las características de la población afectada. El pronóstico depende de la rapidez con la que se inicie el tratamiento. Los hospedadores por lo demás sanos suelen sobrevivir sin ninguna secuela a las infecciones por *C. fetus.* Los pacientes inmunodeprimidos a menudo experimentan infecciones recidivantes.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Allos BM, Blaser MJ: *Campylobacter jejuni* and the expanding spectrum of related infections. Clin Infect Dis 20:1092, 1995 [PMID: 7619982]

Lang DR et al (eds): Development of Guillain-Barré syndrome following *Campylobacter* infection. J Infect Dis 176(Suppl 2):S91, 1997

Mead PS et al: Food-related illness and death in the United States. Emerg Infect Dis 5:607, 1999 [PMID: 10511517]

Nachamkin I, Blaser MJ (eds): *Campylobacter jejuni*, 2d ed. Washington, American Society for Microbiology, 2000

Smith KE et al: Quinolone-resistant *Campylobacter jejuni* infections in Minnesota, 1992–1998. Investigation Team. N Engl J Med 340:1525, 1999 [PMID: 10332013]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Cólera y otras enfermedades por vibrios: introducción

Los miembros del género *Vibrio* producen diversos síndromes infecciosos de importancia. Clásico entre ellos es el cólera, una enfermedad diarreica devastadora causada por *V. cholerae,* responsable de siete pandemias mundiales y con una repercusión relevante en los últimos dos siglos. El cólera epidémico sigue constituyendo un grave problema de salud pública en los países en vías de desarrollo. Recientemente se han descrito otras infecciones por vibrios, como síndromes diarreicos, infección de tejidos blandos o sepsis primarias producidas por otras especies del género *Vibrio*.

Todos los miembros del género son bacilos gramnegativos curvos, de gran movilidad, anaerobios facultativos con uno o más flagelos. Con excepción de *V. cholerae* y *V. mimicus,* todos requieren sal para su crecimiento ("vibrios halófilos"). En la naturaleza, suelen residir en las desembocaduras de los ríos y en las bahías en condiciones de salinidad moderada. Proliferan durante los meses de verano, cuando la temperatura del agua supera los 20°C. Como es de esperar, la frecuencia de las enfermedades que producen también aumenta en los meses cálidos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Cólera

Definición

El cólera es una enfermedad diarreica aguda que, en cuestión de horas, puede producir una deshidratación profunda y de rápido avance que desemboca en la muerte. Además, el cólera grave (la variedad de cólera más intensa) es una enfermedad temible, ante todo cuando se manifiesta de manera epidémica. Afortunadamente, la reposición inmediata y radical de líquidos y las medidas de sostén reducen la alta mortalidad que se ha descrito tradicionalmente en esta enfermedad. Aunque el término *cólera* se ha aplicado a veces a otras enfermedades diarreicas secretoras con deshidratación grave, de causa tanto infecciosa como no infecciosa, en general suele referirse a la enfermedad causada por *V. cholerae* serogrupo O1. En 1992, un nuevo serogrupo epidémico (O139) surgió en el subcontinente indio y desde entonces ha acabado con la vida de miles de personas.

Etiología y epidemiología

La especie *V. cholerae* está formada por un conjunto de microorganismos clasificados en función de los determinantes de hidratos de carbono de sus antígenos somáticos O de lipopolisacáridos (LPS). Se han identificado unos 200 serogrupos. Se dividen en los que se aglutinan en el antisuero frente al antígeno del grupo O1 (*V. cholerae* O1) y los que no lo hacen (*V. cholerae* no O1). Aunque algunas cepas de *V. cholerae* no O1 causan brotes esporádicos de diarrea, el serogrupo O1 era, hasta la aparición del serogrupo O139, la causa exclusiva del cólera epidémico.

Se han definido dos biotipos de *V. cholerae* O1, el *clásico* y el *El Tor*, cada uno de los cuales se subdivide en dos tipos serológicos (serotipos), llamados *Inaba* y *Ogawa*.

El hábitat natural de *V. cholerae* es el agua salada de la costa y las rías salobres, donde el organismo vive en estrecha vinculación con el plancton y donde puede sobrevivir de forma viable pero no cultivable. Los seres humanos se infectan de forma accidental, pero una vez infectados, pueden actuar como vehículos de diseminación de la enfermedad. La ingestión de agua contaminada por las heces humanas infectadas representa la vía más común de adquisición de *V. cholerae.* El consumo de alimentos contaminados en el domicilio, restaurantes o en puestos ambulantes también contribuye a su propagación. No se conoce ningún reservorio animal. La dosis infecciosa es relativamente alta, pero disminuye mucho en sujetos con hipoclorhidria y en los que utilizan antiácidos o cuando el pH gástrico es neutralizado por alimentos. En regiones endémicas, el

cólera es por lo regular una enfermedad pediátrica, pero cuando ha invadido recientemente a un grupo de población, afecta a niños y adultos por igual. En las zonas endémicas, la enfermedad es más frecuente en los meses de verano y otoño. Aunque no se comprende muy bien, esta preferencia estacional puede obedecer a factores ambientales que influyen en la multiplicación de los vibrios o bien a cambios estacionales del comportamiento humano que afectan a su contacto con el agua. En las regiones endémicas los niños menores de dos años tienen menos probabilidades de contraer el cólera que los niños de más edad, posiblemente por la inmunidad pasiva adquirida a través de la leche materna. Por razones desconocidas, la predisposición al cólera depende considerablemente del grupo sanguíneo ABO; hay mayor riesgo para quienes pertenecen al grupo O, mientras que los del grupo AB tienen menor riesgo.

El cólera procede del delta del Ganges, en el subcontinente indio. Desde 1817 se han producido siete pandemias mundiales. La pandemia más reciente (séptima), la primera debida al biotipo El Tor, comenzó en Indonesia en 1961 y se propagó por toda Asia; *V. cholerae* El Tor desplazó a la cepa clásica endémica en muchas zonas. En los primeros años del decenio de 1970 el cólera El Tor azotó África, provocando importantes epidemias antes de convertirse en un problema endémico persistente. Su historia reciente en África se ha caracterizado por graves brotes, a menudo alimentados por el caos de la guerra y el genocidio. Éste fue el caso de los campos de refugiados de Ruanda organizados en 1994 en torno a Goma, Zaire. Se produjeron decenas de miles de casos, con una gran mortalidad. En 1995, la aparición de cientos de casos en Rumania y los estados del Mar Negro de la antigua Unión Soviética puso de manifiesto la capacidad epidémica de este microorganismo en cuanto las medidas de salud pública se vienen abajo.

Desde 1973 se han identificado infecciones endémicas esporádicas originadas por vibrios relacionados con la cepa de la séptima pandemia a lo largo de la costa del golfo estadounidense de Luisiana y Texas. Esas infecciones se asocian de forma característica con el consumo de marisco contaminado recogido en esa zona. En algunas ocasiones han aparecido casos de cólera en lugares alejados de la costa del golfo relacionados con marisco procedente de dicha costa.

No fue sino hasta 1991 cuando la pandemia actual de cólera alcanzó Latinoamérica. Comenzando por la costa de Perú en enero de 1991, esta enfermedad se propagó en una epidemia explosiva a casi toda América del Sur y Central, y a México (fig. 140-1). Durante el primer año del brote se declararon aproximadamente 400 000 casos, y al llegar el final del año 1994 se habían declarado más de un millón de casos. Así como la tasa de mortalidad acumulada se ha situado por debajo de 1%, la tasa de mortalidad se aproximó a 30% en las primeras comunidades afectadas, donde la falta de familiaridad con la enfermedad motivó al principio la utilización de medidas terapéuticas totalmente ineficaces. La educación intensiva de los profesionales sanitarios y de la comunidad ha aumentado la conciencia y el conocimiento sobre esta enfermedad y su tratamiento, con lo que la mortalidad ha disminuido en grado considerable. Como sucedió en África dos decenios antes, la cepa epidémica El Tor demostró ser capaz de establecerse en aguas del interior en vez de en su nicho clásico en aguas saladas costeras; este microorganismo ya ha alcanzado proporciones

endémicas en muchos países de Latinoamérica en los que se ha introducido recientemente. En Estados Unidos han surgido algunos casos provenientes de focos epidémicos en América Latina (mediante la importación de mariscos contaminados). En dicho país no ha habido propagación secundaria de la cepa, pero los hechos expuestos destacan la necesidad de que los profesionales de salud vigilen incluso sitios alejados del foco epidémico.

FIGURA 140-1.

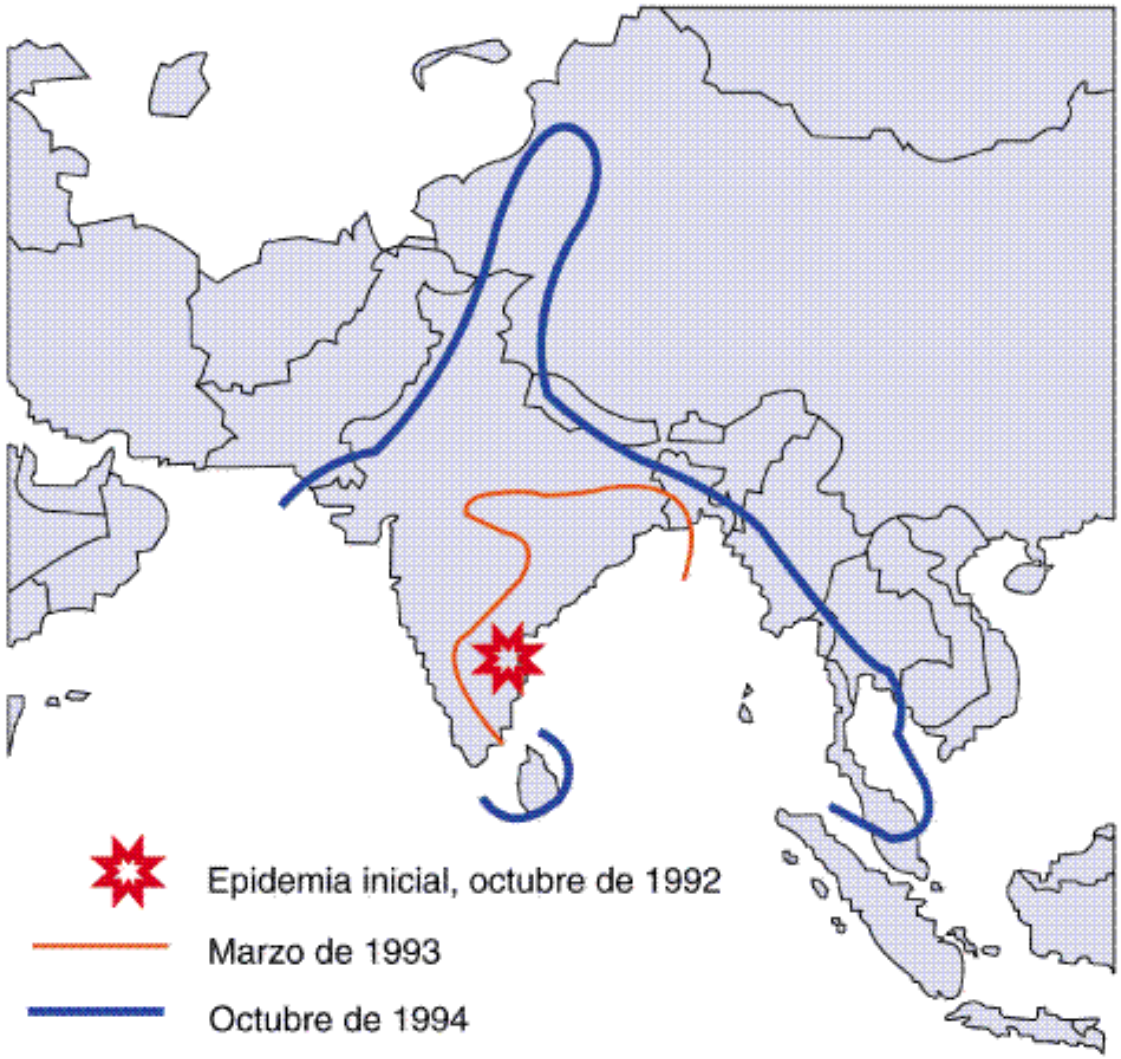


Propagación de *Vibrio cholerae* O1 en el Continente Americano, 1991 a 1994. (Cortesía del *Dr. Robert V. Tauxe, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta*.)

En octubre de 1992 surgió un brote a gran escala de cólera clínico en el sudoeste de la India. El agente causal resultó ser una cepa nueva de *V. cholerae* que no pertenecía al serogrupo O1 que causa de forma característica el cólera epidémico, ni a ninguno de los otros 137 serogrupos conocidos en ese momento. Esta cepa se propagó pronto hacia el norte y el sur de la Bahía de Bengala y alcanzó Bangladesh en diciembre de 1992. Sólo en esa ciudad fue responsable de más de 100 000 casos de cólera en los tres primeros meses de 1993. A continuación se propagó por el subcontinente indio y a los países vecinos, y afectó a Pakistán, Nepal, China occidental, Tailandia y Malasia a finales de 1994 (fig. 140-2). La cepa recibió el nombre de *V. cholerae* O139 Bengala, en

reconocimiento de su nuevo antígeno somático O y su origen geográfico. Las manifestaciones clínicas y las características epidemiológicas de la enfermedad causada por la cepa O139 Bengala son indistinguibles de las debidas al cólera O1. Sin embargo, la inmunidad previa a esta última no confiere protección frente a la primera. Debido a que la inmunidad natural adquirida frente a *V. cholerae* O1 no confiere protección cruzada frente a la cepa O139 Bengala, no es probable que las vacunas que se están desarrollando contra el primero sean eficaces contra la segunda.

FIGURA 140-2.



Propagación de *Vibrio cholerae* O139 en el subcontinente indio y otras partes de Asia, 1992 a 1994. (Cortesía del *Dr. Robert V. Tauxe, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta*.)

Algunas autoridades consideraron que la aparición de *V. cholerae* O139 señalaba el comienzo de la octava pandemia mundial de cólera. De hecho, de la misma manera que la cepa O1 El Tor había sustituido el biotipo clásico que la precedió, en 1993 la cepa O139 Bengala sustituyó pronto a la O1 El Tor como la cepa ambiental más frecuente y como causa predominante de cólera clínico en las regiones en las que había aparecido. Sin embargo, a principios de 1994 la cepa O1 El Tor había recuperado su predominio en Bangladesh. En la actualidad, predomina aún *V. cholerae* O1 en casi todas las regiones del sudeste asiático; en otras reaparece periódicamente O139.

Patogenia

En último término, el cólera es una enfermedad mediada por toxinas. La diarrea acuosa característica se debe a la acción de la toxina del cólera (*cholera toxin*, CT), una potente enterotoxina proteínica elaborada por el microorganismo en el intestino delgado. Para que *V. cholerae* pueda colonizar el intestino delgado y producir CT, primero debe reconocer, hacer frente y atravesar diversos medios hostiles. El primero de ellos es el medio ácido del estómago. *V. cholerae* depende, en parte, de que el inóculo sea de gran tamaño (p. ej., comparado con el necesario para la colonización de *Shigella*) para que algunos microorganismos puedan eludir los efectos bactericidas de la acidez gástrica. Si resulta eficaz, *V. cholerae* debe a continuación atravesar la capa mucosa de la porción superior del intestino delgado. La quimiotaxis, la movilidad y un conjunto de proteasas permiten que *V. cholerae* atraviese el gel que recubre el epitelio intestinal. Su fijación al epitelio intestinal está mediada por el "pilus" corregulado por la toxina (*toxin-coregulated pilus*, TCP), así llamado porque su síntesis se produce en paralelo con la de la CT. El producto del gen *toxR* regula en forma coordinada CT, TCP y otros factores de virulencia. La proteína ToxR modula la expresión de los genes de virulencia en respuesta a señales ambientales, por medio de una cascada de proteínas regulatorias. La virulencia de *V. cholerae* es controlada por fenómenos de regulación adicionales, entre ellos el número de elementos en la población bacteriana (fenómeno denominado *percepción de* quórum).

Una vez que se ha establecido en el intestino delgado del ser humano, el microorganismo produce la CT, que se compone de una mitad enzimática monomérica (subunidad A) y de otra mitad de unión pentamérica (subunidad B). El pentámero B se une al gangliósido G_{M1}, un receptor glucolipídico de la superficie de las células epiteliales para la toxina, y esta unión hace posible la liberación de la subunidad A al citosol. La subunidad A activada (A_1) transfiere de una manera irreversible la ADP-ribosa del dinucleótido de nicotinamida-adenina a la proteína específica de esta subunidad, que es el componente regulador de la ciclasa de adenilato que se une a GTP en las células del epitelio intes-tinal. La proteína G ribosilada por ADP regula al alza la actividad de la ciclasa de adenilato; el resultado es la acumulación intracelular de niveles altos de AMP cíclico. Por su parte, el AMP cíclico inhibe el sistema de entrada de sodio de las células de las vellosidades y activa el sistema de salida de cloruro en las células de las criptas, lo que determina la acumulación de cloruro sódico dentro de la luz intestinal. Como el agua se mueve pasivamente para mantener la osmolaridad, se acumula un líquido isotónico en la luz intestinal. Cuando el volumen de dicho líquido supera la capacidad de resorción del resto del intestino, se produce una diarrea acuosa. Si no se reponen de forma suficiente los líquidos y electrólitos perdidos, se instaura el choque (a causa de la deshidratación tan profunda) y la acidosis (por la pérdida de bicarbonato). Aunque la alteración de la vía de la ciclasa de adenilato es el principal mecanismo por el que la CT causa un exceso de secreción de líquidos, no es el único mecanismo que interviene. Cada vez es mayor el número de pruebas que indica que la CT también potencia la secreción intestinal a través de las prostaglandinas y los receptores de histaminas nerviosos.

Los genes que codifican la CT (*ctxAB*) forman parte del genoma de un bacteriófago denominado CTXΦ. El receptor de este fago sobre la superficie de *V. cholerae* es el TCP, factor esencial para la colonización intestinal. Después de la infección con células de *V. cholerae* TCP+ *ctxAB*⁻, el genoma CTXΦ se integra de forma estable en un punto específico del cromosoma de *V. cholerae*. Como *ctxAB* forma parte de un elemento genético móvil (CTXΦ), la transferencia horizontal del fago puede ser la responsable de la aparición de nuevos serogrupos toxigénicos de *V. cholerae*. Hay otra serie de genes importantes para la patogenicidad de *V. cholerae,* como los genes que codifican la biosíntesis de TCP, los que codifican los factores accesorios de colonización y los que regulan la expresión de los factores de virulencia, que están agrupados en uno o dos cromosomas de *V. cholerae*. Estos grupos de genes de la virulencia se denominan islas de patogenicidad de *V. cholerae*. En otros patógenos bacterianos también se observan agrupamientos similares de genes de la virulencia. Parece que estas islas de patogenicidad se adquieren a través de una transferencia génica horizontal.

Vibrio cholerae O139 Bengala guarda gran semejanza con las cepas O1 El Tor de la séptima pandemia y al parecer ha surgido a partir de ellas por transferencia génica horizontal. Comparte los atributos de virulencia y los mecanismos patogénicos generales de los vibriones O1. De hecho *V. cholerae* O139 Bengala es prácticamente idéntica a las cepas de *V. cholerae* O1 El Tor de la séptima pandemia, excepto por dos diferencias importantes: la producción del nuevo lipopolisacárido O139 y una cápsula de polisacárido de antígeno O vinculada inmunológicamente con él. La capacidad de producir LPS O139 se debe a la sustitución de un segmento de DNA de 22 kb que codifica la síntesis del antígeno O1 por un segmento de 35 kb que contiene los genes que codifican el LPS O139 y la biosíntesis de la cápsula. La encapsulación no es una característica de las cepas O1 y puede explicar la resistencia de las cepas O139 al suero humano *in vitro* así como el desarrollo de bacteriemia de O139 observado en algún caso.

Manifestaciones clínicas

Después de un período de incubación de 24 a 48 h, el cólera comienza de manera súbita por una diarrea acuosa indolora, que puede adquirir pronto proporciones voluminosas y que a menudo se sigue poco después de vómito. En los casos más graves, el volumen fecal supera 250 ml/kg en las primeras 24 h. Si no se reponen los líquidos y electrólitos, el enfermo sufre un choque hipovolémico y fallece. En general, no se observa fiebre. Los calambres originados por los trastornos electrolíticos son frecuentes. Las heces tienen un aspecto característico: líquido no bilioso, gris, ligeramente opaco, con restos de moco, sin sangre y con un olor ligeramente dulce, no molesto. Se ha aplicado el apodo de heces en "agua de arroz" por su semejanza con el agua en la que se ha lavado el arroz. Los síntomas clínicos son paralelos a la reducción de volumen: cuando la pérdida alcanza 3 a 5% del peso corporal normal, aparece sed; si la pérdida es de 5 a 8%, se observa hipotensión postural, debilidad, taquicardia y disminución de la turgencia cutánea; por encima de 10% aparecen oliguria, pulsos débiles o ausentes, hundimiento de los globos oculares (y en los lactantes de las fontanelas), fruncimiento de la piel ("piel de lavanderas"), somnolencia y coma. Las complicaciones derivan

exclusivamente de los efectos de la pérdida de volumen y electrólitos, y comprenden, entre otras, insuficiencia renal secundaria a necrosis tubular aguda. Por tanto, las complicaciones se evitan administrando un tratamiento hidrosalino apropiado, con lo que se limita el proceso, que se resuelve en unos pocos días.

Los datos de laboratorio suelen revelar una elevación del hematócrito (debida a hemoconcentración) en enfermos sin anemia, leucocitosis neutrofílica ligera, elevaciones del nitrógeno de la urea sanguínea y de la creatinina compatibles con hiperazoemia prerrenal; niveles de sodio, potasio y cloruro normales; bicarbonato considerablemente disminuido (<15 mmol/L); y una elevación del hiato aniónico (debido a aumento simultáneo de lactato, proteínas y fosfatos del suero). El pH en sangre arterial suele ser bajo (7.2, aproximadamente).

Diagnóstico

La sospecha clínica de cólera se puede confirmar identificando *V. cholerae* en las heces; no obstante, debe buscarse específicamente este microorganismo. En manos expertas se puede detectar de modo directo con el microscopio de campo oscuro en las preparaciones en fresco de heces recientes y puede precisarse el serotipo por inmovilización con antisueros específicos anti-Inaba o anti-Ogawa. El aislamiento de laboratorio requiere la utilización de un medio selectivo. El mejor es el agar de tiosulfato-citrato-sales biliares-sacarosa (TCBS), donde el microorganismo crece formando colonias planas amarillas. Si se produce un retraso en el procesamiento de la muestra debe inocularse también medio de transporte de Carey-Blair o medio alcalino enriquecido con agua de peptona. En las zonas endémicas no es necesario proceder a la confirmación y caracterización bioquímicas, pero conviene hacerlo en los lugares en los que *V. cholerae* es raro. Para identificar *V. cholerae* es suficiente con las pruebas bioquímicas homologadas para las enterobacteriáceas. Todos los vibriones son oxidasa-positivos.

La utilidad de los coprocultivos para el diagnóstico de la infección por *V. cholerae* disminuye al final de la enfermedad o cuando se inicia un tratamiento antibacteriano eficaz. Aunque por lo general no se pueden medir en los laboratorios clínicos, los títulos séricos de anticuerpos vibriocidas pueden utilizarse para confirmar el diagnóstico en regiones del mundo que no son endémicas para el cólera. Se han desarrollado instrumentos diagnósticos basados en anticuerpos monoclonales y métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa sobre sondas de DNA para *V. cholerae* O1 y O139.

Tratamiento

El cólera es fácil de tratar; sólo requiere la reposición rápida y suficiente de líquidos, electrólitos y bases. Las tasas de mortalidad de la enfermedad adecuadamente tratada suelen ser inferiores a 1%. No obstante, el análisis de un brote extenso de cólera entre pasajeros de una línea aérea procedentes de un país de carácter endémico y con destino a Estados Unidos puso de manifiesto que los profesionales sanitarios de Estados Unidos a menudo equivocaban el diagnóstico y no tenían conocimientos suficientes sobre los principios del tratamiento de esta enfermedad. Se ha

demostrado de forma concluyente que los líquidos se pueden administrar por vía oral, aprovechando el mecanismo de cotransporte de hexosa-Na+, por el que Na+ atraviesa la mucosa intestinal junto con una molécula que es transportada activamente, como la glucosa. Como las pérdidas de Na^+ por las heces son altas, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda líquidos que contengan 90 mmol/L de Na+ (cuadro 140-1). Esta cantidad de Na^+ es mayor de la que se requiere para tratar la diarrea debida a gran parte de las demás causas. Esta solución se puede administrar sin problemas, incluso a los lactantes, si se alterna con líquidos exentos de sodio como la leche materna o el agua. Para mayor simplificación, la OMS aconseja la administración sistemática de esta solución única en la enfermedad diarreica, más que intentar elegir diferentes formulaciones en función de la causa.

Cuadro 140-1. Composición de la solución de rehidratación oral (ORS) de la Organización Mundial de la Salud[a,b]

Constituyente	Concentración, mmol/L
Na^+	90
K^+	20
Cl^-	80
Citrato[c]	10
Glucosa	110

[a] Contiene (por envase; se añadirá 1 L de agua potable): NaCl, 3.5 g; $Na_3C_6H_5O_7 \cdot 2H_2O$, 2.9 g; KCl, 1.5 g, y glucosa, 20 gramos.

[b] Si no se cuenta con la ORS preparada, se puede elaborar de una manera sencilla en el domicilio mezclando 5 g de NaCl (aproximadamente una cucharada de té rasa) con 50 g de arroz precocido o con 40 g de sacarosa en 1 L de agua potable. En este caso, se debe administrar potasio por otra vía (p. ej., en zumo de naranja o agua de coco).

[c] Citrato, 10 mmol/L, que suministra HCO_3, 30 mmol/litro.

Las formulaciones basadas en cereales están recibiendo una atención creciente como soluciones de rehidratación oral alternativas. Debido a su baja osmolaridad, pueden reducir la eliminación de heces. También se ha evaluado una mezcla de bajo contenido en azúcar y sal en los pacientes con cólera, con resultados favorables. Sin embargo, existe cierta preocupación acerca de su seguridad, en particular en relación con el hecho de si pudiese provocar hiponatremia importante en pacientes con diarrea moderada o intensa. Dado que las soluciones de rehidratación oral comerciales también contienen concentraciones de glucosa y sodio inferiores a las presentes en la formulación de la OMS, no se deben utilizar todavía de forma sistemática en el tratamiento del cólera.

En los enfermos con deshidratación grave es preferible iniciar la rehidratación por vía intravenosa, si es posible. Como la acidosis profunda (pH <7.2) es frecuente en este grupo, la elección más adecuada entre los productos comercializados es el Ringer lactato (cuadro 140-2). Se requieren además suplementos de potasio, de ser posible por vía oral. El déficit total de líquidos en los enfermos con deshidratación grave (10% o más del peso corporal) se puede reponer sin problemas en las primeras 4 h de tratamiento, administrando la mitad en la primera hora. A continuación, se prosigue en general con el tratamiento oral, intentando igualar el aporte de líquidos con la excreción. Sin embargo, en los enfermos con diarrea voluminosa continuada puede ser preciso el tratamiento intravenoso prolongado para compensar las pérdidas gastrointestinales de líquido. Puede desarrollarse hipocaliemia grave, pero responde a los suplementos de potasio por vía intravenosa u oral. Cuando no existe un equipo apropiado para vigilar la evolución del enfermo, la rehidratación oral y la administración de suplementos de potasio orales resultan más seguros que el tratamiento intravenoso.

Cuadro 140-2. Composición de electrólitos de las heces del cólera y de la solución de rehidratación intravenosa

	Concentración, mmol/L			
Sustancia	**Na^+**	**K^+**	**Cl^-**	**Base**
Heces				
Adulto	135	15	90	30
Niño	100	25	90	30
Ringer con lactato	130	4[a]	109	28

[a] Se requieren suplementos de potasio, de ser posible por vía oral, para compensar las pérdidas habituales de K^+ en las heces.

Aunque no son necesarios para la curación del proceso, el uso de antibióticos a los que el microorganismo sea sensible reduce la duración y el volumen de las pérdidas hídricas y apresura la eliminación de microorganismos por las heces. Una sola dosis de tetraciclina (2 g) o de doxiciclina (300 mg) resulta eficaz en los adultos, pero no se recomienda en los niños menores de ocho años de edad debido a su posible depósito en los huesos y en los dientes en desarrollo. La aparición de resistencias farmacológicas constituye una preocupación siempre presente en este contexto. Para los adultos con cólera en zonas en las que la resistencia a las tetraciclinas es prevalente, la ciprofloxacina, ya sea en dosis única (30 mg/kg, sin superar una dosis total de 1 g) o en un ciclo corto (15 mg/kg dos veces al día durante tres días, sin superar una dosis total diaria de 1 g), o la eritromicina (un total de 40 mg/kg diarios en tres dosis divididas durante tres días) son sustitutivos eficaces desde el punto de vista clínico. Ambos fármacos demuestran gran eficacia en la reducción de la eliminación total de heces, y ambos son significativamente mejores que el trimetoprim-sulfametoxazol. Debido al alto coste de las quinolonas, la OMS recomienda la eritromicina como la

primera alternativa a la tetraciclina. Para los niños, la furazolidona ha sido el fármaco recomendado y trimetoprim-sulfametoxazol el medicamento de segunda elección. Debido a aspectos relacionados con el coste y la toxicidad de los restantes fármacos, la eritromicina es una buena elección en el cólera pediátrico.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16760445]

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16760452]

Control

Durante los brotes, en primer lugar debe hacerse todo lo posible para tratar de identificar a los contactos de los casos y administrar tratamiento a los portadores en fase de incubación. A continuación debe iniciarse un estudio epidemiológico para establecer el mecanismo de transmisión y diseñar la estrategia más adecuada dirigida a interrumpirlo. Es necesario establecer centros de rehidratación y enseñar las técnicas de rehidratación, ya que ambos son esenciales para disminuir la mortalidad.

Prevención

El abastecimiento de agua limpia, las instalaciones higiénico-sanitarias para la eliminación de las heces, la mejoría del estado de nutrición y las normas higiénicas en la preparación y conservación de los alimentos en el hogar podrían reducir considerablemente la incidencia del cólera. Se ha prestado mucha atención en los dos últimos decenios a la preparación de una vacuna contra el cólera, centrada especialmente en el empleo de una vacuna de cepas vivas por vía oral. La vacuna tradicional de bacterias muertas por vía intramuscular aporta muy poca protección a los sujetos no inmunizados y provoca reacciones adversas, como dolor en el lugar de inyección, malestar general y fiebre. La limitada eficacia de la vacuna se debe, por lo menos en parte, a su incapacidad para inducir una respuesta inmunitaria local en la superficie de la mucosa intestinal.

Se están desarrollando dos tipos de vacuna oral. La primera es la vacuna de células bacterianas muertas enteras (*whole-cell*, WC), preparada con y sin la subunidad B no tóxica de la CT (vacuna WC/BS y vacuna WC, respectivamente). La segunda es la vacuna de bacterias vivas atenuadas. Durante los ensayos realizados en Bangladesh, las dos vacunas con bacterias muertas confirieron una protección cercana a 50% en comparación con el placebo a lo largo de un período de observación de tres años. La eficacia protectora de la vacuna WC/BS resultó superior a la de la vacuna WC durante los ocho primeros meses de seguimiento (69 frente a 41%), pero se observó una equivalencia o una eficacia menor a partir de este momento. La inmunidad se mantuvo relativamente constante en las personas vacunadas a una edad superior a los cinco años, pero los resultados obtenidos fueron peores en los niños vacunados a edades inferiores. En Europa es posible contar con la vacuna WC/BS, pero no en Estados Unidos.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 15993232]

La segunda estrategia es la obtención de una cepa atenuada viva (para la vacuna), por ejemplo, al

aislar o crear mutantes sin los genes que codifican CT. La cepa CVD 103-HgR, con la cual se elabora la vacuna oral de vibriones de cólera vivos autorizada para vacunar a viajeros en Europa, se obtuvo de la cepa *V. cholerae* del biotipo clásico, y contiene una deleción del gen de la subunidad A. La cepa en cuestión ha sido estudiada ampliamente en voluntarios, es poca su excreción por las heces de los seres humanos vacunados, pero una sola dosis aumenta en grado considerable el título de anticuerpos vibriocidas en aproximadamente 75% de los receptores, incluidos niños entre dos y cuatro años de edad, prácticamente sin efectos adversos. Por desgracia, en un gran estudio de campo hecho en niños de Indonesia la vacuna no indujo protección contra el cólera clínico. A partir de *V. cholerae* El Tor y O139 se han preparado otras cepas vivas atenuadas que están en fase de estudio como probables vacunas para el ser humano. Dada la mínima eficacia de las vacunas parenterales existentes, la vacunación contra el cólera se recomienda a los viajeros estadounidenses solamente si la exigen las normas sanitarias de los países que pretenden visitar.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Otras especies de vibriones

El género *Vibrio* incluye algunos patógenos para el ser humano que no causan el cólera clínico. Los vibriones no coléricos, que abundan en aguas costeras de todo el mundo, pueden alcanzar un número importante en los tejidos de moluscos que se alimentan por medio de *filtros*. Como consecuencia, los seres humanos se infectan a menudo después de ingerir agua de mar o crustáceos crudos o mal cocidos (cuadro 140-3). Es posible identificar en cultivos en agar-sangre o medio de MacConkey, a muchos de los vibriones no coléricos, ya que ambos contienen suficiente cloruro de sodio como para favorecer la proliferación de estas especies halófilas. En el laboratorio de microbiología, es posible diferenciar especies de los vibriones mencionados por medio de métodos bioquímicos corrientes. De los microorganismos en cuestión, los más importantes son *V. parahaemolyticus* y *V. vulnificus*.

Cuadro 140-3. Características de algunos vibrios que no producen cólera

Microorganismo	Vehículo o actividad	Persona de riesgo	Síndrome
V. parahaemolyticus	Marisco, agua de mar	Normal	Gastroenteritis
	Agua de mar	Normal	Infección de las heridas
V. cholerae no O1	Marisco, viajes	Normal	Gastroenteritis
	Agua de mar	Normal	Infección de las heridas, otitis media
V. vulnificus	Marisco	Inmunodeprimido[a]	Sepsis, celulitis secundaria
	Agua de mar	Normal	Infección de las heridas, celulitis
V. alginolyticus	Agua de mar	Normal	Infección de las heridas, celulitis, otitis
	Agua de mar	Quemaduras, hospedadores inmunodeprimidos	Sepsis

[a] En particular hepatopatía o hemocromatosis.

Fuente: Cuadro 161-3 en *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14ª edición.

Los dos grandes tipos de síndromes que ocasionan las especies de vibriones que se examinaron

antes son las enfermedades de vías gastrointestinales (causadas por *V. parahaemolyticus*, *V. cholerae* no O1, *V. mimicus, V. fluvialis, V. hollisae* y *V. furnissii*) e infecciones de partes blandas (causadas por *V. vulnificus, V. alginolyticus* y *V. damsela*). *V. vulnificus* también causa sepsis primaria en algunos individuos inmunodeficientes. *V. parahaemolyticus* ocasiona casos aislados e infección de heridas e incisiones y otitis, y casos todavía más raros de sepsis.

Especies relacionadas predominantemente con trastornos gastrointestinales

V. parahaemolyticus

Esta cepa, que tiene una gran distribución en entornos marinos, prolifera en concentraciones salinas de incluso 8 a 10%. En un principio se pensó que había intervenido en casos de enteritis en Japón, en 1953 y, según un estudio, ocasionó 24% de los casos notificados, una cifra que puede atribuirse a la práctica japonesa frecuente de ingerir productos marinos crudos. Desde esa fecha se ha identificado a *V. parahaemolyticus* como un patógeno intestinal importante en muchas regiones del planeta. En Estados Unidos, algunos brotes de diarrea de origen extrahospitalario causados por ese microorganismo se han atribuido al consumo de mariscos mal cocidos o manipulados de manera impropia, o de otros alimentos contaminados con agua de mar. Desde mediados del decenio de 1990, la incidencia de infecciones por *V. parahaemolyticus* ha aumentado en varios países, incluido Estados Unidos. Tal aumento ha dependido de los serotipos O3:K6, O4:K68 y O1:K-no tipificable, que guardan relación genética mutua. La capacidad enteropatógena de *V. parahaemolyticus* guarda estrecha relación con su capacidad de originar hemólisis en el medio de agar Wagatsuma *(fenómeno de Kanagawa)*. La secuencia genómica de *V. parahaemolyticus* contiene una isla de patogenia; un conjunto de genes posiblemente vinculados con la virulencia. No se ha dilucidado el mecanismo por el cual dicho microorganismo origina diarrea, pero debe sospecharse como posible agente causal en todos los casos de diarrea que se han vinculado desde el punto de vista epidemiológico con el consumo de mariscos o con la propia agua de mar.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16207848]

Las infecciones por *V. parahaemolyticus* originan dos cuadros gastrointestinales diferentes en su presentación inicial. El más común de esos cuadros (que comprende casi todos los casos en Estados Unidos) se caracteriza por diarrea acuosa, que suele aparecer junto con cólicos abdominales, náusea y vómito y que en alrededor de 25% de los pacientes se acompaña también de fiebre y escalofríos. Después de un período de incubación que va de 4 h a cuatro días, aparecen los síntomas, que persisten tres días en promedio. La disentería, que es el cuadro inicial menos frecuente, se caracteriza por cólicos abdominales intensos, náusea, vómito y expulsión de heces con sangre o moco. Se han notificado casos de este síndrome en la India y Bangladesh.

La mayor parte de los casos de enfermedades gastrointestinales causadas por *V. parahaemolyticus*, independientemente del cuadro inicial, ceden por sí solos y no necesitan antimicrobianos ni hospitalización. Sólo en casos raros el enfermo muere. Las infecciones graves se vinculan con

enfermedades primarias como diabetes, hepatopatía pre-existente, estados de sobrecarga de hierro o inmunodepresión. El caso esporádico de un paciente grave debe tratarse con soluciones de re-posición y antibióticos, en la misma forma que se ha descrito en el có-lera.

Vibrio cholerae no O1

Este microorganismo es muy heterogéneo, y prácticamente idéntico a *V. cholerae* O1 según los métodos bioquímicos corrientes, pero no aglutina en el antisuero O1. Las cepas que no son O1 han originado algunos brotes perfectamente estudiados de gastroenteritis de origen alimentario y han ocasionado casos esporádicos de otitis media, infección de heridas e incisiones y bacteriemia. A semejanza de otros vibriones, *V. cholerae* no O1 está distribuido ampliamente en los entornos marinos. En muchas de estas situaciones, los casos identificados en Estados Unidos se han vinculado con el consumo de ostras (ostiones) crudas o con un viaje reciente, característicamente a México. El amplio espectro clínico de la enfermedad diarreica causada por tales microorganismos quizá proviene de sus atributos de virulencia heterogénea propia del grupo. Aunque técnicamente es un *Vibrio* no O1, *Vibrio cholerae* O139 Bengala no se clasifica en este grupo porque éste sí puede causar cólera epidémico.

En Estados Unidos, aproximadamente 50% de todos los microorganismos *V. cholerae* no O1 aislados provienen de muestras de heces. El período habitual de incubación en caso de gastroenteritis por tales microorganismos es menor de dos días y el cuadro clínico dura dos a siete días aproximadamente. El individuo puede expulsar abundantes excrementos acuosos, o sus heces estar parcialmente formadas, ser menos voluminosas y mostrar sangre o moco. La diarrea origina deshidratación profunda. Muchos casos presentan cólicos abdominales, náusea, vómito y fiebre. A semejanza de los enfermos de cólera, los individuos gravemente deshidratados deben recibir soluciones orales o intravenosas; no se ha definido la utilidad de los antibióticos.

Las infecciones extraintestinales por *V. cholerae* no O1 por lo común aparecen después de la exposición a agua de mar, sea por motivos ocupacionales o recreativos. Cerca de 10% de los *V. cholerae* no O1 aislados provienen de casos de infección de heridas o incisiones; 10%, de casos de otitis media, y 20% de casos de bacteriemia (que particularmente muestra propensión a aparecer en individuos con hepatopatías). Las infecciones extraintestinales deben tratarse con antibióticos. Son escasos los datos para orientar en la selección de dichos agentes y sus dosis, pero muchas de las cepas son sensibles *in vitro* a tetraciclinas, ciprofloxacina y cefalosporinas de la tercera generación.

Especies que originan predominantemente infección de partes blandas o bacteriemia

V. vulnificus

(véase también el cap. 110.) El vibrión en cuestión es la causa más frecuente de infecciones graves por la especie *Vibrio* en Estados Unidos. A semejanza de muchos vibriones, dicho microorganismo prolifera en los meses cálidos del verano y para multiplicarse necesita un entorno salino. En este

país, las infecciones en los seres humanos suelen aparecer en los estados costeros entre mayo y octubre y afectan con mayor frecuencia a varones mayores de 40 años de edad. Se ha vinculado inequívocamente a *V. vulnificus* con dos síndromes diferentes: sepsis primaria, que suele afectar a individuos con alguna hepatopatía primaria, e infección primaria de heridas e incisiones que por lo común ataca individuos sin alguna enfermedad primaria. Algunos autores han sugerido que *V. vulnificus* también causa gastroenteritis, independiente de otras manifestaciones clínicas. *V. vulnificus* posee diversos atributos de virulencia que incluyen una cápsula que le confiere resistencia a la fagocitosis, y a la actividad bactericida del suero humano, y también una citolisina. La virulencia del microorganismo, que se mide como 50% de la dosis mortal en ratones, aumenta en grado considerable en casos de sobrecarga de hierro; la observación anterior es compatible con la propensión que tiene *V. vulnificus* de infectar a las personas con hemocromatosis.

La sepsis primaria suele aparecer en individuos cirróticos o con hemocromatosis. Sin embargo, la bacteriemia por *V. vulnificus* también puede afectar a personas con trastornos hematopoyéticos o insuficiencia renal crónica; a aquéllas que utilizan fármacos inmunosupresores o consumen bebidas alcohólicas, o (en casos raros) a individuos sin alguna enfermedad primaria identificada. Después de un período medio de incubación de 16 h, aparecen malestar generalizado, escalofríos, fiebre (temperatura media, 39.8°C) y postración. Se ha observado que 33% de los pacientes terminan por mostrar hipotensión, que suele manifestarse desde la hospitalización. En casi todos los casos aparecen manifestaciones cutáneas (por lo común en 36 h a partir del comienzo) y abarcan, de manera característica, las extremidades (las pélvicas con mayor frecuencia que las escapulares). En una sucesión frecuente, después de las zonas eritematosas aparecen equimosis, vesículas y ampollas. De hecho, la aparición de sepsis y las lesiones ampollosas de la piel sugieren el diagnóstico en situaciones apropiadas. También se identifican a veces necrosis y esfacelo. En los estudios de laboratorio se identifica leucopenia con mayor frecuencia que la leucocitosis, trombocitopenia y mayores niveles de productos de degradación de fibrina. Se ha podido cultivar *V. vulnificus* de la sangre o de lesiones cutáneas. La tasa de mortalidad se acerca a 50% y muchos de los individuos que fallecen lo hacen por la septicemia incontrolable. Por tal razón, es de máxima importancia el tratamiento inmediato, que debe incluir antibioticoterapia sobre bases empíricas, desbridamiento intensivo y medidas de apoyo general. *V. vulnificus* es sensible *in vitro* a diversos antibióticos, incluidos tetraciclinas, fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera generación. Los datos obtenidos de modelos animales sugieren que para combatir la septicemia por *V. vulnificus* debe utilizares una fluoroquinolona o la combinación de minociclina y cefotaxima.

V. vulnificus puede infectar heridas o incisiones recientes o antiguas que se pongan en contacto con agua marina; es posible que el individuo haya tenido (o no) alguna enfermedad primaria. Después de un lapso de incubación breve (4 h a cuatro días; media, 12 h) comienza la enfermedad, con signos como hinchazón, eritema y, en muchos pacientes, dolor intenso alrededor de la herida. Después de esos signos y síntomas aparece celulitis, que se propaga pronto y a veces se acompaña de lesiones vesiculosas, ampollosas o necróticas. Pocas veces hay siembra metastásica de la

infección. Muchos de los enfermos tienen fiebre (temperatura de 38.9°C como mediana) y leucocitosis. Se puede cultivar *V. vulnificus* de las lesiones de piel, y a veces de la sangre. La cura suele conseguirse mediante antibioticoterapia y desbridamiento inmediato.

Vibrio alginolyticus

Esta especie se identificó por primera vez como patógeno humano en 1973 y en la actualidad se sabe que provoca infecciones ocasionales en las heridas, oídos y ojos. Es el vibrión con mayor tolerancia a la sal, ya que puede crecer en concentraciones salinas superiores a 10%. La mayor parte de las cepas clínicas proceden de heridas sobreinfectadas, posiblemente por contaminación en la playa. La gravedad de la infección es variable, pero el proceso no suele ser grave y responde adecuadamente a los antibióticos y al drenaje. Se han descrito algunos casos de otitis externa, otitis media o conjuntivitis. El tratamiento con tetraciclina suele conseguir la curación. *V. alginolyticus* representa una causa rara de bacteriemia en el hospedador inmunodeprimido.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Agradecimiento

Los autores reconocen con agradecimiento las valiosas aportaciones del doctor Robert Deresiewicz, coautor del presente capítulo en la 14ª edición de este tratado.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Ali A et al: *Vibrio vulnificus* sepsis in solid organ transplantation: A medical nemesis. J Heart Lung Transplant 14:598, 1995 [PMID: 7654744]

Begue RE et al: Community-based assessment of safety and immunogenicity of the whole cell plus recombinant B subunit (WC/rBS) oral cholera vaccine in Peru. Vaccine 13:691, 1995 [PMID: 7668039]

Besser RE et al: Diagnosis and treatment of cholera in the United States. Are we prepared? JAMA 272:1203, 1994 [PMID: 7933349]

Bhan MK et al: Clinical trials of improved oral rehydration salt formulations: A review. Bull WHO 72:945, 1994 [PMID: 7867142]

Blake PA: Epidemiology of cholera in the Americas. Gastroenterol Clin North Am 22:639, 1993 [PMID: 7691740]

Boyce TG et al: *Vibrio cholerae* O139 Bengal infections among tourists to Southeast Asia: An intercontinental foodborne outbreak. J Infect Dis 172:1401, 1995 [PMID: 7594688]

Bullen JJ et al: Hemochromatosis, iron and septicemia caused by *Vibrio vulnificus*. Arch Intern Med 151:1606, 1991 [PMID: 1872665]

Carpenter CCJ: The treatment of cholera: Clinical science at the bedside. J Infect Dis 166:2, 1992 [PMID: 1607698]

Clemens JD et al: Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh: Results from three-year follow-up. Lancet 335:270, 1990 [PMID: 1967730]

Colwell RR: Global climate and infectious disease: The cholera paradigm. Science 274:2025, 1996 [PMID: 8953025]

Daniels NA et al: *Vibrio parahaemolyticus* infections in the United States, 1973–1998. J Infect Dis 181:1661, 2000 [PMID: 10823766]

Fyfe M et al: Outbreak of *Vibrio parahaemolyticus* infections associated with eating raw oysters. MMWR 47:457, 1998

Glass RI et al: Cholera in Africa: Lessons on transmission and control for Latin America. Lancet 338:791, 1991 [PMID: 1681168]

Gore SM et al: Impact of rice based oral rehydration solution on stool output and duration of diarrhoea: Meta-analysis of 13 clinical trials. Br Med J 304:287, 1992 [PMID: 1531430]

Heidelberg JF et al: DNA sequence of both chromosomes of the cholera pathogen *Vibrio cholerae*. Nature 406:477, 2000 [PMID: 10952301]

Hoge CW et al: Epidemiological study of *Vibrio cholerae* O1 and O139 in Thailand: At the advancing edge of the eighth pandemic. Am J Epidemiol 143:263, 1996 [PMID: 8561160]

Karaolis DK et al: A *Vibrio cholerae* pathogenicity islnd associated with epidemic and pandemic strains. Proc Natl Acad Sci USA 95:3134, 1998 [PMID: 9501228]

Khan WA et al: Comparative trial of five antimicrobial compounds in the treatment of cholera in adults. Trans R Soc Trop Med Hyg 89:103, 1995 [PMID: 7747291]

Kizer KW: *Vibrio vulnificus* hazard in patients with liver disease. West J Med 161:64, 1994 [PMID: 7941517]

Lacey SW et al: Cholera: Calamitous past, ominous future. Clin Infect Dis 20:1409, 1995 [PMID: 7620035]

Levine WC, Griffin PM: *Vibrio* infections on the Gulf Coast: Result of first year of regional surveillance. J Infect Dis 167:479, 1993 [PMID: 8421186]

Lin W et al: Identification of a *Vibrio cholerae* RTX toxin gene cluster that is tightly linked to the cholera toxin prophage. Proc Natl Acad Sci USA 96:1071, 1999 [PMID: 9927695]

Makino K et al: Genome sequence of *Vibrio parahaemolyticus*: A pathogenic mechanism distinct from that of *V. cholerae*. Lancet 361:743, 2003 [PMID: 12620739]

McCarthy SA, Khambaty FM: International dissemination of epidemic *Vibrio cholerae* by cargo ship ballast and other nonpotable waters. Appl Environ Microbiol 60:2597, 1994 [PMID: 8074532]

Mekalanos JJ, Sadoff JC: Cholera vaccines: Fighting an ancient scourge. Science 265:1387, 1994 [PMID: 8073279]

Miller MB et al: Parallel quorum sensing systems converge to regulate virulence in *Vibrio cholerae*. Cell 110:303, 2002 [PMID: 12176318]

Morris JG Jr: Non-O1 *V. cholerae*: A look at the epidemiology of an occasional pathogen. Epidemiol Rev 12:179, 1990 [PMID: 2286218]

Naficy A et al: Treatment and vaccination strategies to control cholera in sub-Saharan refugee settings. A cost-effectiveness analysis. JAMA 279:521, 1998 [PMID: 9480362]

Paneth N et al: A rivalry of foulness: Official and unofficial investigations of the London cholera epidemic of 1854. Am J Public Health 88:1545, 1998 [PMID: 9772861]

Ramakrishna BS et al: Amylase-resistant starch plus oral rehydration solution for cholera. N Engl J Med 342:308, 2000 [PMID: 10655529]

Raufman JP: Cholera. Am J Med 104:386, 1998 [PMID: 9576414]

Ruxin JN: Magic bullet: The history of oral rehydration therapy. Med Hist 38:363, 1994 [PMID: 7808099]

Ryan ET, Calderwood SB: Cholera vaccines. Clin Infect Dis 31:561, 2000 [PMID: 10987721]

Shapiro R et al: The role of Gulf Coast oysters harvested in warmer months in *Vibrio vulnificus* infections in the United States, 1988–1996. J Infect Dis 178:752, 1998 [PMID: 9728544]

Swerdlow DL et al: Severe life-threatening cholera associated with blood group O in Peru: Implications for the Latin American epidemic. J Infect Dis 170:468, 1994 [PMID: 8035040]

Tang HJ et al: In vitro and in vivo activities of newer fluoroquinolones against *Vibrio vulnificus*. Antimicrob Agents Chemother 46:3580, 2002 [PMID: 12384368]

Taylor DN et al: Cholera among Americans living in Peru. Clin Infect Dis 22:1108, 1996 [PMID: 8783724]

Waldor MK et al: Emergence of a new cholera pandemic: Molecular analysis of virulence determinants in *Vibrio cholerae* O139 and development of a live vaccine prototype. J Infect Dis 170:278, 1994 [PMID: 8035010]

Waldor MK et al: The *Vibrio cholerae* O139 serogroup antigen includes an O-antigen capsule and lipopolysacchride virulence determinants. Proc Natl Acad Sci USA 91:11388, 1994 [PMID: 7972070]

Waldor MK, Mekalanos JJ: Lysogenic conversion by a filamentous phage encoding cholera toxin. Science 272:1910, 1996 [PMID: 8658163]

Weber JT et al: Cholera in the United States, 1965–1991. Risks at home and abroad. Arch Intern Med 154:551, 1994 [PMID: 8122948]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Definición

La brucelosis es una zoonosis bacteriana transmitida en forma directa o indirecta a los seres humanos desde animales infectados, en particular rumiantes y cerdos domésticos. Desde hace tiempo su nombre coloquial ha sido de *fiebre ondulante*, por su carácter remitente. Muestra distribución mundial, salvo unos cuantos países en que fue erradicada de los reservorios animales (consultar el apartado de "Aspectos epidemiológicos" más adelante en este capítulo). El cuadro inicial suele ser de una enfermedad febril aguda, pero sus manifestaciones clínicas suelen ser muy heterogéneas y no hay un signo patognomónico que oriente el diagnóstico. Por tal razón, el diagnóstico clínico debe ser reforzado por los resultados de estudios bacteriológicos o serológicos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Agente causal

La brucelosis humana se debe a cepas de *Brucella*, gé-nero bacteriano que, según la información genética, abarca una sola especie, que es *Brucella melitensis*, con diversas variantes biológicas que muestran preferencias por hospedadores particulares. En aras de la comodidad, aún se emplea de una forma general la clasificación tradicional, basada en el nombre latino de la especie biológica a la que afecta; el esquema, calcado de las características epidemiológicas de la infección, identifica a *B. melitensis,* que es la causa más común de enfermedad sintomática en los seres humanos y que proviene principalmente de corderos, cabras y camellos; *B. abortus*, que por lo común se transmite desde el ganado vacuno o los bisontes; *B. suis*, que suele contagiarse de los cerdos, excepto una variante enzoótica de los renos y caribúes y otra enzoótica de roedores; y *B. canis*, cuya fuente de infección principal son los perros. Hay dudas en cuanto a que *B. ovis,* que origina enfermedad del aparato reproductor en ovejas, y *B. neotomae,* específica de roedores de desierto, intervengan en la enfermedad humana. Se han aislado otras brucelas de mamíferos marinos y quizá corresponden, como mínimo, a tres especies características de animales. Se ha señalado por lo menos un caso de enfermedad humana adquirida en el medio de laboratorio, causada por los tipos marinos mencionados, y también algunos casos de infección aparentemente natural.

Las brucelas son bacilos (o cocobacilos) no esporulados ni encapsulados, gramnegativos y pequeños. Proliferan en medio aerobio con peptona como sustancia base, incubados a 37°C; la proliferación de algunas especies es estimulada por la adición de CO_2 suplementario. *In vivo*, las brucelas se comportan como parásitos intracelulares facultativos. Son sensibles a la luz solar, la radiación ionizante y las temperaturas moderadas; se destruyen con la ebullición y la pasteurización, aunque son resistentes a la congelación y al secado (liofilización). Su resistencia al secado hace que sean estables en aerosol y ello facilita su transmisión por el aire. Las brucelas sobreviven incluso dos meses en quesos tiernos de leche de cabra u oveja; como mínimo, seis semanas en la tierra seca contaminada de orina, secreción vaginal o tejidos placentarios o fetales infectados y como mínimo seis meses en tierra húmeda o estiércol líquido conservado en un medio frío y oscuro. Las bacterias son destruidas fácilmente por diversos desinfectantes de uso común, si se usan en circunstancias óptimas, pero posiblemente sean mucho más resistentes a bajas temperaturas o en presencia de contaminación orgánica intensa.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aspectos epidemiológicos

La brucelosis es una zoonosis cuya aparición guarda íntima relación con su prevalencia en los animales domésticos. La prevalencia global real de la brucelosis en humanos no se conoce, por la imprecisión del diagnóstico y la inadecuación de los sistemas de notificación y vigilancia de muchos países. Incluso en países desarrollados, su verdadera incidencia pudiera ser 10 a 20 veces mayor que las cifras notificadas. La brucelosis de bovinos ha sido el punto central de programas de erradicación en muchas zonas del mundo y ya no se observa en poblaciones ganaderas de Australia, Nueva Zelandia, Bulgaria, Canadá, Chipre, Gran Bretaña (incluidas las islas del Canal de la Mancha), Japón, Luxemburgo, Rumania, los países de la Península Escandinava, Suiza, y las Repúblicas Checa y Eslovaca. Su incidencia en ganado vacuno ha disminuido a un nivel muy bajo en Estados Unidos y en la mayor parte de los países de Europa occidental, con un cuadro muy diverso en otras zonas del mundo. Se han señalado datos de que ha resurgido moderadamente la enfermedad en el ganado bovino de la porción oriental de Europa después de los cambios económicos experimentados en años recientes. Los intentos para erradicar la infección por *B. melitensis* en poblaciones de ovejas y cabras no han tenido resultados tan provechosos. Dichos intentos han dependido fundamentalmente de programas de vacunación, que han fluctuado con los cambios en las situaciones económicas y políticas. En algunos países como Israel, *B. melitensis* ha causado brotes graves en el ganado vacuno. La brucelosis representa aún un grave problema de salud pública en países de la Cuenca Mediterránea, en las zonas occidental, central y sur de Asia y en parte de África y América del Sur y del Centro.

La brucelosis humana suele vincularse con la exposición ocupacional o doméstica a animales infectados o sus productos. Entre las personas expuestas ocupacionalmente a la infección están los granjeros, ovejeros y cabreros, veterinarios y trabajadores de mataderos y plantas transformadoras de productos cárnicos en áreas endémicas. También están expuestos al peligro de contraer la enfermedad los miembros de la familia (incluidos niños) de las personas que intervienen en la cría de animales, aunque suele ser difícil diferenciar las infecciones de origen alimentario de la contaminación ambiental en esas circunstancias. También están en peligro las personas que trabajan en laboratorios y que participan en la manipulación de cultivos o muestras infectadas. Los viajeros y habitantes de urbes suelen contagiarse de la infección por el consumo de alimentos contaminados. En países que han erradicado la enfermedad, los casos nuevos por lo común provienen del contagio en países extranjeros. Los alimentos a los que se ha atribuido con mayor

frecuencia el contagio son los productos lácteos, en particular los quesos tiernos, la leche no pasteurizada y los helados de leche; la carne y la médula ósea crudas pueden ser el punto de partida de la infección, aunque en circunstancias excepcionales. Ha habido informes de casos de infección por contacto con productos cosméticos que contenían materiales fetales infectados. La transmisión de una persona a otra es muy rara y también lo es la infección por sangre o tejidos donados. La brucelosis es una infección intracelular crónica, pero no hay pruebas de que aumente su prevalencia o gravedad en personas con infección por VIH u otras formas de inmunodeficiencia o inmunodepresión.

La brucelosis se puede contagiar por ingestión o inhalación, por exposición de las mucosas o por vía percutánea. Se sabe que en algunos países, *B. melitensis* y *B. suis* han sido desarrolladas como armas biológicas y pudieran ser aprovechadas como formas de bioterrorismo (cap. 205). No hay que olvidar tal posibilidad en caso de que haya algún brote repentino e inexplicable.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Inmunidad y patogenia

Se supone que los mecanismos de inmunidad protectora contra la brucelosis humana son semejantes a los descritos en animales de laboratorio. La exposición al agente infectante genera respuestas inmunitarias de tipo humoral y celular. Los anticuerpos estimulan la eliminación de brucelas extracelulares, por su acción bactericida y al facilitar la fagocitosis por parte de polimorfonucleares, pero la respuesta de dichas inmunoglobulinas no erradica la infección. Pueden producirse infecciones intracelulares persistentes cuando los microorganismos son ingeridos por los macrófagos y otros tipos de células hemáticas. En los comienzos de la infección, las citocinas como la interleucina (IL) 12 estimulan la producción de interferón gamma, que activa respuestas de tipo T_H1 y estimula la activación de macrófagos. Estas últimas células activadas destruyen las brucelas intracelulares (tal vez por medio de la producción de productos intermedios de oxígeno reactivo) y así eliminan la infección. El factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor*, TNF-α) es sintetizado en los comienzos de la respuesta inmunitaria y estimula los linfocitos citotóxicos, con lo cual puede lograrse la erradicación parcial; sin embargo, la capacidad virulenta de *Brucella* para suprimir la respuesta de TNF-α pudiera explicar su escasa utilidad como elemento de protección. Las citocinas inflamatorias, incluidas IL-6 e IL-10 debilitan la respuesta protectora. Como ocurre con otros tipos de infección intracelular, se supone que la réplica inicial de las brucelas acaece dentro de las células de los ganglios linfáticos que drenan la linfa del punto de entrada. La propagación hematógena ulterior puede originar una infección localizada crónica en cualquier sitio del cuerpo, aunque los afectados con mayor frecuencia son el sistema reticuloendotelial, los tejidos musculoesqueléticos y las vías genitourinarias. En la brucelosis aparecen respuestas inflamatorias aguda y crónica y la reacción hística local puede incluir la formación de granulomas, con necrosis y caseificación o sin ellas. También pueden surgir abscesos, especialmente en la forma localizada crónica.

No se han definido con exactitud los factores que rigen la patogenia de *Brucella* y no se conocen en detalle los mecanismos que originan las manifestaciones de la enfermedad. La estrategia de supervivencia de los microorganismos gira alrededor de fenómenos que les permiten persistir dentro de los monocitos. El lipopolisacárido de *Brucella* (forma lisa), que posee una composición peculiar de cadena O, tiene actividad de endotoxina e interviene decisivamente en la capacidad pirógena y también en la resistencia a la fagocitosis y la destrucción en suero en el hospedador no inmune. No se han aislado exotoxinas específicas, pero sí se ha identificado un sistema de secreción

de tipo IV encargado de la secreción de proteínas que regulan la supervivencia y el "tráfico" intracelulares. El sistema en cuestión es activado por el pH bajo y las brucelas producen proteínas estables en ácido, que facilitan su supervivencia dentro de fagosomas y que aminoran la activación de la intensificación repentina del metabolismo oxidativo. También hay supresión de la apoptosis de macrófagos y de la fusión de fagosomas y lisosomas. Las brucelas virulentas son resistentes a las defensinas y generan una superóxido dismutasa de Cu-Zn que intensifica la resistencia a la acción de productos reactivos intermedios de oxígeno.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

La brucelosis casi siempre origina fiebre, que puede acompañarse de sudación profusa, especialmente por la noche. En áreas endémicas, la enfermedad es difícil de diferenciar de otras muchas que causan fiebre. Sin embargo, dos manifestaciones identificadas en el siglo XIX han permitido diferenciar la brucelosis de otras fiebres tropicales como la tifoidea y el paludismo: 1) sin tratamiento, la fiebre de la brucelosis sigue un perfil ondulante que persiste semanas, antes de comenzar el período afebril, que puede ir seguido de recaídas, y 2) la fiebre de la brucelosis se acompaña de signos y síntomas musculoesqueléticos en la mitad de los pacientes, aproximadamente.

Los síndromes clínicos causados por las diferentes especies (según la especie biológica afectada) son similares, aunque *B. melitensis* tiende a originar un cuadro inicial más agudo y agresivo y *B. suis* induce abscesos localizados. Las infecciones por *B. abortus* pueden tener un comienzo más insidioso, y con mayor facilidad se tornan crónicas.

El período de incubación varía de una semana a varios meses y la fiebre y otros síntomas pueden comenzar de manera repentina o insidiosa. Además de la fiebre y la hiperhidrosis, hay apatía y fatiga cada vez más intensas; pérdida del apetito y del peso y un cuadro inespecífico de mialgias, cefaleas y escalofríos. De una forma general, el cuadro inicial de la brucelosis sigue tres "perfiles": enfermedad febril que se asemeja a la fiebre tifoidea, aunque menos intensa; fiebre con monoartritis aguda, normalmente en cadera o rodilla en niños de corta edad; o fiebres de larga duración, postración y lumbalgia o coxalgia en ancianos. En una zona endémica (como sería gran parte del Medio Oriente), cabría pensar en la posibilidad de brucelosis en toda persona con fiebre y dificultad para la ambulación que acude a la clínica, mientras no se demuestre lo contrario.

Entre los datos que orientan al diagnóstico en la anamnesis están los viajes a un área endémica, el empleo en un laboratorio de microbiología diagnóstica, el consumo de leche no pasteurizada o sus productos (como serían quesos tiernos), el contacto con animales y, en un entorno endémico, el antecedente de un trastorno similar en la familia (en casi la mitad de los casos).

En la mayoría de los enfermos se advierten signos focales y los más comunes son dolor musculoesquelético y signos físicos en las zonas periférica y axil del esqueleto (40% aproximadamente de los casos). La osteomielitis por lo común afecta a las vértebras lumbares y dorsales inferiores (torácicas) y no a las vértebras cervicales y dorsales superiores. Las

articulaciones individuales más afectadas por la artritis séptica son las rodillas, las caderas, las sacroilíacas, los hombros y las esternoclaviculares y el cuadro característico puede ser de monoartritis o poliartritis. También puede acompañar a la artritis séptica una osteomielitis.

Además de las causas usuales de la osteomielitis vertebral o la artritis séptica, la entidad más importante por incluir en el diagnóstico diferencial es la tuberculosis. El aspecto mencionado tiene una enorme trascendencia en la estrategia terapéutica y en el pronóstico, ya que algunos antimicrobianos usados contra la brucelosis también se utilizan como antifímicos. La artritis séptica en la brucelosis evoluciona lentamente y comienza con pequeñas erosiones pericapsulares. En las vértebras, las erosiones anteriores de la lámina terminal superior suelen ser los primeros signos, para terminar con afección y esclerosis de toda la vértebra. A la postre surgen osteofitos anteriores, pero son raras la destrucción de las vértebras o la compresión de la médula espinal, que suelen sugerir la presencia de tuberculosis (cuadro 141-1).

Cuadro 141-1. Diferenciación de la brucelosis y la tuberculosis en las radiografías de la columna

	Brucelosis	Tuberculosis
Localización	Zona lumbar y otras	Zona dorsolumbar
Vértebras	Múltiples o vecinas	Vecinas
Discitis	Tardía	Temprana
Cuerpo vertebral	Intacto hasta etapa tardía	Desde el comienzo se pierden los contornos morfológicos
Compresión del conducto raquídeo	Rara	Frecuente
Epifisitis	Anterosuperior	General: regiones superior, o inferior del disco, central o subperióstica
Osteofitos	Anterolateral	Poco común
Deformidades	Pocas veces hay deformidad en cuña	Contornos cuneiformes anteriores, giba
Recuperación	Esclerosis, todo el cuerpo vertebral	Variable
Absceso paravertebral	Pequeños y localizados	Pérdida común y circunscrita, apófisis transversa
Absceso del psoas	Raro	Más probable

Otros órganos o sistemas pueden verse afectados en una forma que podría sugerir fiebre tifoidea (salmonelosis). En promedio, 25% de los enfermos tienen tos seca, con escasos cambios identificables en las radiografías de tórax, aunque puede haber neumonía, empiema, adenopatía intratorácica o abscesos pulmonares. Se sabe que 25% de los pacientes tienen hepatoesplenomegalia y 10 a 20%, linfadenopatía notable; el diagnóstico diferencial comprende

una fiebre glandular similar a la causada por el virus de Epstein-Barr, *Toxoplasma* o el citomegalovirus; la infección por VIH y la tuberculosis. Hasta 10% de los varones tienen orquiepididimitis aguda, que debe diferenciarse de la causada por parotiditis o de problemas quirúrgicos, como la torsión. También pueden producirse prostatitis, inflamación de las vesículas seminales, salpingitis y pielonefritis. En embarazadas infectadas hay una mayor incidencia de pérdida fetal, aunque no se ha descrito capacidad teratógena de las brucelas y su tendencia a ocasionar abortos es mucho menos intensa en los seres humanos que en los animales.

A menudo se afecta el sistema nervioso y sobrevienen depresión y letargo, cuya intensidad quizá no adviertan plenamente el paciente ni el médico, hasta después del tratamiento. Una proporción pequeña de enfermos sufre meningoencefalitis linfocítica, que remeda a la tuberculosis del sistema nervioso o trastornos no infecciosos y que puede complicarse por abscesos intracerebrales, alteración de diversos pares craneales y rotura de aneurismas micóticos.

En cerca de 1% de los pacientes surge endocarditis, que con gran frecuencia afecta a la válvula aórtica (natural o protésica). Cualquier área corporal puede verse afectada por abscesos metastásicos o inflamación; y suele haber predilección por las mamas en la mujer y la glándula tiroides. Pocas veces surgen maculopápulas inespecíficas y otras manifestaciones cutáneas y rara vez las percibe el paciente, incluso si están presentes.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

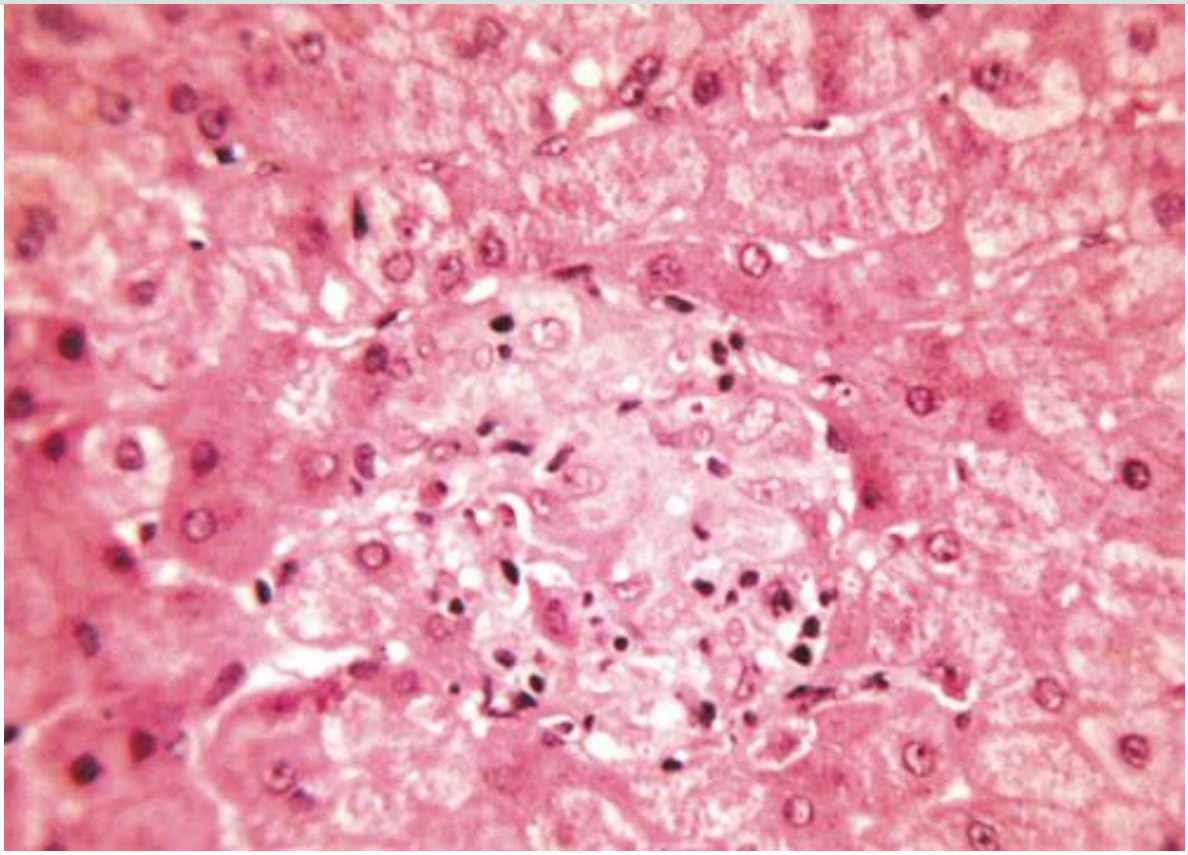
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

El cuadro clínico de la brucelosis no es patognomónico y por ello el diagnóstico debe basarse en el antecedente de una posible exposición, un cuadro inicial compatible con la enfermedad y el respaldo de los datos obtenidos en estudios de laboratorio. La bioquímica habitual suele mantenerse dentro de límites normales, aunque puede haber un aumento de los niveles séricos de enzimas hepáticas y de la bilirrubina. El recuento de leucocitos en sangre periférica suele ser normal o bajo, con linfocitosis relativa. A veces se describe anemia leve. También pueden surgir trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada con una elevación de los niveles de los productos de degradación del fibrinógeno. Por lo regular, son normales la velocidad de eritrosedimentación y el nivel de proteína C reactiva, pero pueden aumentar.

En líquidos corporales, como el cefalorraquídeo (LCR) o el sinovial, son corrientes la linfocitosis y los bajos niveles de glucosa. Es imposible utilizar el incremento de los niveles de adenosina desaminasa en el LCR para diferenciar el trastorno de la meningitis tuberculosa, porque también aparece en la brucelosis. Las muestras de tejido, como ganglios linfáticos o hígado, para biopsia pueden mostrar granulomas no caseosos (fig. 141-1) sin bacilos ácido-alcohol-resistentes. En la brucelosis, los signos radiológicos de afección ósea surgen tardíamente y son mucho más sutiles que los de la tuberculosis o la artritis séptica de otro origen, con menor destrucción de huesos y articulaciones. La gammagrafía con radioisótopos es más sensible que las radiografías simples y sigue generando resultados positivos mucho después de que el tratamiento erradique la enfermedad.

FIGURA 141-1.



Muestra de biopsia hepática de un paciente con brucelosis, en que se observa un granuloma no caseoso. (Con autorización de *Mandell's Atlas of Infectious Diseases, Vol II, in DL Stevens (ed): Skin, Soft Tissue, Bone and Joint Infections, fig. 5-9.*)

El aislamiento de brucelas de sangre, LCR, médula ósea o líquido sinovial o de material aspirado de tejidos o muestras para biopsia es definitivo, y en 50 a 70% de los enfermos los intentos de aislamiento de los gérmenes suelen resultar fructíferos. Los cultivos "duplicados" (en aire y en CO_2 al 10%, respectivamente) deben incubarse hasta por seis semanas. La concentración y la lisis de células de la capa leucocítica antes del cultivo pueden mejorar la cifra de aislamiento de los gérmenes. Los cultivos en sistemas modernos no radiométricos o de señales (como BACTEC) se tornan positivos en siete a 10 días, pero deben conservarse como mínimo tres semanas antes de dictaminar que los resultados son negativos.

Las técnicas de amplificación de ácido nucleico todavía no se practican ampliamente para el diagnóstico de la brucelosis humana y no se ha adoptado un solo método estandarizado. La reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) en sangre pe-riférica ofrece la posibilidad de detectar la bacteriemia, anticipar recaídas y descartar la "brucelosis crónica" (véase "Pronóstico y vigilancia", más adelante en este capítulo); probablemente la PCR sea más sensible y su práctica más rápida que los cultivos de sangre, sin el peligro de "riesgo biológico" que imponen los cultivos. Son sensibles y específicos los "cebadores" para la región espaciadora, entre los genes que codifican los RNA ribosómicos de 16S y 23S (*rrs-rrl*), la proteína Omp2 de la membrana externa, la secuencia IS711 de inserción o la proteína BCSP31. El análisis de PCR puede hacerse en muestras de sangre y otros tejidos.

El estudio serológico suele aportar los únicos datos positivos de laboratorio en la brucelosis. En la

infección aguda aparecen tempranamente anticuerpos de tipo IgM y poco después surgen anticuerpos de tipo IgG e IgA. Todos ellos muestran actividad en los estudios de aglutinación, sea en métodos realizados en tubo, placa o microaglutinación. En esta etapa, la mayoría de los enfermos tienen aglutininas detectables. Conforme evoluciona la enfermedad, disminuyen los niveles de IgM y cambian la avidez y la distribución de subclases de IgG e IgA. Como resultado, disminuyen o se hacen indetectables los títulos de aglutininas. Sin embargo, si se usan otras pruebas podrán identificarse los anticuerpos, y entre ellas están la prueba de fijación de complemento, la de antiglobulinas de Coombs y la de inmunoadsorbente ligado a enzimas. No se ha establecido una cifra "límite" clara en cuanto a un título considerado como diagnóstico. Más bien, los resultados serológicos deben interpretarse en el contexto del antecedente de exposición y el cuadro clínico inicial. En zonas endémicas o en situaciones con posible exposición ocupacional se consideran con certeza diagnóstica los títulos de aglutininas ≥1:320 a 1:640; en zonas no endémicas, se considera significativo el título ≥1:160. Al repetir los estudios después de dos a cuatro semanas se puede demostrar que han aumentado los títulos.

En casi todos los centros, el método de aglutinación corriente (*standard agglutination test*, SAT) sigue siendo el elemento básico para el diagnóstico serológico, aunque algunos investigadores confían más en la prueba del rosa de Bengala, que no ha sido totalmente validada para el diagnóstico en seres humanos. Las tiras reactivas que detectan IgM contra *Brucella* son útiles para el diagnóstico de infecciones agudas, pero son menos sensibles cuando los síntomas han durado varios meses. En una situación endémica, >90% de los individuos con bacteriemia aguda tienen títulos de SAT de 1:320, como mínimo.

Todos los estudios convencionales que utilizan células "lisas" de *B. abortus* como antígeno permiten detectar anticuerpos contra la cadena O de lipopolisacáridos de *Brucella* (que es el antígeno dominante). Se observan reacciones cruzadas entre *B. abortus* y *B. melitensis* y *B. suis*, razón por la cual no tiene provecho alguno "duplicar" las pruebas con los antígenos de estas últimas. También surgen reacciones cruzadas con las cadenas O de otras bacterias gramnegativas, como *Escherichia coli* O157, *Francisella tularensis, Salmonella enterica* grupo N, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Vibrio cholerae*. No se observan reacciones cruzadas entre los antígenos de superficie de cepas "rugosas" de *Brucella* como serían *B. canis* o *B. ovis*; los métodos serológicos para estas especies deben utilizar un antígeno específicamente preparado de una o de otra. Casi todos los antígenos proteínicos son compartidos por todas las cepas de *Brucella* y algunos son también comunes con especies de *Ochrobactrum*.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

Los objetivos generales de la terapia antimicrobiana contra la brucelosis son combatir la infección actual, aplacar sus síntomas y evitar recidivas. Los trastornos circunscritos pueden obligar a intervenciones quirúrgicas (como sustitución de una válvula cardíaca, drenaje de abscesos o prótesis articular) junto a la antibioticoterapia más duradera y "personalizada" en cada caso. Además de que siempre hay que descartar la posibilidad de tuberculosis (o para evitar la aparición de resistencia), el régimen debe ser personalizado, bien para descartar específicamente la monoterapia con un agentes activo contra la tuberculosis (como la rifampicina) o bien para incluir un régimen antituberculoso completo.

La experiencia inicial con la estreptomicina como monoterapia contra la brucelosis indicó que era frecuente la reaparición de la enfermedad y desde entonces se tornó la norma usar dos fármacos, como estreptomicina y tetraciclinas; sigue siendo la combinación más eficaz, pero cabe recurrir a otros esquemas (alternativos) y las opciones dependen de las normas locales o nacionales en cuanto al empleo de rifampicina para tratar una infección no causada por micobacterias. Los datos de estudios *in vitro* permiten anticipar la eficacia de los antimicrobianos. La experiencia con una fluoroquinolona como monoterapia ha sido desalentadora, pues surge una cifra alta de recidivas, a pesar de que casi todos los agentes de esa clase tienen actividad *in vitro* satisfactoria y buena penetración leucocítica.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16377662]

En el caso de adultos con brucelosis aguda diseminada (que ha durado menos de un mes), se necesita un ciclo terapéutico de seis semanas, que incorpore como mínimo dos antimicrobianos. La enfermedad compleja o local obliga a tres meses de tratamiento o más. El cumplimiento del régimen terapéutico es un factor de enorme importancia, porque el incumplimiento del mismo por parte del paciente es la explicación de casi todos los casos de ineficacia (aparente) del tratamiento; tal ineficacia rara vez depende de la aparición de resistencia al fármaco, aunque en un centro hospitalario se señaló una mayor resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX). Se han publicado pruebas satisfactorias de estudios retrospectivos de que un ciclo de tres semanas con dos agentes brinda los mismos resultados satisfactorios que otro de seis semanas para el tratamiento y la prevención de recidivas en niños, pero esta información no ha sido corroborada por estudios prospectivos.

El patrón de referencia para el tratamiento de la brucelosis en adultos comprende la aplicación intramuscular de estreptomicina (750 mg a 1 g diariamente durante 14 a 21 días), junto con doxiciclina (100 mg dos veces al día durante seis semanas). En investigaciones en seres humanos y estudios de observación, sólo 5 a 10% de los pacientes mostraron recidivas después del tratamiento comentado. El régimen alternativo usual (en la recomendación actual de la Organización Mundial de la Salud) incluye la rifampicina (600 a 900 mg/día), a la que se agrega doxiciclina (100 mg dos veces al día) durante seis semanas. En condiciones de ensayo clínico, la cifra de recidiva-ineficacia se acercó a 10%, pero aumentó a más de 20% en muchas situaciones no experimentales, tal vez porque disminuyeron los niveles de doxiciclina y aumentaron las tasas de eliminación (renal) con la administración concomitante de rifampicina. Los individuos que no toleran o no pueden tomar tetraciclinas (niños o embarazadas) pueden recibir dosis altas de TMP-SMX (dos a tres comprimidos de potencia normal dos veces al día en el caso de adultos, según su peso).

Se han comenzado a acumular pruebas de que en vez de la estreptomicina es posible usar otros aminoglucósidos (como netilmicina o gentamicina en dosis de 5 a 6 mg/kg de peso al día, durante dos semanas como mínimo). (Los ciclos más breves se han acompañado de cifras altas de ineficacia en adultos.) Probablemente en niños con enfermedad no complicada, convenga un ciclo de cinco a siete días de administración de gentamicina (un ciclo de tres semanas de TMP-SMX). La experiencia inicial con una fluoroquinolona como monoterapia fue desalentadora, pero tal vez termine siendo aceptable, como esquema alternativo, la ofloxacina en dosis altas (400 mg dos veces al día) o la ciprofloxacina (500 mg dos veces al día) durante seis semanas, junto con rifampicina, en vez de los otros regímenes para adultos que duran seis semanas.

La afección importante del sistema nervioso por *Brucella* obliga al tratamiento duradero (seis a 12 meses), por lo común con un régimen corriente al que se agrega ceftriaxona. La endocarditis por *Brucella* se trata con tres fármacos, como mínimo (un aminoglucósido, una tetraciclina y la rifampicina), y muchos expertos agregan ceftriaxona, una fluoroquinolona o ambas, para disminuir la necesidad de sustitución valvular. El tratamiento se continúa durante seis meses como mínimo y es difícil definir los parámetros clínicos para interrumpirlo. Aún se necesita cirugía en la mayor parte de los casos de infección de válvulas cardíacas protésicas y de prótesis articulares.

La experiencia no ha aportado pruebas para orientar la profilaxis después de la exposición a brucelas en el laboratorio, la aplicación inadvertida de una vacuna con microorganismos vivos destinada a animales o la exposición deliberada a brucelas. Casi todas las autoridades recomiendan la administración de rifampicina y de doxiciclina durante tres semanas después de una exposición de "poco riesgo" (como sería un accidente en algún laboratorio general) y durante seis semanas después de una exposición importante a material en aerosol o inyectado.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Pronóstico y vigilancia

Se observan recidivas hasta en 30% de los individuos que no cumplen las normas terapéuticas. Sobre tal base, lo ideal sería vigilar clínicamente a los pacientes incluso durante dos años para detectar recidivas, situación que mejoraría con un ciclo más duradero de los mismos fármacos utilizados originalmente. Guías más útiles que los datos serológicos para indicar ausencia de recaída son el bienestar general y el peso corporal del individuo. Los niveles de anticuerpos de tipo IgG detectados por SAT y variantes de la prueba siguen estando dentro de límites diagnósticos incluso después de dos años de un tratamiento fructífero. Los títulos de fijación de complemento por lo común se normalizan al cabo de 12 meses de la curación. La inmunidad no es absoluta ni permanente y a veces la persona se reinfecta después de exposiciones repetidas. Menos de 1% de los enfermos fallecen de brucelosis. Si la infección culmina en la muerte, suele ser consecuencia de afección del corazón; en raras ocasiones, es el resultado de una lesión grave del sistema nervioso. A pesar de la cifra baja de mortalidad, la recuperación después de la brucelosis es lenta, y la enfermedad en los seres humanos puede originar inactividad duradera, con los consiguientes problemas domésticos y pérdidas económicas.

Sigue siendo tema de controversia la existencia de brucelosis crónica prolongada tras un tratamiento satisfactorio. La evaluación de pacientes en quienes se considera tal entidad (a menudo con exposición laboral a brucelas) incluye descartar con todo cuidado casos de simulación, síndromes de fatiga crónica inespecíficos y otras causas de hiperhidrosis excesiva como serían abuso de alcohol y obesidad. En el futuro, el hecho de contar con métodos más sensibles para detectar antígeno o DNA de *Brucella* será útil para identificar a individuos con infección activa.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Prevención

En algunos países se han utilizado vacunas elaboradas con cepas de *Brucella* vivas, atenuadas, como la cepa 19BA o 104M de *B. abortus* para proteger a poblaciones de alto riesgo, pero han tenido sólo eficacia a breve plazo y una elevada incidencia de efectos adversos locales y sistémicos (inflamación local, dolor, linfadenopatía, fiebre, malestar general, náuseas). También se han elaborado vacunas a partir de subunidades, pero su utilidad es incierta y no se puede recomendar su uso actualmente. El interés por los sistemas de defensa contra ataques biológicos ha estimulado la investigación en esta área (cap. 205). El elemento clave de la prevención en veterinaria es la obligatoriedad nacional de someter a pruebas y sacrificar rebaños y bandadas infectados (con compensaciones para los propietarios), control de desplazamientos de animales y vacunación activa de los mismos. Las medidas mencionadas por lo regular son suficientes para controlar la diseminación de la enfermedad en seres humanos. En ausencia de estas medidas, basta la pasteurización de todos los productos lácteos antes de su consumo para evitar el contagio de animales a seres humanos. Todos los casos de infección por *Brucella* en animales y seres humanos deben ser notificados a las autoridades de salud pública pertinentes.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Almuneef M, Memish ZA: Prevalence of brucella antibodies after acute brucellosis. J Chemother 15:148, 2003 [PMID: 12797392]

Clavijo E et al: Comparison of a dipstick assay for detection of brucella-specific immunoglobulin M antibodies with other tests for serodiagnosis of human brucellosis. Clin Diagn Lab Immunol 10:612, 2003 [PMID: 12853393]

Corbel MJ, Macmillan AP: Brucellosis, in *Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections*, vol 3, *Bacterial Infections*, WJ Hausler Jr, M Sussman (eds). London, Arnold, 1999, pp 819–847

Corbel MJ, Macmillan AP: Genus *Brucella* Meyer and Shaw 1920,173^{AL}, in *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, 2d ed, vol 2. Berlin, Springer-Verlag, 2004 (in press)

Halling SM, Boyle SM (eds): Brucellosis [special issue]. Vet Microbiol 90:Issues 1–4, 2003

Khan MY et al: Brucellosis in pregnant women. Clin Infect Dis 32:1172, 2000

Madkour MM: *Madkour's Brucellosis*, 2d ed. Berlin, Springer-Verlag, 2001

Memish Z et al: Brucella bacteraemia: Clinical and laboratory observations in 160 patients. J Infect 40:59, 2000 [PMID: 10762113]

Montejo JM et al: Open, randomized therapeutic trial of six antimicrobial regimens in the treatment of human brucellosis. Clin Infect Dis 16:671, 1993 [PMID: 8507759]

Nimri LF: Diagnosis of recent and relapsed cases of human brucellosis by PCR assay. BMC Infect Dis 3:5, 2003 [PMID: 12718759]

Saltoglu N et al: Efficacy of rifampicin plus doxycycline versus rifampicin plus quinolone in the treatment of brucellosis. Saudi Med J 23:921, 2002 [PMID: 12235463]

Sohn AH et al: Human neurobrucellosis with intracerebral granuloma caused by marine mammal *Brucella* spp. Emerg Infect Dis 9:485, 2003 [PMID: 12702232]

Yagupssky P et al: Minireview. Detection of brucellae in blood cultures. J Clin Microbiol 37:3437, 1999

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Definición

La tularemia es una zoonosis causada por *Francisella tularensis*. Los seres humanos de cualquier edad, sexo y raza están universalmente predispuestos a contraer esta infección general. La tularemia es principalmente una enfermedad de los animales silvestres y persiste en los entornos contaminados, los ectoparásitos y los portadores animales. El ser humano se infecta de forma casual y la infección suele derivar de su interacción con insectos picadores o hematófagos, animales silvestres o domésticos o el propio entorno. En Estados Unidos, la tularemia es frecuente en Arkansas, Oklahoma y Missouri, donde se registran más de 50% de los casos. Se ha declarado un número creciente de casos procedentes de los países escandinavos, Europa oriental y Siberia. Esta enfermedad se caracteriza por diversos síndromes clínicos, el más frecuente de los cuales consiste en una lesión ulcerativa en el punto de inoculación, con adenopatías linfáticas y linfadenitis regionales. Las manifestaciones generales, como neumonía, tularemia tifóidica y fiebre sin datos de localización plantean un reto diagnóstico de mayor magnitud.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Etiología y epidemiología

Con raras excepciones, la tularemia es la única enfermedad ocasionada por *F. tularensis* (un bacilo no esporógeno, no móvil, pleomórfico, gramnegativo de 0.2 por 0.2 a 0.7 µm). La tinción bipolar origina un aspecto cocoide. Presenta una delgada cápsula y es un aerobio estricto sin pelos que invade las células del hospedador. En la naturaleza, *F. tularensis* es un microorganismo resistente que persiste semanas o meses en el barro, agua o cadáveres de animales en descomposición. Hay docenas de insectos hematófagos y picadores que actúan como vectores de esta enfermedad, en particular las garrapatas y los tabánidos. Las garrapatas y los conejos silvestres son la fuente de infección de la mayor parte de los casos de seres humanos en las regiones endémicas del sudeste de Estados Unidos y de los estados de las Montañas Rocosas. En Utah, Nevada y California los tabánidos son los vectores más habituales. Los reservorios animales son los conejos silvestres, las ardillas, los pájaros, las ovejas, los castores, las ratas almizcleras y los perros y gatos domésticos. Los seres humanos se infectan en diversas formas; por ejemplo, por picaduras de artrópodos infectados; al manipular tejidos o líquidos de animales infectados; por contacto directo con agua, alimentos o tierra contaminados, por ingestión de éstos o por inhalación de aerosoles infectados.

En Estados Unidos se pueden encontrar las dos principales biovariedades de *F. tularensis: tularensis* (tipo A) y *palearctica* (tipo B). El tipo A causa una enfermedad más grave en el ser humano; sin tratamiento, la tasa de mortalidad asociada es cercana a 5%. El tipo B produce una infección más leve, a menudo subclínica, que suele contraerse a través del agua o de los mamíferos marinos. Aunque todas las cepas parecen idénticas serológicamente, cada cepa puede presentar diversos grados de virulencia. *F. tularensis* no produce exotoxinas, pero se ha identificado una endotoxina similar a la de otros bacilos gramnegativos. el avance de la enfermedad depende de la virulencia del microorganismo, el tamaño del inóculo, la puerta de entrada y el estado inmunitario del hospedador.

Las garrapatas transmiten *F. tularensis* a sus descendientes por vía transovárica. El microorganismo se encuentra en las heces de la garrapata, pero no en grandes cantidades en las glándulas salivales. En Estados Unidos, la enfermedad puede ser transmitida por *Dermacentor andersoni* (garrapata de la madera de las Montañas Rocosas), *Dermacentor variabilis* (garrapata del perro americano), *Dermacentor occidentalis* (garrapata del perro de la costa del Pacífico) y *Amblyomma americanum* (garrapata "estrella solitaria"). *F. tularensis* se transmite a menudo durante la alimentación con sangre de garrapatas fijadas al animal, horas después de dicha fijación. Es la alimentación con sangre a través de un campo contaminado con heces la que transmite el

microorganismo. La tularemia afecta más a los varones que a las mujeres. La transmisión de persona a persona es rara o inexistente. La transmisión del microorganismo por garrapatas o tabánidos tiene lugar principalmente en los meses de primavera o verano. Sin embargo, se ha documentado la transmisión continuada en los meses de invierno por animales atrapados o cazados. Este microorganismo es extremadamente infeccioso. Se recomienda un nivel 2 de bioseguridad para el trabajo de laboratorio clínico con material supuestamente contaminado, y se requiere un nivel 3 de bioseguridad para el cultivo de este microorganismo en grandes cantidades. En el capítulo 205 se tratan aspectos de la propagación intencional de la tularemia, por ingestión o inhalación del microorganismo causal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patogenia y anatomía patológica

El punto de entrada más habitual en los casos de infección humana es la piel o las mucosas, ya sea de forma directa (a través de la picadura de una garrapata, de otros artrópodos o de otros animales) o a través de abrasiones no evidentes. La inhalación o la ingestión de *F. tularensis* también puede originar la infección. Aunque suelen ser necesarios más de 10^8 microorganismos para producir infección a través de la vía oral (tularemia bucofaríngea o gastrointestinal), la inyección cutánea de menos de 50 microorganismos provoca infección (tularemia ulceroglandular o glandular), al igual que la inhalación de los mismos (neumonía). Tras la inoculación cutánea, el microorganismo se multiplica localmente; a los dos a cinco días (intervalo uno a 10 días) produce una pápula eritematosa, hipersensible con la palpación o pruriginosa. La pápula aumenta pronto de tamaño y forma una úlcera con una base negra (lesión chancriforme). Las bacterias se propagan a los ganglios linfáticos regionales, produciendo adenopatías (bubones) y, mediante bacteriemia, pueden diseminarse a órganos lejanos.

La tularemia se caracteriza por infiltración por células mononucleares con anatomía patológica piogranulomatosa. Los datos histopatológicos pueden ser bastante similares a los de la tuberculosis, aunque la tularemia se desarrolla con mayor rapidez. *F. tularensis* es una bacteria intracelular facultativa y puede parasitar células del hospedador tanto fagocíticas como no fagocíticas y de sobrevivir en su interior durante períodos prolongados. En la fase aguda de la infección, los órganos afectados principalmente (piel, ganglios linfáticos, hígado y bazo) presentan zonas de necrosis focal, rodeadas al principio de leucocitos polimorfonucleares (PMN). A continuación se forman granulomas, con células epitelioides, linfocitos y células gigantes multinucleadas rodeados de zonas de necrosis. Estas zonas pueden imitar una necrosis caseificante, pero más adelante coalescen para formar abscesos.

La inoculación conjuntival puede provocar una infección ocular, con tumefacción de los ganglios linfáticos regionales (adenopatía linfática preauricular, complejo de Parinaud). La aerosolización y la inhalación, o la diseminación hematógena de microorganismos pueden provocar neumonía. En el pulmón se desarrolla una reacción inflamatoria con focos de necrosis alveolar e infiltración celular (al principio polimorfonuclear y más tarde mononuclear) con granulomas. Las radiografías de tórax suelen revelar infiltrados desiguales bilaterales más que grandes zonas de consolidación. Los derrames pleurales son frecuentes y pueden contener sangre. Aparecen adenopatías en las regiones que drenan órganos infectados. Por tanto, en la infección pulmonar pueden ser evidentes las

adenopatías mediastínicas, mientras que aquéllos con tularemia bucofaríngea presentan adenopatías cervicales. En la tularemia gastrointestinal o tifóidica pueden aparecer linfadenopatías mesentéricas tras la ingestión de grandes cantidades de microorganismos. El término *tularemia tifóidica* puede utilizarse para describir la enfermedad bacteriémica grave, con independencia del modo de transmisión o de la vía de entrada. Se ha descrito la meningitis como manifestación primaria y secundaria de la bacteriemia. Los pacientes también pueden presentar al principio fiebre sin signos de localización.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Inmunología

La infección por *F. tularensis* estimula la producción de anticuerpos por parte del hospedador. Sin embargo, esta respuesta de anticuerpos probablemente desempeñe un papel secundario en la contención de la infección. En cambio, la inmunidad mediada por células, que se desarrolla a lo largo de dos a cuatro semanas, desempeña un papel principal en la contención y erradicación de la infección. Los macrófagos, una vez activados, son capaces de destruir *F. tularensis.* Al recuperarse de la infección el paciente a menudo se vuelve resistente a una nueva infección, un fenómeno que no se ha dilucidado del todo.

La protección inmunoespecífica frente a la tularemia puede derivar de la infección natural o de la vacunación con cepas vivas atenuadas de *F. tularensis.* Las vacunas de cepas muertas, por otra parte, no confieren protección frente a *F. tularensis* virulenta. Tras la infección natural o la vacunación predominan los anticuerpos séricos frente a antígenos de hidratos de carbono expuestos a la superficie, mientras que los determinantes de células T se localizan en las proteínas de membrana bajo la cápsula bacteriana. Se piensa que las respuestas de las células T se deben al cebamiento por el microorganismo. La respuesta de las células T de memoria a *F. tularensis* parece estar relacionada con un gran número de proteínas microbianas, cada una con un conjunto de determinantes de células T específico. La hipótesis de un papel predominante de las células T CD4+ se ve apoyada por los resultados de un conjunto de experimentos con ratones, que indicaron que la resistencia a la infección estaba restringida al nivel de los determinantes del complejo de histocompatibilidad mayor (*major histocompatibility complex*, MHC) de clase II. Los seres humanos cebados para *F.tularensis* (como para *Mycobacterium tuberculosis*) muestran una respuesta similar a T_H1. La proliferación de células T se vincula con la producción de interleucina 2 (IL-2) e interferón gamma, pero la producción de IL-4 es escasa o nula. Pruebas recientes indican que el porcentaje de linfocitos T $\gamma\delta$ que expresan el factor de necrosis tumoral alfa disminuye en los primeros siete a 40 días de adquirida la infección; tal disminución pudiera reflejar la modulación de una reacción inflamatoria. Las investigaciones sobre los neutrófilos en casos de tularemia han indicado que los PMN son necesarios para luchar contra la infección primaria. Los PMN pueden restringir el crecimiento de *F.tularensis* antes de que el microorganismo se haga intracelular.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

La tularemia a menudo se inicia con fiebre, escalofríos, cefalalgias, mialgias y artralgias generalizadas de comienzo súbito (cuadro 142-1). Este inicio de la enfermedad tiene lugar cuando el microorganismo penetra en la piel, es ingerido o es inhalado. Un período de incubación de dos a 10 días se sigue de la formación de una úlcera en el punto de penetración, con inflamación local. La úlcera puede persistir durante varios meses mientras los microorganismos son transportados por los vasos linfáticos hasta los ganglios linfáticos regionales. Estos ganglios se agrandan y pueden necrosarse y supurar (fig. 142-1). Si el microorganismo accede al torrente sanguíneo puede producirse una propagación diseminada además de aparecer signos y síntomas de endotoxemia.

FIGURA 142-1.



Pulgar de un paciente con una úlcera necrótica por tularemia. (Fuente: Centers for Disease Control and Prevention's Public Health Image Library; http://phil.cdc.gov/phil/default.asp.)

Cuadro 142-1. Presentación clínica de la tularemia

	Tasa de aparición (%)	
Signos o síntomas	**Niños**	**Adultos**
Adenopatía	96	65
Fiebre (≥38.3°C)	87	21
Úlcera, escara o pápula	45	51
Mialgias o artralgias	39	2
Cefalalgias	9	5
Tos	9	5
Faringitis	43	—
Diarrea	43	—

Fuente: Adaptado de Jacobs y Narain (1985).

En Estados Unidos, la mayoría de los pacientes con tularemia (75 a 85%) adquiere la infección por inoculación cutánea. En los adultos, la forma circunscrita más frecuente es la adenopatía linfática inguinal o femoral (fig. 142-2); en los niños es la adenopatía linfática cervical. Alrededor de 20% de los pacientes manifiesta un exantema maculopapuloso que en ocasiones se vuelve pustuloso. De forma infrecuente aparece eritema nudoso. Las manifestaciones clínicas de la tularemia se han dividido en varios síndromes, que se mencionan en el cuadro 142-2.

FIGURA 142-2.



Linfadenopatía inguinal masiva que apareció, junto con fiebre alta, en un varón de 50 años después de que se le curara una pequeña úlcera en el pie. Se diagnosticó tularemia. (Foto cortesía de Lindsey Baden, MD.)

Cuadro 142-2. Síndromes clínicos de la tularemia

	Tasa de aparición	
Síndrome	**Niños**	**Adultos**
Ulceroglandular	45	51
Glandular	23	12
Pulmonar (neumonía)	14	18
Bucofaríngeo	4	—
Oculoglandular	2	—
Tifóidico	2	12
Sin clasificar	6	11

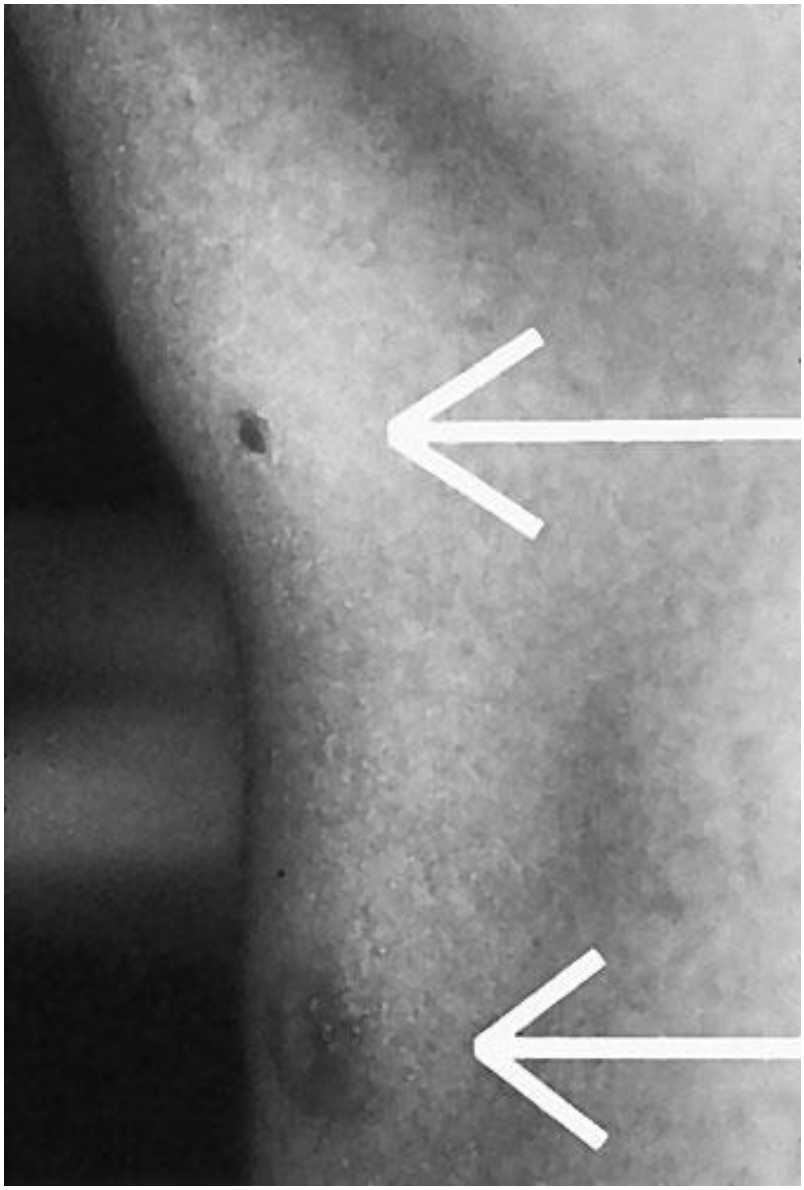
Fuente: Adaptado de Jacobs y Narain (1985).

Tularemia ulceroglandular o glandular

Estas dos formas de tularemia son responsables alrededor de 75 a 85% de los casos. La forma predominante en los niños consiste en adenopatías cervicales o auriculares posteriores y suele estar relacionada con picaduras de garrapata en la cabeza y la región cervical. En los adultos, la forma más común es la adenopatía inguinal o femoral debida a la exposición de las extremidades inferiores a la picadura de insectos y garrapatas. En los casos relacionados con venado silvestre, la vía de entrada habitual de *F. tularensis* es a través de una herida sufrida durante el despellejamiento o la limpieza del animal, o por una mordedura (por lo común en la mano). La linfadenitis epitroclear es frecuente en los pacientes con lesiones relacionadas con mordeduras.

En la tularemia ulceroglandular la úlcera es eritematosa, está indurada, no cicatriza y tiene un aspecto en sacabocados que dura entre una y tres semanas. La pápula puede comenzar como una lesión eritematosa que es hipersensible con la palpación o pruriginosa; evoluciona durante varios días hasta transformarse en una úlcera de bordes muy definidos que presenta un exudado amarillo. La úlcera desarrolla gradualmente una base negra al tiempo que los ganglios linfáticos aumentan notablemente de tamaño y se hacen hipersensibles con la palpación (fig. 142-3). Los ganglios linfáticos afectados pueden hacerse fluctuantes y drenar espontáneamente, pero en general el trastorno se resuelve con un tratamiento eficaz. Se ha descrito una supuración tardía de los ganglios lin-fáticos hasta en 25% de los pacientes con tularemia ulceroglandular o glandular. El examen del material obtenido de estos ganglios fluctuantes tardíos tras el tratamiento antimicrobiano satisfactorio ha revelado la presencia de tejido necrótico estéril. En 5 a 10% de los pacientes la lesión cutánea puede no ser evidente, de forma que la adenopatía y los signos y síntomas generales son los únicos datos físicos. Este síndrome clínico recibe el nombre de *tularemia glandular*. Por lo contrario, la picadura de una garrapata o de una mosca del venado puede dar lugar a una úlcera en ausencia de una adenopatía evidente.

FIGURA 142-3.



Lesión ulcerosa (flecha inferior) con linfadenitis adyacente (flecha superior) en la cara lateral de la pared torácica de un paciente con tularemia ulceroglandular.

Tularemia oculoglandular

En cerca de 1% de los enfermos la conjuntiva sirve al microorganismo como puerta de entrada. *F. tularensis* alcanza por lo común la conjuntiva a través del contacto con dedos contaminados. La conjuntiva inflamada es dolorosa y presenta múltiples nódulos amarillentos y úlceras puntiformes. Resulta evidente la presencia de una conjuntivitis purulenta con adenopatía regional (preauricular, submandibular o cervical). El paciente puede solicitar atención médica debido a la presencia de dolor debilitante antes de llegar a presentar la adenopatía regional. La adenopatía regional es exclusiva de la tularemia, y la distingue de la linforreticulosis benigna, la tuberculosis, la esporotricosis y la sífilis. Puede producirse perforación de la córnea.

Tularemia bucofaríngea y digestiva

En raras ocasiones, la tularemia aparece a consecuencia de la ingestión de carne contaminada poco cocida, la inoculación oral de *F. tularensis* a partir de las manos en relación con el despellejamiento y la limpieza del cadáver de un animal o por consumo de alimentos o agua contaminados. La

inoculación oral puede provocar una faringitis aguda, exudativa o membranosa, aunada a adenopatía cervical o, en las lesiones ulcerativas intestinales, a adenopatía mesentérica, diarrea, dolor abdominal, náusea, vómito y hemorragia digestiva. Las amígdalas infectadas se hinchan y desarrollan una seudomembrana de color amarillento-blanco, que puede confundirse con la de la difteria. La gravedad clínica de la tularemia digestiva varía desde la diarrea leve inexplicada y persistente en ausencia de síntomas adicionales hasta una enfermedad fulminante y pronto mortal. En los casos mortales, la extensa ulceración intestinal observada en la necropsia indica la existencia de un inóculo de grandes proporciones.

Tularemia pulmonar

La neumonía por tularemia se presenta como un infiltrado parenquimatoso variable que no responde al tratamiento con antibióticos betalactámicos. Debe considerarse la tularemia en el diagnóstico diferencial de una neumonía atípica en un paciente con antecedentes de viajes a una región endémica. Esta enfermedad puede derivar de la inhalación de un aerosol infeccioso, o bien de la propagación a los pulmones y la pleura tras su diseminación por el torrente sanguíneo. La neumonía relacionada con la inhalación también se ha descrito en los trabajadores de laboratorio tras la exposición a materiales contaminados, y se vincula con una tasa de mortalidad relativamente alta. Se ha descrito la exposición a *F. tularensis* en aerosoles de animales domésticos vivos o silvestres muertos (incluidos los pájaros) como causa de neumonía. La diseminación hematógena a los pulmones ocurre en 10 a 15% de los casos de tularemia ulceroglandular y en alrededor de 50% de los casos de tularemia tifóidica. Anteriormente se pensaba que la neumonía por tularemia era una enfermedad de pacientes mayores, pero hasta 10 a 15% de los niños con manifestaciones clínicas de tularemia presenta infiltrados parenquimatosos en las radiografías de tórax. Los pacientes con neumonía suelen tener tos no productiva y pueden presentar disnea o dolor precordial de tipo pleurítico. Las radiografías de tórax suelen revelar la presencia de infiltrados bilaterales irregulares (descritos como derivados lobulares u ovoi-des), infiltrados parenquimatosos lobulares y lesiones cavitadas. Los derrames pleurales pueden contener un predominio de leucocitos mononucleares o de PMN y en ocasiones de eritrocitos. Puede aparecer empiema. Los pacientes con neumonía por tularemia pueden tener hemocultivos positivos para *F. tularensis*.

Tularemia tifóidica

En Estados Unidos se considera que rara vez el cuadro inicial es tifóidico. La infección en el caso de la tularemia tifóidica depende a menudo de la inoculación faríngea, gastrointestinal o de ambos sitios, o de la enfermedad bacteriémica. Aparece por lo común fiebre sin lesiones cutáneas ni linfadenopatía manifiesta. Algunos pacientes tienen linfadenopatía cervical y mesentérica. En ausencia de antecedentes de un posible contacto con un vector, el diagnóstico puede resultar extremadamente difícil. Los hemocultivos pueden ser positivos y los pacientes pueden presentar al principio un cuadro de sepsis o choque séptico clásico en esta forma generalizada aguda de la infección. La tularemia tifóidica suele asociarse a un inóculo de enormes proporciones o a una situación previa de riesgo para la salud. La fiebre alta sostenida, los signos de endotoxemia y la

cefalalgia intensa son datos frecuentes. El paciente puede delirar y entrar en estado de postración y choque. Si la antibioticoterapia de presunción en los casos de cultivos negativos no incluye un aminoglucósido, la tasa de mortalidad puede acercarse a 30 por ciento.

Otras manifestaciones

La infección por *F. tularensis* se ha aunado a meningitis, pericarditis, hepatitis, peritonitis, endocarditis, osteomielitis, y sepsis y choque séptico con rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda. En los raros casos de meningitis por tularemia puede demostrarse una respuesta de predominio linfocitario en el líquido cefalorraquídeo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico diferencial

Cuando un paciente de una región endémica presenta fiebre, lesiones cutáneas ulcerativas crónicas y ganglios linfáticos grandes e hipersensibles con la palpación (fig. 142-3) debe establecerse un diagnóstico de presunción de tularemia y realizarse pruebas diagnósticas de confirmación e instaurarse el tratamiento apropiado. Cuando se considera la posibilidad de tularemia en un paciente con esta presentación en una región no endémica, debe intentarse definir si el paciente ha tenido contacto con un animal vector. El grado de sospecha de tularemia será especialmente alto en el caso de cazadores, tramperos, guardabosques, veterinarios, trabajadores de laboratorio y sujetos con antecedentes de exposición a un insecto o a otro animal vector. No obstante, hasta 40% de los pacientes con tularemia no tienen antecedentes conocidos de contacto epidemiológico con un animal vector.

El cuadro característico inicial de la tularemia ulceroglandular no constituye un problema clínico, pero es importante diferenciar de otras enfermedades la evolución menos clásica de la linfadenopatía regional o de la tularemia glandular (cuadro 142-3). La lesión cutánea de la tularemia puede semejarse a la que surge en otras enfermedades, pero por lo común conlleva linfadenopatía regional más intensa. En los niños, resulta difícil diferenciar entre tularemia y linforreticulosis benigna, por la lesión papulovesiculosa crónica que aparece en la infección por *Bartonella henselae* (cap. 144). La tularemia bucofaríngea se asemeja a la faringitis por otras bacterias o virus, y debe diferenciarse de ésta. La neumonía tularémica puede simular cualquier neumonía atípica. La tularemia tifóidica puede confundirse con otras infecciones de diverso tipo.

Cuadro 142-3. Tularemia: diagnóstico diferencial con arreglo a la categoría de enfermedad clínica

Forma glandular	Tipo bucofaríngeo	Forma tifóidica	Forma neumónica
Infección bacteriana piógena[a]	Faringitis por estreptococo del grupo A	Fiebre tifoidea	Neumonía por *Mycoplasma pneumoniae*
Infección por micobacterias no tuberculosas	Faringitis por *Arcanobacterium haemolyticum*	Bacteriemias por otras *Salmonella*	Neumonía por *Chlamydia pneumoniae*
Esporotricosis	Difteria	Fiebre moteada de las Montañas Rocosas	Psitacosis
Tuberculosis	Mononucleosis infecciosa	Ehrlichiosis monocitotrópica del humano	Neumonía por *Legionella pneumophila*
Sífilis	Virus diversos[b]	Ehrlichiosis granulocitotrópica en el ser humano	Fiebre Q
Carbunco		Mononucleosis infecciosa	Histoplasmosis
Sodoku		Brucelosis	Blastomicosis
Fiebre tsutsugamushi		Toxoplasmosis	Coccidioidomicosis
Peste		Tuberculosis	Virus diversos[c]
Linfogranuloma venéreo		Sarcoidosis	
Linforreticulosis benigna		Cánceres[d]	

[a] *Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes.*

[b] Adenovirus, enterovirus, virus de parainfluenza, virus de influenza A y B, virus sincitial respiratorio.

[c] Virus de influenza A y B, virus de parainfluenza, virus sincitial respiratorio, adenovirus, enterovirus, virus Hanta.

[d] Cánceres de la sangre y del sistema reticuloendotelial.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico de laboratorio

El examen directo con el microscopio de frotis hísticos o muestras clínicas teñidos con tinción policromática pone de manifiesto la presencia de *F. tularensis,* aislados y en grupos, tanto intracelulares como extracelulares. La tinción de Gram de material clínico o de biopsia es de escaso valor, ya que los pequeños microorganismos, débilmente tangibles, no se distinguen con facilidad del fondo. Puede resultar útil una prueba indirecta de anticuerpos fluorescentes con antisuero disponible en el mercado, aunque se han comunicado positivos falsos originados por especies de *Legionella*.

El diagnóstico de tularemia se confirma con mayor frecuencia mediante pruebas serológicas. En la prueba normalizada de aglutinación en tubo, un único título ≥1:160 se interpreta como un resultado positivo de presunción. Un aumento de cuatro veces en los títulos determinados en dos muestras de suero recogidas con un intervalo de dos a tres semanas se considera diagnóstico. En las primeras fases de la infección se obtienen respuestas serológicas negativas falsas; hasta un 30% de los pacientes que llevan tres semanas infectados tiene sueros cuyas pruebas dan negativo. En fases más avanzadas de la infección es frecuente encontrar títulos que alcanzan los millares, y pueden persistir durante años títulos de 1:20 a 1:80. Se ha descrito una prueba de microaglutinación que puede ser 100 veces más sensible que la prueba normalizada de aglutinación en tubo; en la actualidad se está utilizando en múl-tiples laboratorios clínicos. La prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas han demostrado resultar útiles en la detección tanto de antígenos como de anticuerpos. El análisis de orina para el antígeno de *F. tularensis* ha proporcionado resultados promisorios en los ensayos clínicos, pero no se cuenta con forma generalizada de las instalaciones necesarias para realizar este tipo de prueba. Una prueba cutánea de hipersensibilidad retardada a *F. tularensis* da positivo durante la primera semana de la enfermedad y permanece positiva durante años. El antígeno de prueba cutánea, que no existe en el comercio, puede potenciar los títulos de anticuerpos aglutinantes.

El cultivo y aislamiento de *F. tularensis* son difíciles. En un estudio se aisló este microorganismo en tan sólo 10% de más de 1 000 casos humanos, 84% de los cuales se confirmó mediante serología. El medio preferente es el agar con cisteína-glucosa-sangre. *F. tularensis* puede aislarse directamente de raspados de úlcera infectada, muestras de biopsia de ganglios linfáticos, lavados gástricos, esputo y hemocultivos. Las colonias son de color azul-gris, redondas, lisas y ligeramente mucoides. En medios que contienen sangre la colonia suele estar rodeada de una pequeña zona de

hemólisis alfa. Las pruebas de aglutinación en portaobjetos o las pruebas directas con anticuerpos fluorescentes con antisuero disponible en el mercado pueden aplicarse directamente a suspensiones de cultivo para la identificación.

Se ha utilizado la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction,* PCR) para detectar DNA de *F. tularensis* en múltiples muestras clínicas. Durante un brote se utilizó una prueba PCR múltiple dirigida al rRNA ribosómico 16S y orientada al diagnóstico de tularemia ulceroglandular con DNA extraído a partir de frotis de heridas; el resultado de la PCR fue positivo en 29 de 40 (73%) de los casos confirmados mediante pruebas serológicas. Sin embargo, no se ha demostrado que esta prueba sea más sensible que el cultivo directo y en la actualidad sigue siendo un instrumento de investigación.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

Francisella tularensis no puede someterse a las pruebas normalizadas de sensibilidad antimicrobiana porque este microorganismo no crece en los medios empleados. Una amplia gama de antibióticos, en la que se incluyen todos los betalactámicos y las cefalosporinas más recientes, son ineficaces en el tratamiento de esta infección. Estudios recientes sugerían que las cefalosporinas de tercera generación eran eficaces *in vitro* frente a *F. tularensis*, pero los informes de casos clínicos indicaron que existía una tasa de fracasos casi universal de la ceftriaxona en los pacientes pediátricos con tularemia. Aunque los datos *in vitro* indican que el imipenem puede ser activo, el tratamiento con imipenem, sulfanilamidas y macrólidos no se recomienda en la actualidad, debido a la falta de datos clínicos. Las fluoroquinolonas han demostrado ser promisorias por su toxicidad relativamente baja y por la posibilidad de ser administradas por vía oral. Las fluoroquinolonas, por poseer actividad intracelular, se han utilizado satisfactoriamente para tratar la tularemia y parecen apropiadas como método primario o alternativo, si bien se esperan los resultados de estudios en seres humanos. Deben considerarse también cuando el enfermo sea alérgico a otros fármacos o no los tolere. En caso de utilizar ciprofloxacina, se administrará por un período completo de 10 días. Se han utilizado con éxito el cloranfenicol y la tetraciclina para tratar las etapas agudas de la tularemia, pero estos medicamentos se han relacionado con índices de recidiva más altos (de hasta 20%) que con los agentes de uso corriente. En Estados Unidos ya no se expende el cloranfenicol para administración oral.

La estreptomicina, administrada por vía intramuscular en dosis de 7.5 a 10 mg/kg cada 12 h, se considera el fármaco preferente en los adultos. En los casos graves pueden usarse 15 mg/kg cada 12 h durante las primeras 48 a 72 h. La estreptomicina también se considera el medicamento preferente en la infancia; la dosis adecuada es de 30 a 40 mg/kg diarios divididos en dos dosis por vía intramuscular. En los niños, una vez que se ha demostrado una respuesta clínica a los tres a cinco días, se puede reducir la dosis a 10 a 15mg/kg diarios repartidos en dos dosis. El tratamiento se suele continuar durante siete a 10 días; no obstante, en los casos de tularemia leves y moderados en los que la fiebre desaparece en las primeras 48 a 72 h del tratamiento con estreptomicina, se ha utilizado con éxito un ciclo de cinco a siete días.

La gentamicina, en dosis de 1.7 mg/kg administrados por vía intravenosa o intramuscular cada 8 h, también resulta eficaz y tal vez sea más asequible. La experiencia publicada con adultos consiste en dos informes que describen respectivamente nueve y ocho pacientes que fueron tratados de modo

eficaz con gentamicina. Ocho pacientes de uno de los informes tenían fiebre antes del tratamiento, y en los ocho ésta desapareció en 24 a 72 h. En un estudio pediátrico otros síntomas, como linfadenitis hipersensible a la palpación y faringitis, también respondieron en las 24 a 72 h siguientes al inicio del tratamiento con gentamicina.

Prácticamente todas las cepas de *F. tularensis* son sensibles a la estreptomicina y la gentamicina. En los pacientes tratados con éxito la defervescencia suele ocurrir a los dos días, pero las lesiones cutáneas y los ganglios linfáticos pueden tardar entre una y dos semanas en curar. Cuando no se inicia el tratamiento en los primeros días de la enfermedad la defervescencia puede retrasarse. Las recidivas son infrecuentes con estreptomicina y gentamicina. Sin embargo, en casi 40% de los niños se produce una supuración tardía del ganglio linfático, con independencia del tratamiento recibido. Se ha comprobado que estos ganglios contienen de forma característica tejido necrótico estéril en ausencia de indicios de la existencia de infección activa. Los pacientes con ganglios fluctuantes deben recibir tratamiento antibiótico durante varios días antes de realizar el drenaje, con el fin de reducir al mínimo el riesgo para el personal hospitalario. A diferencia de la estreptomicina y la gentamicina, la tobramicina no resulta eficaz en el tratamiento de la tularemia y no debe utilizarse.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Pronóstico

Sin tratamiento, los síntomas de la tularemia suelen durar entre una y cuatro semanas, pero pueden persistir durante meses. La tasa de mortalidad a consecuencia de la infección grave no tratada (incluidos los casos de neumonía por tularemia y de tularemia tifóidica) pueden alcanzar hasta 30%. No obstante, la tasa de mortalidad global de la tularemia no tratada es inferior a 8%. La mortalidad es inferior a 1% con el tratamiento apropiado. El mal pronóstico suele estar relacionado con retrasos importantes en la realización del diagnóstico y la instauración del tratamiento. La tularemia suele conferir inmunidad de por vida.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Profilaxis

La prevención de la tularemia se basa en la evitación de la exposición a los insectos picadores y hematófagos, en especial las garrapatas y la mosca del venado. Los Centers for Disease Control and Prevention disponen de una vacuna intradérmica elaborada a partir de cepas de *F. tularensis* vivas atenuadas. Esta vacuna resulta eficaz en la reducción de la frecuencia y la gravedad de la infección. Se recomienda la vacunación de los individuos de alto riesgo que trabajan con grandes cantidades de microorganismos cultivados. También deberían considerar la vacunación los sujetos que entran en contacto con este microorganismo, como son los veterinarios, cazadores o guardabosques, en particular si residen en regiones endémicas. No despellejar animales silvestres, en especial conejos, y el uso de guantes para manipular los cadáveres de animales son dos medidas que reducen el riesgo de transmisión. Pueden resultar útiles los repelentes de insectos y los preparados que evitan la fijación de las garrapatas y facilitan su extracción. La profilaxis de la tularemia no ha demostrado ser eficaz en pacientes con garrapatas incrustadas o picaduras de insectos. Sin embargo, en los pacientes con una exposición conocida a grandes cantidades de microorganismos (p. ej., en el laboratorio) y que han estado incubando una infección por *F. tularensis*, el tratamiento precoz puede prevenir el desarrollo de una enfermedad clínica importante.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Anda P et al: Waterborne outbreak of tularemia associated with crayfish fishing. Emerg Infect Dis 7:575, 2001 [PMID: 11485678]

Arav-Boger R: Cat-bite tularemia in a seventeen-year-old girl treated with ciprofloxacin. Pediatr Infect Dis J 19:583, 2000 [PMID: 10877184]

Baker CN et al: Antimicrobial susceptibility testing of *Francisella tularensis* with a modified Mueller-Hinton broth. J Clin Microbiol 22:212, 1985 [PMID: 4031036]

Berdal BP et al: Field investigations of tularemia in Norway. FEMS Immunol Med Microbiol 13:191, 1996 [PMID: 8861027]

Bernard K et al: Early recognition of atypical *Francisella tularensis* strains lacking a cysteine requirement. J Clin Microbiol 32:551, 1994 [PMID: 8150973]

Centers for Disease Control and Prevention: Tularemia—United States, 1990–2000. MMWR 51:181, 2002

Cross JT, Jacobs RF: Tularemia: Treatment failures with outpatient use of ceftriaxone. Clin Infect Dis 17:976, 1993 [PMID: 8110955]

Dennis DT et al: Tularemia as a biological weapon: Medical and public health management. JAMA 285:2763, 2001 [PMID: 11386933]

Enderlin G et al: Streptomycin and alternative agents for the treatment of tularemia: Review of the literature. Clin Infect Dis 19:42, 1994 [PMID: 7948556]

Feldman KA et al: Outbreak of primary pneumonic tularemia on Martha's Vineyard. N Engl J Med 345:1601, 2001 [PMID: 11757506]

Helvaci S et al: Tularemia in Sursa, Turkey: 205 cases in ten years. Eur J Epidemiol 16:271, 2000 [PMID: 10870943]

Jacobs RF, Narain JP: Tularemia in adults and children: A changing presentation. Pediatrics 76:818, 1985 [PMID: 4058993]

Jacobs RF, Narain JP: Tularemia in children. Pediatr Infect Dis J 2:487, 1983 [PMID: 6361709]

Johansson A et al: Ciprofloxacin for treatment of tularemia in children. Pediatr Infect Dis J 19:449, 2000 [PMID: 10819342]

Johansson A et al: Ciprofloxacin for treatment of tularemia. Clin Infect Dis 33:267, 2001 [PMID: 11418893]

Karhukorpi EK, Karhukorpi J: Rapid laboratory diagnosis of ulceroglandular tularemia with polymerase chain reaction. Scand J Infect Dis 33:383, 2001 [PMID: 11440227]

Kroca M et al: The proportion of circulating $\gamma\delta$ T cells increases after the first week of onset of tularaemia and remains elevated for more than a year. Clin Exp Immunol 120:280, 2000 [PMID: 10792377]

Ledoux MS: Tularemia presenting with ataxia. Clin Infect Dis 30:211, 2000 [PMID: 10619760]

Long GW et al: Detection of *Francisella tularensis* in blood by polymerase chain reaction. J Clin Microbiol 31:152, 1993 [PMID: 8417022]

Luotonen L et al: Tularemia of the middle ear. Pediatr Infect Dis J 21:264, 2002 [PMID: 12005098]

Mason WL et al: Treatment of tularemia, including pulmonary tularemia, with gentamicin. Am Rev Respir Dis 121:39, 1980 [PMID: 7352712]

Penn RL, Kinasewitz GT: Factors associated with a poor outcome in tularemia. Arch Intern Med 147:265, 1987 [PMID: 3813743]

Perez-Castrillon JL et al: Tularemia epidemic in northwestern Spain: Clinical description and therapeutic response. Clin Infect Dis 33:573, 2001 [PMID: 11462198]

Peter R et al: Erythema nodosum revealing oculoglandular tularemia. Dermatology 202:79, 2001 [PMID: 11244242]

Reintjes R et al: Tularemia outbreak investigation in Kosovo: Case control and environmental studies. Emerg Infect Dis 8:69, 2002 [PMID: 11749751]

Rubin SA: Radiographic spectrum of pleuropulmonary tularemia. Am J Roentgenol 131:277, 1978 [PMID: 98007]

Scheel O et al: Treatment of tularemia with ciprofloxacin. Eur J Microbiol Infect Dis 11:447, 1992 [PMID: 1425715]

Schmid GP et al: Granulomatous pleuritis caused by *Francisella tularensis*: Possible confusion with tuberculous pleuritis. Am Rev Respir Dis 128:314, 1983 [PMID: 6881689]

Sjostedt A et al: Detection of *Francisella tularensis* in ulcers of patients with tularemia by PCR. J Clin Microbiol 35:1045, 1997 [PMID: 9114378]

Sjostedt A et al: Neutrophils are critical for host defense against primary infection with the facultative intracellular bacterium *Francisella tularensis* in mice and participate in defense against reinfection. Infect Immun 62:2779, 1994 [PMID: 8005668]

Tarnvik A et al: *Francisella tularensis*—a model for studies of the immune response to intracellular bacteria in man. Immunology 76:349, 1992 [PMID: 1526645]

Tarnvik A: Nature of protective immunity to *Francisella tularensis*. Rev Infect Dis 11:440, 1989 [PMID: 2665002]

Taylor JP et al: Epidemiologic characteristics of human tularemia in the southwest-central states, 1981–1987. Am J Epidemiol 133:1032, 1991 [PMID: 2035503]

Thompson S et al: Parinaud's oculoglandular syndrome attributable to an encounter with a wild rabbit. Am J Ophthalmol 131:283, 2001 [PMID: 11228320]

Zaidi SA, Singer C: Gastrointestinal and hepatic manifestations of tickborne diseases in the United States. Clin Infect Dis 34:1206, 2002 [PMID: 11941547]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Peste

Definición

La peste es una enfermedad zoonótica, febril y aguda causada por la infección por *Yersinia pestis*. Aunque los casos en seres humanos son infrecuentes y curan con tratamiento antibiótico, la peste es una de las enfermedades infecciosas más virulentas y mortales que se conocen. La bacteria de la peste se encuentra ampliamente dispersa en focos de Asia, África y las Américas, donde suele habitar en diversos roedores silvestres y ratas peridomésticas. Por lo común se transmite al ser humano a través de la picadura de la pulga y, con menor frecuencia, por contacto directo con tejidos animales infectados o por gotitas respiratorias transportadas por el aire. Las principales formas de peste son las formas bubónica, septicémica y neumónica. La mayor parte de los casos son esporádicos y se producen de forma aislada o en pequeños grupos, aunque esta infección conserva la capacidad de propagación epidémica. Se considera que *Y. pestis*, por su virulencia y fácil transmisibilidad, constituye un posible agente importante de bioterrorismo, contra el cual se necesita tomar medidas especiales a fin de proteger la salud de las grandes masas (cap. 205).

Agente causal

Y. pestis es un cocobacilo gramnegativo de la familia Enterobacteriaceae. El análisis genómico sugiere que en etapas recientes evolucionó a partir de *Y. pseudotuberculosis. Y. pestis* es un microorganismo microaerófilo, no móvil ni esporulado, que muestra negatividad a la oxidasa y la ureasa y que no tiene reactividad bioquímica. No muestra trofoespecificidad e infecta a roedores en el laboratorio. Se multiplica satisfactoriamente aunque

con lentitud en los medios microbiológicos corrientes (como agar con sangre de oveja, caldo de infusión cerebro-corazón y agar de MacConkey). *Y. pestis* se multiplica en temperaturas muy diversas (−2 a 45°C) y con valores de pH amplios (5.0 a 9.6), pero su proliferación óptima se observa a 28°C y a un pH cercano a 7.4. Cuando esta bacteria es aislada de muestras clínicas al teñirse con colorantes policromáticos (como Wayson o Giemsa), presenta un aspecto bipolar característico que recuerda a los alfileres de seguridad cerrados. Este microorganismo no tiene cápsula, pero cuando prolifera a 30°C o temperaturas mayores produce una glucoproteína de cubierta que se expresa por un plásmido, el antígeno de fracción 1 (F1), que es un factor de virulencia que constituye el marcador inmunodiagnóstico más importante de la infección.

Antecedentes históricos

La capacidad epidémica fatal de la peste es notoria y está bien documentada. La pandemia justiniana (542 a 767 d.C.) se propagó desde África central hasta el litoral mediterráneo y de ahí a Asia Menor, provocando una cifra estimada de 40 millones de muertes. La segunda pandemia comenzó en Asia central, fue llevada a Sicilia por mar desde Constantinopla en 1347 y asoló Europa y las Islas Británicas en olas sucesivas a lo largo de los cuatro siglos siguientes. En su apogeo, acabó con la vida de la cuarta parte de la población afectada y recibió el nombre de Muerte Negra. En la tercera pandemia (pandemia moderna) la peste apareció en Yunnan, China, en la segunda mitad del siglo XIX, se estableció en Hong Kong en 1894, y se propagó por mar a Bombay en 1896 y a continuación a las principales ciudades portuarias de todo el mundo, como San Francisco y diversos puertos de la costa oeste y de la costa del golfo de Estados Unidos. El bacilo de la peste fue cultivado por primera vez por Alexandre Yersin en Hong Kong en 1894. En 1898, Paul-Louis Simond, un científico francés enviado a investigar la peste bubónica epidémica en Bombay, identificó el bacilo en los tejidos de ratas muertas y propuso la transmisión por la pulga de las ratas. Waldemar Haffkine, quien también se encontraba entonces en Bombay, desarrolló una burda vacuna.

En 1910, la peste había dado la vuelta al mundo y se había establecido en las poblaciones de roedores de todos los continentes habitados excepto Australia. Sin embargo, después del año 1920, la propagación de la peste se detuvo, en gran medida a consecuencia de las normativas internacionales que exigían el control de las ratas en los puertos y la inspección de los barcos para detectar la presencia de ratas y su preparación para evitar la

invasión. Antes de que la tercera pandemia cediera, provocó una cifra estimada de 26 millones de casos de peste y más de 12 millones de muertes, la inmensa mayoría en la India. En 1950, los brotes de peste en todo el mundo se habían convertido en hechos aislados, esporádicos y controlables mediante las técnicas modernas de vigilancia, control de pulgas y ratas, y tratamiento antimicrobiano de los pacientes. La peste ha desaparecido prácticamente de las ciudades y en la actualidad afecta fundamentalmente a las zonas rurales y semirrurales, donde se mantiene en los roedores y sus pulgas. En Estados Unidos, el último brote de peste urbana ocurrió en Los Ángeles en 1924 y 1925, y los casos observados en seres humanos detectados desde entonces se debieron a exposiciones zoonóticas en zonas rurales de los estados del oeste de la Estados Unidos.

La peste sigue siendo una de las tres enfermedades sometidas a cuarentena que están sujetas a las normativas internacionales (las otras dos son el cólera y la fiebre amarilla). La alarma que la peste todavía es capaz de provocar fue puesta de manifiesto por el pánico de la población y la respuesta internacional excesiva ante los informes de brotes de peste bubónica y neumónica en la India en 1994. Se considera que el bacilo de la peste posee un potencial alto para ser utilizado por el terrorismo biológico; el agente está disponible en todo el mundo, se ha habilitado como arma para su distribución a través del aire, y se puede suponer que ocasionaría una alta tasa de mortalidad primaria, así como una extensión secundaria entre la población afectada (cap. 205).

Epidemiología

Y. pestis se mantiene en ciclos enzoóticos en los que participan roedores silvestres relativamente resistentes y sus pulgas, principalmente en lugares remotos y escasamente poblados de Asia, África y las Américas, y en focos rurales limitados de la región más sudeste de Europa, cerca del Mar Caspio. Los seres humanos y otros mamíferos no roedores son hospedadores casuales. Los brotes de peste (epizootias) en poblaciones de roedores susceptibles pueden ocasionar la muerte de innumerables animales de esa cohorte, de manera que las pulgas buscan ávidamente nuevos hospedadores y se incrementa el riesgo de propagación de la infección a seres humanos. En Estados Unidos, los principales hospedadores epizoóticos son diversas marmotas, perros de las praderas y ardillas listadas; diversos roedores excavadores actúan como hospedadores epizoóticos en las zonas rurales de otras partes del mundo. En ocasiones, *Y. pestis* se transmite desde roedores silvestres a especies de ratas comensales que habitan en campos cultivados y casas, pueblos y ciudades pequeñas adyacentes.

A continuación el microorganismo puede ser transportado desde las ciudades pequeñas a las grandes ciudades por estas ratas relativamente cosmopolitas y sus pulgas.

La peste de las regiones pobladas se desarrolla con más facilidad en los casos en los que las medidas de saneamiento son escasas y las ratas abundan, en particular la rata negra o rata de los tejados *(Rattus rattus)*, y la rata parda de alcantarilla o rata de Noruega *(R. norvegicus)*, de mayor tamaño. La pulga de la rata oriental, *Xenopsylla cheopis,* prácticamente ubicua, y (en Sudáfrica y Brasil) la especie relacionada *X. brasiliensis* son eficientes vectores del bacilo de la peste entre las ratas y también en el ser humano. *Y. pestis* es capaz de multiplicarse hasta alcanzar un número enorme de microorganismos en el intestino anterior (proventrículo) de estas pulgas, originando un bolo de microorganismos y sangre coagulada que bloquea el paso de la sangre ingerida con posterioridad. Esta situación tiene lugar únicamente a temperaturas iguales o inferiores a 28°C y depende de una sola proteasa expresada por el gen activador del plasminógeno *(pla)* de un plásmido de *Y. pestis* de 9.5 kb. La insuficiencia de una pulga "bloqueada" mientras se alimenta facilita la transmisión del bacilo de la peste a su nuevo hospedador. A excepción de los extensos brotes de peste neumónica ocurridos en Manchuria a principios del siglo XX, la transmisión respiratoria persona a persona de la peste durante y desde la tercera pandemia ha tenido lugar tan sólo de forma esporádica y se ha limitado a grupos de contactos estrechos con pacientes con peste neumónica, como los miembros de la familia del enfermo y sus cuidadores.

Las normas sanitarias internacionales exigen que las autoridades nacionales notifiquen inmediatamente los casos de peste a la Organización Mundial de la Salud. De 1987 a 2001, 24 países informaron de 36 876 casos de peste en seres humanos (media, 2 458 casos por año) y 2 847 muertes (mortalidad, 8%). En los 15 años de ese período en Estados Unidos se notificaron 125 casos y 12 fallecimientos (mortalidad, 10%). Los casos que registró Estados Unidos fueron confirmados por el laboratorio de peste de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC). La peste en animales surgió en 17 estados occidentales contiguos, desde los que están en las Grandes Llanuras y el oriente de Texas, hasta la costa del Pacífico; en la actualidad, cerca de 80% de los casos en seres humanos en Estados Unidos se concentran en Nuevo México, Arizona y Colorado, y alrededor de 10% en California. Las áridas reservaciones de nativos estadounidenses que están en Nuevo México y Arizona constituyen focos activos de peste y dichos ciudadanos representan un porcentaje desproporcionadamente grande

de casos de esta enfermedad en ese país. Aunque en Estados Unidos la peste es una enfermedad rural, se piensa que más de 50% de los casos se deben a exposiciones peridomésticas, en particular en los estados del sudoeste, donde a menudo las casas se encuentran en entornos naturales que proporcionan un hábitat favorable para los animales propensos a la peste (como la ardilla de roca y la rata de los bosques) y sus pulgas. En la Sierra Nevada de California y Nevada la peste epizoótica de ardillas listadas y marmotas supone un riesgo para los visitantes de los parques públicos. Los excursionistas, los campistas y los cazadores en zonas naturales en todos los estados del oeste corren un riesgo pequeño pero claro de verse expuestos a la peste, en especial en los meses de verano.

La peste se transmite durante el desollado y manipulación de animales silvestres en canal, como los conejos y las liebres, perrillos de las praderas, gatos monteses y coyotes. La inoculación directa de microorganismos adaptados a mamíferos, que expresan el antígeno F1, conlleva septicemia primaria y alta mortalidad. La peste faríngea es consecuencia de la ingestión de carne mal cocida contaminada, de la inhalación de gotitas que provienen de vías respiratorias y tal vez de la transferencia manual de líquidos infectados a la boca, durante la manipulación de tejidos animales infectados.

Los carnívoros, incluidos gatos y perros, se infectan por *Y. pestis* al devorar roedores infectados y quizás al recibir la picadura de pulgas infectantes. La peste clínica se observa a menudo en gatos infectados, pero esta situación es rara en perros. Las dos especies animales pueden transportar pulgas infectadas desde zonas infectadas por roedores, al entorno del hogar.

De 1947 a 2001 se notificaron en Estados Unidos 421 casos de peste. De los 409 evaluables, 349 (85%) comenzaron su evolución en la forma de peste linfadenítica primaria (bubónica) y, según se pensó, casi todos guardaron relación con picaduras de pulgas; 55 casos (13%) asumieron al principio la forma de peste septicémica primaria, y muchos de ellos surgieron después de exposición directa a animales; y ocho casos (2%) al principio aparecieron en la forma de peste neumónica primaria, seis por efecto de la inhalación de gotitas de vías respiratorias liberadas por gatos infectados, y dos de origen desconocido. El último caso de transmisión directa de peste de una persona a otra en Estados Unidos, se observó en Los Ángeles en 1924.

Patogenia y anatomía patológica

Y. pestis es muy invasora y patógena. Los mecanismos por los que este microorganismo causa enfermedad no se han identificado por completo, pero probablemente participen productos génicos codificados por cromosomas y plásmidos, así como la alteración de las respuestas inmunitarias mediadas por células. Tres plásmidos codifican diversos factores identificados o supuestos de la virulencia; incluyen el antígeno de cubierta (F1) y diversas proteínas de la membrana externa de *Yersinia* (Yersinia *outer-membrane proteins*, Yops) que confieren a la bacteria resistencia a la fagocitosis; el antígeno V, esencial para la virulencia, que origina inmunodeficiencia del hospe-dador al suprimir la síntesis de algunas citocinas proinflamatorias (como interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa); la pesticina, que interfiere en la captación de hierro; una proteasa que activa el plasminógeno y degrada el complemento sérico y que según expertos intensifica la diseminación de *Y. pestis* después de inoculación en la piel; una coagulasa y una fibrinolisina. En la sepsis es importante la endotoxina (lipopolisacárido) codificada cromosómicamente, que desencadena el síndrome de reacción inflamatoria sistémica y sus complicaciones.

Por lo regular *Y. pestis,* inoculada en la piel o las mucosas, llega a los ganglios linfáticos regionales por los conductos linfáticos, aunque a veces hay inoculación y diseminación directa por la corriente sanguínea. Los mononucleares que fagocitan *Y. pestis* sin destruirlos, pueden intervenir en la diseminación de la infección a zonas distantes. La peste afecta prácticamente a todos los órganos del cuerpo, y sin tratamiento por lo común origina destrucción hística amplia y masiva. En las etapas incipientes, los ganglios linfáticos infectados (*bubones*, fig. 143-1), se caracterizan por edema y congestión sin infiltrados inflamatorios ni lesión vascular manifiesta. Los bubones totalmente desarrollados contienen innumerables microorganismos infecciosos de la peste, y hay distorsión u obliteración de su arquitectura, con pérdida de su integridad vascular, aparición de hemorragia, necrosis, infiltración por polimorfonucleares (PMN) y derrames serosanguinolentos extensos. Por lo común, el derrame abarca tejidos periganglionares. En caso de estar afectados varios ganglios vecinos, el resultado puede ser una tumoración edematosa blanda.

FIGURA 143-1.

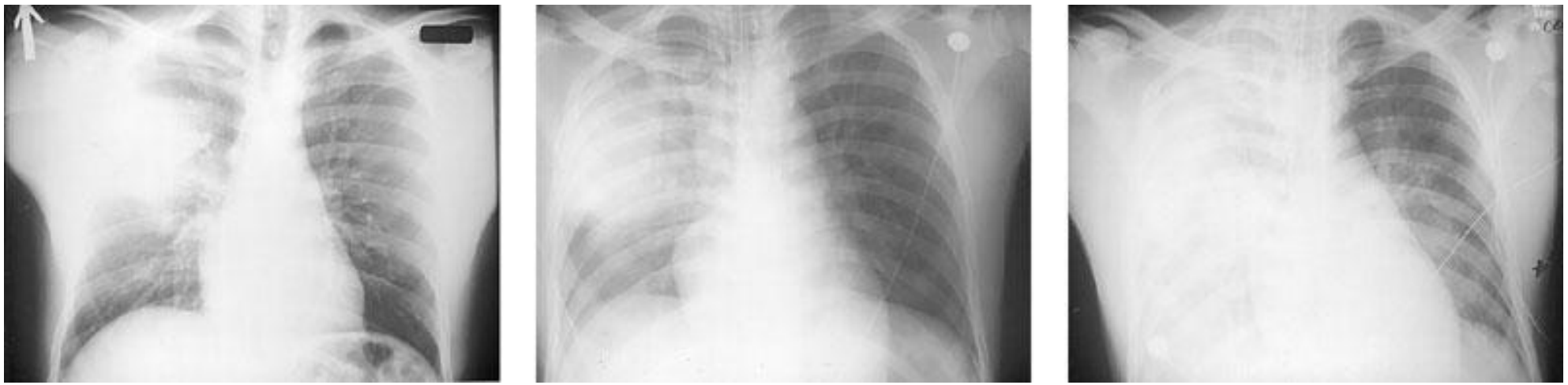


Paciente de la región suroccidental de Estados Unidos, afectado de peste. Presenta un bubón en la axila izquierda y una peculiar úlcera con escara por peste, en el sitio en que fue picado por una pulga infectada.

La peste septicémica primaria incluye sepsis sin que exista un bubón; la forma secundaria es una complicación de la peste bubónica o neumónica, que aparece cuando hay disminución de las defensas locales del hospedador. En la peste septicémica mortal es frecuente observar necrosis multifocal de hígado y bazo. A veces se detecta miocarditis intersticial difusa con dilatación del corazón. En caso de aparecer coagulación intravascular diseminada (*disseminated intravascular coagulation,* DIC), la necrosis vascular puede ocasionar equimosis y petequias amplias en piel, mucosas y serosas. A veces surgen isquemia y la gangrena resultante en zonas periféricas.

La neumonía primaria por peste suele comenzar en forma de un trastorno lobulillar que se extiende por confluencia y se transforma en lobar y después en multilobar (fig. 143-2). Por lo regular hay muchos microorganismos de la peste en los alveolos. La neumonía secundaria por peste comienza de manera más difusa y en esa fase los microorganismos causales son más abundantes en el plano intersticial. En casos avanzados de neumonía primaria y secundaria por peste, el tejido pulmonar afectado se caracteriza por edema, necrosis hemorrágica e infiltración por leucocitos neutrófilos.

FIGURA 143-2.



Radiografías de tórax secuenciales de un paciente con neumonía primaria de la peste fatal. *Izquierda:* Radiografía posteroanterior en bipedestación realizada en el momento del ingreso en el servicio de urgencias del hospital durante el tercer día de la enfermedad, que muestra consolidación segmentaria del lóbulo superior derecho. *Centro:* Radiografía posteroanterior con equipo portátil realizada a las 8 h del ingreso, que muestra extensión de la neumonía a los lóbulos medio e inferior derechos. *Derecha:* Radiografía posteroanterior realizada con equipo portátil 13 h después del ingreso (cuando el paciente tenía síndrome apneico del adulto), que muestra un infiltrado difuso de todo el pulmón derecho y un infiltrado irregular de la región inferior del izquierdo. Más tarde se desarrolló una cavidad en el punto de consolidación inicial del lóbulo superior derecho.

Manifestaciones

La peste se caracteriza por la rápida instauración de fiebre y de otras manifestaciones generales de infección por bacterias gramnegativas. Si no se trata pronto y de forma adecuada puede seguir un curso tóxico, ocasionando choque, fracaso multiorgánico y la muerte. En los seres humanos, las tres formas principales de peste son la peste bubónica, la peste septicémica y la peste neumónica. La peste bubónica, la forma más común, casi siempre se debe a la picadura de una pulga infectada, pero en alguna ocasión deriva del contacto directo con materiales infectados. Las pestes neumónica y septicémica pueden ser tanto primarias como secundarias a la diseminación metastásica. Son formas secundarias poco frecuentes la meningitis, la endoftalmitis y la linfadenitis de localización múltiple. Se ha documentado una faringitis primaria de la peste por cultivo de microorganismos procedentes de frotis faríngeos, que puede ser secundaria a la exposición respiratoria o a la ingestión de carne contaminada.

Peste bubónica

La peste bubónica suele tener un período de incubación de dos a seis días. De forma característica el paciente tiene escalofríos, fiebre con temperaturas que ascienden en cuestión de horas a 38°C o más, mialgias, artralgias, cefalalgia y sensación de debilidad. Además, por lo común en 24 h, el paciente nota hipersensibilidad con la palpación y dolor en uno o más ganglios linfáticos regionales de localización próxima al punto de inoculación del bacilo de la peste (fig. 143-1). Debido a que las pulgas a menudo pican en las piernas, los ganglios inguinales y femorales se afectan con mayor frecuencia; los ganglios axilares y cervicales son las

siguientes regiones afectadas con mayor frecuencia. En un lapso de horas, el bubón va aumentando de tamaño y cada vez es más doloroso e hipersensible con la palpación, en ocasiones de forma extraordinariamente intensa. El paciente suele protegerse de la palpación y limita los movimientos, la presión y la distensión alrededor del bubón. El tejido circundante a menudo se vuelve edematoso, a veces de forma marcada, y la piel suprayacente puede estar eritematosa, caliente y tensa. La revisión de la piel que rodea al bubón o está en posición distal a él suele revelar el sitio de una picadura de pulga, que se distingue por una pápula, una pústula o una úlcera. Esta última puede estar cubierta de una escara (fig. 143-1). La lista de trastornos linfadeníticos en que cabe la confusión con la peste bubónica incluye las infecciones por *Staphylococcus aureus* y estreptococo β-hemolítico del grupo A, linforreticulosis benigna, tularemia, y en zonas en que es endémica la filariasis, linfadenitis filariásica aguda. Sin embargo, es posible diferenciar el bubón de la peste, de la linfadenitis, por su comienzo rápido, dolor intenso a la palpación y signos concurrentes de toxemia, así como la ausencia de celulitis o linfangitis ascendente obvia. El dolor y la hinchazón de la peste bubónica se confunden a veces con una hernia estrangulada o traumatismo.

Tratada en el estadio no complicado con un antibiótico apropiado, la peste bubónica suele responder pronto, y la defervescencia y el alivio de otras manifestaciones generales tienen lugar a lo largo de dos a cinco días. A menudo los bubones permanecen agrandados e hipersensibles durante una semana o más tras haber emprendido el tratamiento y pueden hacerse fluctuantes. Sin un tratamiento antimicrobiano eficaz, los pacientes con peste bubónica típica entran en un estado tóxico progresivo con fiebre, taquicardia, letargo que desemboca en postración, inquietud y confusión y, en algunos casos, convulsiones y delirio. La sepsis secundaria de la peste puede dar lugar a una cascada alarmantemente rápida y resistente de DIC, hemorragia, choque y fracaso orgánico. En América del Sur y en otras partes del mundo se han descrito formas leves de peste bubónica, denominadas *peste menor*; en estos casos los pacientes permanecen en régimen ambulatorio, su fiebre es moderada y presentan bubones subagudos.

Peste septicémica

La peste septicémica es una infección bacteriana progresiva y masiva. La septicemia primaria se desarrolla en ausencia de linfadenitis regional evidente, y el diagnóstico de peste a menudo no se sospecha hasta que

el laboratorio comunica los resultados positivos preliminares de los hemocultivos. Sin embargo, *Y. pestis* también puede cultivarse en la sangre de la mayoría de los pacientes con peste bubónica, por lo que es necesario distinguir la bacteriemia de la septicemia, en la que el paciente está gravemente enfermo y requiere un tratamiento intensivo. Los pacientes con peste septicémica a menudo se presentan al principio con síntomas digestivos de náusea, vómito, diarrea y dolor abdominal, lo que puede complicar aún más el diagnóstico. Si no se trata pronto con los antibióticos apropiados, la peste septicémica puede ser fulminante y mortal. En Estados Unidos, entre 1947 y 2001 se notificaron 55 casos de peste septicémica primaria y 13 fallecimientos por esa causa, lo que hace una mortalidad de 24%. Entre las manifestaciones de la coagulación intravascular diseminada están petequias, equimosis, hemorragia de heridas punzantes y orificios, y gangrena de zonas periféricas; fenómenos preterminales son hipotensión refractaria, oclusión renal, hiporreflexia generalizada y otros signos de choque. En cualquier fase de la peste septicémica surge a veces síndrome apneico del adulto (*adult respiratory distress syndrome*, ARDS), que a veces se confunde con otros trastornos, como el síndrome pulmonar por virus Hanta. Entre las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial de la peste septicémica figuran sepsis por cualquier otra bacteria gramnegativa, meningococemia e infecciones víricas agudas y graves, como las causadas por virus Hanta.

Peste neumónica

De todas las formas de la enfermedad, la peste neumónica es la que se desarrolla con mayor rapidez y la que con mayor frecuencia causa la muerte. El período de incubación de la peste neumónica primaria suele ser de tres a cinco días (intervalo de uno a siete días). El comienzo suele ser brusco, con escalofríos, fiebre, cefalalgia, mialgias, debilidad y mareo. Los signos pulmonares, como la tos, la producción de esputo, el dolor precordial, la taquipnea y la disnea, aparecen de forma característica en el segundo día de la enfermedad y pueden acompañarse de hemoptisis, dificultad respiratoria creciente, insuficiencia cardiopulmonar y colapso circulatorio. En la neumonía primaria de la peste, el esputo suele ser acuoso o mucoide, espumoso y sanguinolento, aunque puede llegar a ser manifiestamente hemorrágico. Los signos pulmonares de la peste neumónica primaria pueden indicar la afección de un único lóbulo en el estadio precoz, seguida del desarrollo rápido de consolidación segmentaria antes de la diseminación bronconeumónica a otros lóbulos del

mismo pulmón y del pulmón contralateral (fig. 143-2). Pueden producirse de forma precoz necrosis por licuefacción y cavitación en las zonas de consolidación, que pueden o no dejar cicatrices residuales importantes.

La neumonía secundaria a la peste que aparece en 10 a 15% de los enfermos de peste bubónica en Estados Unidos se manifiesta de manera habitual en primer lugar por neumonitis intersticial difusa con escasa producción de esputo; es muy frecuente que el esputo esté espeso y muy adherente, en comparación con el que se expulsa en la neumonía primaria, por lo cual podría ser menos infectante. En Estados Unidos, entre 1947 y 2001 se describieron 46 casos de peste neumónica secundaria y ocho de peste neumónica primaria, sin transmisión identificada a contactos y con un índice global de mortalidad de 41%. Los observadores de principios del siglo XX señalaron la relativa ausencia de datos en la auscultación, la presencia habitual de toxemia y la frecuencia de muerte súbita de los pacientes con peste neumónica en comparación con los pa-cientes que presentaban otras neumonías bacterianas.

Entre las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial de la peste neumónica están neumonitis aguda proveniente de la comunidad, por otras bacterias o virus, tularemia, coccidioidomicosis, neumonía por *Pneumocystis* y fiebre Q.

Meningitis por peste

La meningitis es una manifestación poco común de la peste. En Estados Unidos se detectaron 17 casos de meningitis entre un grupo de 409 casos de peste evaluable, notificados de 1947 a 2001. Todos los casos de meningitis constituyeron complicaciones de la peste bubónica y salvo tres enfermos que sobrevivieron, todos los demás fallecieron. La meningitis puede ser parte del cuadro inicial de la peste, pero su comienzo suele ser tardío, lo cual es manifestación de tratamiento insuficiente. Los casos recientes de Estados Unidos han sobrevenido gracias al uso de tetraciclinas para tratar la peste bubónica, que son bacteriostáticas contra *Y. pestis*. La peste recidivante crónica de tipo meníngeo, que persiste semanas o meses, fue un trastorno descrito antes de contar con los antibióticos. Por lo común, los sujetos afectados presentaban, como cuadro inicial, fiebre, cefalalgia, meningismo y pleocitosis por neutrófilos.

Faringitis por peste

Este trastorno incluye al principio fiebre, faringitis, linfadenitis cervical y cefalalgia, y suele ser idéntico en su expresión clínica al de faringitis y amigdalitis por otras causas infecciosas, en particular la faringitis estreptocócica. Es difícil diferenciar la faringitis por peste de la peste bubónica cervical que surgió por la picadura de una pulga infectante, en la región de la cabeza y el cuello. Los profesionales asistenciales que trabajan en zonas endémicas deben estar atentos para incluir la peste en el diagnóstico diferencial de faringitis, y de esa manera evitar retrasos y un tratamiento inapropiado.

Datos de laboratorio y diagnóstico

Dado que la peste es una enfermedad poco frecuente en Estados Unidos, es preciso mantener un alto índice de sospecha clínica, así como realizar una historia clínica y epidemiológica exhaustiva y una cuidadosa exploración física, con objeto de establecer a tiempo el diagnóstico y aplicar con prontitud el tratamiento específico. Cuando el diagnóstico de la peste se retrasa o no se establece en absoluto, se genera una gran mortalidad; los viajeros infectados que solicitan atención médica una vez han abandonada una región endémica (casos de peste peripatéticos) presentan un riesgo particularmente alto. Debe considerarse la posibilidad de la peste al hacer el diagnóstico diferencial de un caso de sepsis en una persona, por lo demás sana, que ha viajado recientemente o reside en la zona rural del oeste de Estados Unidos. Cuando se está considerando el diagnóstico de peste resulta esencial que exista una estrecha comunicación entre los médicos y el laboratorio diagnóstico, y entre éste y el laboratorio cualificado de referencia. Las pruebas de la peste son muy fiables cuando las lleva a cabo personal de laboratorio con experiencia en la detección de *Y. pestis,* pero tal pericia suele quedar restringida a laboratorios de referencia concretos, como los del departamento de salud estatal en algunos estados en los que la peste tiene carácter endémico, y el laboratorio de peste de los CDC (Fort Collins, Colorado; tel. 970-221-6400).

Cuando se sospecha un diagnóstico de peste, deben recogerse muestras a la brevedad para someterlas a pruebas de laboratorio pertinentes, deben realizarse radiografías de tórax e iniciarse un tratamiento antimicrobiano específico hasta que se confirme el diagnóstico. Son muestras diagnósticas adecuadas para frotis y cultivo la sangre entera citratada o heparinizada de todos los pacientes con posible peste, los aspirados de los bubones de

los pacientes con bubones de aspecto compatible con la peste, muestras de esputo o de aspirado traqueal de pacientes con una posible peste neumónica y líquido cefalorraquídeo (LCR) de aquéllos que presenten una posible meningitis de la peste. Dado que los bubones en fase precoz a menudo presentan una extraordinaria hipersensibilidad con la palpación y rara vez son fluctuantes o necróticos, estas lesiones suelen requerir aspiración con anestesia local y tras una inyección de 1 a 2 ml de solución salina normal (estéril pero no bacteriostática) con una aguja de calibre 20 a 22. Por lo regular la aspiración muestra muy poco líquido serosanguinolento. Es importante inocular en diversos medios de cultivo apropiados (que incluyen caldo de infusión corazón-cerebro, agar-sangre de oveja y agar MacConkey) una parte de cada muestra. Además, en lo que toca a cada muestra, es necesario por lo menos revisar inmediatamente un frotis, después de teñirlo con técnica de Wayson o Giemsa, y por lo menos otra con tinción de Gram; también se enviará un frotis a un laboratorio especializado para aplicar el método de anticuerpos fluorescentes directos, la prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA), la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) u otro estudio de detección rápida (p. ej., el método manual inmunocromatográfico). Debe analizarse una muestra de suero de fase aguda para detectar la presencia de anticuerpos frente a *Y. pestis*; siempre que sea posible, tres o cuatro semanas después debe recogerse una muestra de suero del convaleciente y realizarse un análisis de ésta. Cuando fallece un paciente y se sospecha un diagnóstico de peste, son tejidos de necropsia apropiados para cultivo, pruebas de anticuerpos fluorescentes y tinción inmunohistoquímica los bubones, todos los órganos sólidos (en particular el hígado, el bazo y el pulmón) y la médula ósea. Si se pretende realizar el cultivo de estas muestras, deben enviarse al laboratorio en estado fresco o congeladas en hielo seco, no en conservantes ni fijadores. Si fuera necesario, para transportar tejidos infectados por *Y. pestis* puede utilizarse un medio de Cary-Blair u otro similar.

La confirmación de laboratorio de la peste depende del aislamiento de *Y. pestis* en cultivos de líquidos corporales o tejidos. Los cultivos de tres muestras de sangre extraídas durante 45 min antes del tratamiento suelen permitir aislar la bacteria. Las cepas de *Y. pestis* se distinguen con facilidad de las cepas de la especie *Yersinia pseudotuberculosis*, estrechamente relacionada, por diferencias en el perfil bioquímico, por la sensibilidad a la lisis dependiente de la temperatura por un bacteriófago específico de *Y. pestis* y por la motilidad. Se

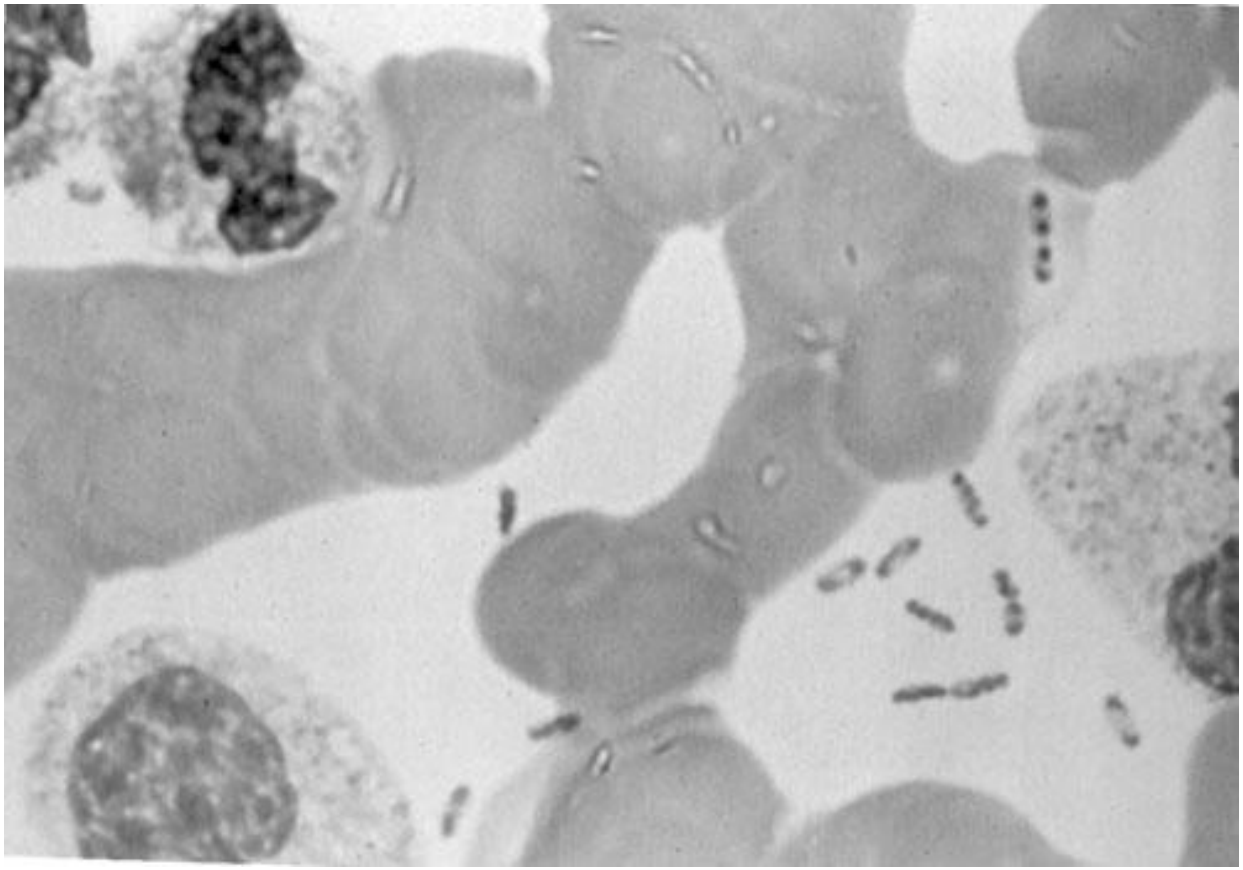
puede recurrir a sistemas automatizados de análisis bacteriológico para ayudar a identificar las cepas como de *Y. pestis*, pero estas cepas pueden identificarse incorrectamente (p. ej., como *Y. pseudotuberculosis*) o pasarse por alto si no se programan apropiadamente los sistemas.

En ausencia del aislamiento de *Y. pestis*, los casos de peste se pueden confirmar mediante la demostración de la seroconversión (un aumento de cuatro veces o más en el título) al antígeno F1 de *Y. pestis* mediante pruebas de aglutinación pasiva de muestras de suero de fase aguda y de convalecencia, o mediante la detección de un título de anticuerpos mayor de 128 en una sola muestra de suero de un paciente con una enfermedad compatible con la peste que no ha recibido la vacuna contra esta enfermedad. La especificidad de una prueba de hemaglutinación pasiva positiva requiere la confirmación mediante la prueba de hemaglutinación-inhibición del antígeno F1. Algunos pacientes sufren la seroconversión al antígeno F1 a los cinco días de haberse iniciado la enfermedad. La mayoría realiza la seroconversión entre una y dos semanas después del inicio; unos pocos, tres semanas o más tras el inicio; y otros pocos (menos de 5%) no realizan la seroconversión en absoluto. Instaurado de forma precoz, el tratamiento antibiótico específico puede retrasar varias semanas la seroconversión. Tras ésta, los títulos serológicos positivos van disminuyendo gradualmente a lo largo de meses o años. Los análisis ELISA para anticuerpos IgM e IgG frente a *Y. pestis* están reemplazando a las pruebas de hemaglutinación en algunos laboratorios. Otros métodos nuevos son los ya mencionados: ELISA con captura de antígeno, PCR y métodos inmunocromatográficos manuales para la pronta identificación de *Y. pestis* en material de aspiración, esputo y otros líquidos o tejidos corporales infectados. Los métodos manuales pueden utilizarse en forma directa en pacientes de zonas rurales muy remotas, donde ocurren muchos de los casos de peste, y pudieran ser importantes como respuesta frente a ataques bioterroristas (cap. 205).

Los pacientes con peste presentan de forma característica recuentos leucocitarios de 10 000 a 25 000/μl, con predominio de PMN y desviación a la izquierda. Pueden producirse reacciones leucemoides con recuentos leucocitarios de hasta 100 000/μl. Suele documentarse una trombocitopenia moderada y a menudo se detectan productos de la degradación de fibrina-fibrinógeno incluso en pacientes sin DIC manifiesta. Puede haber aumento de los niveles séricos de aminotransferasas y bilirrubina. En la neumonía por peste, las secreciones de vías respiratorias, después de ser teñidas, por lo común contienen polimorfonucleares y

bacilos característicos bipolares. En la septicemia por *Y. pestis*, la observación de los característicos bacilos en un frotis de sangre ordinario o en un frotis de capa leucocitaria es un signo pronóstico infrecuente pero grave (fig. 143-3). En los pacientes con meningitis de la peste, la pleocitosis con predominio de PMN es la regla, y los bacilos característicos suelen ser visibles en los frotis teñidos de líquido cefalorraquídeo.

FIGURA 143-3.



Frotis de sangre periférica en paciente con septicemia y choque fatales por peste, que muestra los característicos bacilos de *Y. pestis* de tinción bipolar (tinción de Wright, inmersión en aceite).

Tratamiento

Sin tratamiento, la peste es fatal en más de 50% de los casos de enfermedad bubónica y en casi todos los casos

de enfermedad septicémica y neumónica. La tasa global de mortalidad de los casos de peste en Estados Unidos desde 1950 ha estado alrededor de 14%; las muertes casi siempre se deben a retrasos en la búsqueda de tratamiento, diagnósticos erróneos, retrasos en la instauración del tratamiento o tratamientos incorrectos. El diagnóstico rápido y el tratamiento antimicrobiano apropiado son esenciales.

En el cuadro 143-1 se resumen las directrices para tratar la peste. La estreptomicina es el fármaco más indicado, pero la gentamicina se ha usado con frecuencia creciente para combatir la peste en Estados Unidos, porque es de fácil acceso; su eficacia quizá sea igual a la de la estreptomicina, aunque es menos tóxica, si bien no se han publicado resultados de estudios comparativos en seres humanos. Otros antibióticos son la tetraciclina y el cloranfenicol, cuyas dosis iniciales suelen darse por vía oral, aunque en sujetos en estado crítico también pueden administrarse por vía intravenosa y también en pacientes que no toleran los medicamentos orales. Se considera que la doxiciclina es la tetraciclina más indicada. Los resultados que ofrecen las penicilinas, cefalosporinas y macrólidos son menos que óptimos, así que es mejor no utilizarlos. Se ha empleado con buenos resultados trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) para combatir la peste bubónica, pero no se le considera un agente de primera línea. El cloranfenicol puede estar indicado para combatir la meningitis, la pleuritis y la endoftalmitis por peste, y la miocarditis, porque penetra mejor los tejidos; se le utiliza solo o en combinación con estreptomicina u otros agentes de primera línea. En términos generales, la administración de antimicrobianos debe continuarse siete a 10 días o por lo menos tres días después de que cedió la fiebre y el individuo muestra recuperación clínica. En aquellos casos en que se administraron antibióticos por vía intravenosa se puede cambiar a la pre-sentación oral, al haber mejoría clínica del paciente; tal mejoría por lo común se manifiesta dos o tres días después de comenzar el tratamiento, aunque la fiebre persiste a veces por varios días. Los protocolos estadounidenses de respuesta frente al bioterrorismo proponen gentamicina, ciprofloxacina y doxiciclina como agentes antimicrobianos de primera línea para el tratamiento y la profilaxis posexposición en caso de ataques con *Y. pestis* (cap. 205).

Cuadro 143-1. Directrices para el tratamiento de la peste

Fármaco	Dosis diaria	Intervalo, h	Vía(s) de administración
Estreptomicina			
Adultos	2 g	12	IM
Niños	30 mg/kg	12	IM
Gentamicina			
Adultos	3-5 mg/kg[a]	8	IM o IV
Niños	6.0-7.5 mg/kg	8	IM o IV
Lactantes y recién nacidos	7.5 mg/kg	8	IM o IV
Tetraciclina			
Adultos	2 g	6	PO o IV
Niños ≥8 años	25-50 mg/kg	6	PO o IV
Doxiciclina			
Adultos	200 mg	12 o 24	PO o IV
Niños ≥8 años	4.4 mg/kg	12 o 24	PO o IV
Cloranfenicol			
Adultos	50 mg/kg[b]	6	PO o IV
Niños ≥1 año	50 mg/kg[b]	6	PO o IV

[a] La dosis debe reducirse a 3 mg/kg/día tan pronto como esté indicado clínicamente.

[b] En meningitis, dosis inicial de hasta 100 mg/kg/día.

Las consecuencias del retraso en el tratamiento de la peste son la DIC, el ARDS y otras complicaciones de la sepsis por gramnegativos. Los pacientes que presentan estos trastornos requieren una vigilancia atenta y un

soporte fisiológico intensivo, como se describe en otras par-tes del libro (caps. 102 y 251). Los bubones pueden requerir drenaje quirúrgico. Los ganglios abscesificados pueden causar fiebre recurrente en pacientes aparentemente recuperados; la conexión entre ambos puede estar oculta si están afectados ganglios intratorácicos o intraabdominales. Aunque *Y. pestis* se considera genéticamente estable, se aisló una cepa resistente a múltiples fármacos en un paciente de Madagascar con peste. Esta cepa mostró resistencia (mediada por un plásmido transferible) a los principales antibióticos de primera línea empleados en el tratamiento y la profilaxis de la peste.

Prevención y control

Las personas con mayor riesgo de contraer la peste en Estados Unidos son aquéllas que viven, trabajan o participan en actividades recreativas al aire libre en regiones de los estados del oeste en los que la peste es de carácter enzoótico. La vigilancia, la formación y el control ambiental son los pilares de la prevención y el control de esta enfermedad. Una red de biólogos y especialistas en sanidad pública coordina estas actividades por medio de departamentos sanitarios locales y estatales y a través de los CDC. Las medidas de protección personal consisten en evitar las zonas de peste epizoótica conocida (de las que puede obtenerse una relación) y los animales enfermos y muertos; la utilización de repelentes, insecticidas y ropas protectoras en situación de riesgo de exposición a pulgas de roedores; y el uso de guantes para manipular cadáveres de animales.
Se recomienda la profilaxis antibiótica a corto plazo (cuadro 143-2) para las personas que han tenido un contacto conocido directo con un paciente con peste neumónica presunta o confirmada; en ciertos casos es recomendable para las personas que no pueden evitar una zona en la que está teniendo lugar un brote de peste o para los que atienden a los pacientes con la enfermedad. Los pacientes con posible peste deben mantenerse en aislamiento respiratorio (para prevenir la diseminación por gotitas respiratorias) hasta que se descarte la existencia de neumonía o hasta haber administrado tratamiento antibiótico específico durante 48 h, tras lo cual sólo son necesarias las precauciones habituales. Cabe considerar el uso de mascarillas con fines de protección contra la transmisión respiratoria de la peste, y tal vez serían un medio importante para evitar la propagación secundaria de la enfermedad en ataques bioterroristas (cap. 205).

Cuadro 143-2. Directrices para la profilaxis de la peste

Fármaco	Dosis diaria	Intervalo, h	Vía de administración
Tetraciclina			
Adultos	1-2 g	6 o 12	PO
Niños ≥8 años	25-50 mg/kg	6 o 12	PO
Doxiciclina			
Adultos	100-200 mg	12 o 24	PO
Niños ≥8 años	2-4 mg/kg	12 o 24	PO
Trimetoprim-sulfametoxazol			
Adultos	320 mg[a]	12	PO
Niños ≥2 meses	8 mg/kg[a]	12	PO
Ciprofloxacina[b]			
Adultos	1 g	12	PO
Niños	40 mg/kg	12	PO

[a] Componente trimetoprim.

[b] Recomendada como alternativa a la doxiciclina en planes de reacción ante bioterrorismo.

Los alimentos de los roedores (basura, comida para mascotas) y sus hábitat (pilas de arbustos, montones de basura, pilas de madera) deben eliminarse de los entornos doméstico, peridoméstico y laboral; los edificios y los almacenes de alimentos deben ser a prueba de roedores. El control de las pulgas con insecticidas es una medida de salud pública esencial en los casos en los que la actividad de la peste epizoótica coloca al ser humano en situación de alto riesgo; este esfuerzo implica la limpieza y fumigación de las madrigueras y lugares de paso

de los roedores, así como de otros puntos en los que sea posible encontrar roedores y sus pulgas. En las regiones del oeste de Estados Unidos endémicas para la peste, los perros y los gatos deben mantenerse sin pulgas y debe evitarse que paseen sin restricciones. La decisión de controlar la peste matando a los roedores debe dejarse en manos delas autoridades sanitarias, y un programa de estas características debe llevarse a cabo sólo en conjunción con un control de las pulgas eficaz. La eliminación de los roedores no produce un efecto beneficioso duradero si no va acompañada de medidas de saneamiento ambiental.

La vacuna contra la peste elaborada con microorganismos enteros muertos ya no se distribuye en Estados Unidos. Están en fase de valoración vacunas nuevas y mejoradas que utilizan antígenos F1 y V obtenidos por bioingeniería, para inducir la aparición de anticuerpos protectores. En Estados Unidos, las indicaciones para usar estas vacunas nuevas quizá sean semejantes a las que se seguían con las antiguas vacunas de microorganismos muertos, las cuales se limitaban más bien a proteger al personal de laboratorio que trabaja sistemáticamente con *Y. pestis* y a algunas personas cuyo trabajo exige un contacto regular con roedores silvestres y las pulgas que los parasitan en regiones en que la peste es enzoótica o epizoótica. Además, la vacuna podría ser útil para proteger a determinadas personas expuestas a mayor peligro en casos de guerra biológica o ataques bioterroristas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Otras infecciones por *Yersinia*

Definición

La yersiniosis es una zoonosis bacteriana poco frecuente que consiste en la infección por una de las dos especies enteropatógenas de *Yersinia: Yersinia enterocolitica* o *Yersinia pseudotuberculosis.* Los hospedadores depósitos de estas bacterias son el cerdo y otros animales silvestres y domésticos. Estas yersinias se transmiten al ser humano fundamentalmente a través de la vía oral. Se producen casos esporádicos y brotes de origen común. Las manifestaciones clínicas agudas más frecuentes son: 1) enteritis o enterocolitis con diarrea de curación espontánea (en particular por *Y. enterocolitica*), y 2) adenitis mesentérica e ileítis terminal (ante todo por *Y. pseudotuberculosis*), que puede ser difícil de diferenciar de la apendicitis aguda. Son menos frecuentes la septicemia y las infecciones focales metastásicas. La yersiniosis se complica por secuelas inflamatorias extraintestinales y no supuradas (p. ej., artritis reactiva) (cap. 305) y eritema nudoso (cap. 17). Otras especies de *Yersinia* que no ocasionan peste, como *Y. intermedia, Y. frederiksenii* y *Y. kristensenii*, se han vinculado con casos de enteritis o enterocolitis en seres humanos (en particular adultos inmunodeficientes), pero son pocos los datos sobre su capacidad patógena, su importancia para la salud pública o su tratamiento clínico.

Agentes causales

Y. enterocolitica e *Y. pseudotuberculosis* son bacilos gramnegativos pleomórficos de la familia Enterobacteriaceae. Se multiplican dentro de un margen amplio de temperatura (−1 a 45°C). *Y. enterocolitica* patógena es el que se identifica con mayor frecuencia, por biotipificación basada en perfiles bioquímicos y por serotipificación basada en los antígenos O y H somáticos. Se han identificado seis biotipos y más de 60 serotipos de *Y. enterocolitica*. Un sistema de serotipificación diferente para *Y. pseudotuberculosis* (basado también en antígenos somáticos) ha diferenciado seis serotipos principales (I a VI) y sus subtipos.

Epidemiología

Yersinia enterocolitica

Y. enterocolitica se distribuye por todo el mundo y se ha aislado en la tierra, el agua corriente, alimentos contaminados (p. ej., carne, leche y verduras) y en una amplia gama de animales silvestres y domésticos, incluidos mamíferos, pájaros, anfibios, peces y crustáceos. Sin embargo,

muchos serotipos aislados de fuentes ambientales evidentemente no son patógenos para el ser humano. La mayor parte de las infecciones en seres humanos han sido causadas por los serotipos de *Y. enterocolitica* O:3, O:5,27, O:8 y O:9, que se asocian principalmente a mamíferos silvestres y domésticos. La incidencia calculada de tales infecciones y sus secuelas alcanza su cifra máxima en la península escandinava y otros países del norte de Europa, pero no se cuenta con estimaciones fiables de tal parámetro, basadas en estudios poblacionales.

Todos los grupos de edad pueden padecer infecciones por *Y. enterocolitica*, pero la mayor parte de los casos de enterocolitis se producen en niños de uno a cuatro años. Además, estas infecciones muestran una ligera predilección por los varones. La adenitis mesentérica y la ileítis terminal son más frecuentes en los niños mayores y en los adultos jóvenes. Algunos de los factores de riesgo de septicemia e infección focal metastásica por *Y. enterocolitica* son hepatopatía crónica, procesos malignos, diabetes mellitus, tratamiento inmunodepresor, alcoholismo, malnutrición, edad avanzada, sobrecarga de hierro (véase más adelante en el presente capítulo) y anemias hemolíticas (incluidas las talasemias). Las secuelas no supurativas de la yersiniosis son más frecuentes en los adultos. El antígeno leucocitario humano HLA-B27 se expresa en 70 a 80% de los pacientes que padecen artritis reactiva vinculada a yersiniosis. El HLA-B27 no es un factor de riesgo de eritema nudoso inducido por *Yersinia*; la proporción de mujeres y varones que padecen esta enfermedad es de dos a uno.

Entre las cepas de *Y. enterocolitica* aisladas de enfermos en decenios recientes han predominado en Europa los serotipos O:3 y O:9 en tanto que en Canadá, Japón y Estados Unidos ha predominado el serotipo O:3. La incidencia notificada de supuestas secuelas no supuradas inducidas por *Yersinia* es de 10 a 30% en la península escandinava y mucho menor en otros países, incluido Estados Unidos.

Los brotes de origen comunitario de la enteritis por *Y. enterocolitica* han sido rastreados y se han atribuido a medios como leche cruda, leche pasteurizada contaminada y alimentos preparados con agua dulce contaminada. *Y. enterocolitica* suele colonizar las vías gastrointestinales de cerdos, por lo cual algunos casos esporádicos en seres humanos y brotes de yersiniosis se han vinculado con la preparación o la ingestión de productos de carne de cerdo cruda (como tripas fritas). En algunos casos de yersiniosis, diversas pruebas circunstanciales sugieren una transmisión por contacto con perros y gatos, o con sus heces. Se han descrito varios brotes nosocomiales de infección por *Y. enterocolitica*; se sospechó una transmisión fecal-oral de persona a persona. La transmisión fecal-oral entre los miembros de una familia también puede explicar casos secundarios esporádicos en el seno de una familia. En un estudio prospectivo de 50 niños con enteritis por *Y. enterocolitica*, la excreción fecal del organismo persistió durante un promedio de 27 días (límites, cuatro a 79 días) tras el cese de los síntomas. Sin embargo, no se ha demostrado un estado de portador crónico. *Y. enterocolitica* es una causa rara pero a menudo mortal de septicemia vinculada a transfusión. La explicación es que los donantes de sangre en ocasiones presentan bacteriemia transitoria oculta por *Y. enterocolitica*, y que este microorganismo puede multiplicarse lentamente hasta alcanzar concentraciones altas en sangre refrigerada durante un mínimo de 10 días.

Yersinia pseudotuberculosis

La ecología de *Y. pseudotuberculosis* parece guardar un estrecho paralelismo con la de *Y. enterocolitica. Y. pseudotuberculosis* también tiene una distribución amplia en animales silvestres y domésticos, y se aísla en múltiples fuentes ambientales. Sin embargo, las infecciones humanas por *Y. pseudotuberculosis* parecen ser raras. El cerdo parece ser un depósito importante de cepas patógenas de *Y. pseudotuberculosis.*

Patogenia y aspectos patológicos

Con raras excepciones (como sería la transmisión a través de hemoderivados contaminados o por inoculación cutánea directa), se piensa que las yersinias enteropatógenas penetran en el hospedador por la vía oral. El período de incubación varía de uno a 11 días, con un promedio de cinco días. Los estudios en animales han indicado que al principio los microorganismos invaden el epitelio del íleon, para ser translocados por medio de células M y pasar a la lámina propia y por último penetrar en las placas de Peyer donde se reproducen. Más tarde pasan por la linfa que drena en ganglios mesentéricos, los cuales terminan por mostrar hiperplasia, para finalmente diseminar las bacterias. Los ganglios mesentéricos pueden aumentar notablemente de tamaño y densidad, y en ocasiones se detectan en la exploración física como una tumoración blanda en el cuadrante inferior derecho. Se desarrolla inflamación intestinal (con mayor frecuencia del íleon distal y menos frecuentemente del colon ascendente) que puede acompañase de ulceraciones mucosas y del paso de PMN y eritrocitos a la luz intestinal. En casos relativamente graves, puede producirse trombosis de los vasos mesentéricos, hemorragia intestinal y necrosis. En los pacientes con infecciones enteropatógenas por *Yersinia* que se someten a laparotomía exploradora, el apéndice suele ser histológicamente normal o mostrar sólo hiperplasia linfoide, pero en ocasiones resulta evidente una supuración manifiesta.

Para la virulencia de las yersinias enteropatógenas es fundamental la presencia de un plásmido de aproximadamente 70 kb, ya que codifica por lo menos seis proteínas de la membrana externa de *Yersinia,* algunas de las cuales confieren a las cepas bacterianas propiedades como citotoxicosis, resistencia a la fagocitosis por PMN y capacidad para producir apoptosis (muerte celular programada) de los monocitos, suprimir la expresión del factor de necrosis tumoral alfa del hospedador e interferir en la agregación plaquetaria y la activación del complemento del hospedador. Un gen cromosómico *(inv)* codifica la proteína de superficie invasina, necesaria para la invasión de las células no fagocíticas (p. ej., células epiteliales) del hospedador por *Yersinia in vitro* y que facilita el transporte de bacterias a través del epitelio intestinal. Tanto *Y. enterocolitica* como *Y. pseudotuberculosis* pueden expresar por lo menos una proteína superantígeno que estimula de forma selectiva la proliferación de células T. Muchas cepas de *Y. enterocolitica* producen una enterotoxina termoestable similar a la enterotoxina de *Escherichia coli*. Las paredes celulares de *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* contienen un lipopolisacárido (endotoxina). Algunas cepas de *Yersinia* no son capaces de sintetizar quelantes bacterianos del hierro denominados *sideróforos*. Sin embargo, pueden explotar los depósitos de hierro quelado del hospedador y el fármaco

desferroxiamina (un sideróforo producido por *Streptomyces pilosus*). Por tanto, la sobrecarga de hierro (p. ej., causada por hemodiálisis o transfusiones múltiples) y el tratamiento con desferroxiamina parecen ser factores de riesgo independientes de bacte-riemia por *Y. enterocolitica* (en particular la causada por los serotipos O:3 y O:9) y en menor grado de bacteriemia por *Y. pseudotuberculosis*.

Diversos factores inmunogenéticos y ciertas respuestas inmunitarias mediadas por células están claramente implicados en la patogenia de la artritis reactiva tras la infección por yersinias enteropatógenas. Como se comentó anteriormente, la mayoría de los pacientes con artritis reactiva inducida por *Yersinia* expresa HLA-B27. Además, *Y. pseudotuberculosis* comparte por lo menos un epítopo de reacción cruzada con el HLA-B27, y la infección por *Y. enterocolitica* altera la expresión de epítopos de HLA-B27 serológicos en los linfocitos y los monocitos. En los pacientes con artritis reactiva tras una infección por *Y. enterocolitica* a menudo se detectan antígenos de *Yersinia* en células del líquido sinovial con la aparente ausencia de microorganismos completos. Por tanto, se desconoce si la artritis está causada por la persistencia oculta de la bacteria gracias a una autotolerancia de HLA-B27 con una falla de las respuestas inmunitarias de reacción cruzada a yersinias, por una respuesta inmunitaria a determinantes antigénicos comunes compartidos por las bacterias y el HLA-B27 del hospedador (es decir, imitación molecular), o por otros mecanismos. No se conoce con exactitud la patogenia del eritema nudoso inducido por *Yersinia*.

En algunos estudios, los pacientes con enfermedad de Graves tienen una prevalencia mayor de anticuerpos séricos contra *Y. enterocolitica*, y las inmunoglobulinas de los pacientes que se han recuperado de infecciones por *Y. enterocolitica* reaccionan con el receptor de la hormona estimuladora del tiroides humana. Sin embargo, no se ha demostrado de forma convincente una conexión entre la infección por *Y. entero-colitica* y el subsiguiente desarrollo de tiroiditis autoinmunitaria.

Manifestaciones

Yersinia enterocolitica

Las manifestaciones clínicas más importantes de la infección por *Y. enterocolitica* son enteritis, enterocolitis, adenitis mesentérica e ileítis terminal. Otras manifestaciones menos frecuentes son la faringitis exudativa, la septicemia, las infecciones focales metastásicas, la poliartritis reactiva y el eritema nudoso. Cuando se combinan los grupos de edad, la presentación más frecuente de la infección por *Y. enterocolitica* es la diarrea aguda por enteritis o enterocolitis. Se producen febrícula y espasmos abdominales en la mayor parte de los casos, náusea y vómito en 15 a 40%, hematoquezia hasta en 30%, y un exantema cutáneo maculopapuloso generalizado en algunos casos. La diarrea persiste un promedio de dos semanas (intervalo, un día a muchos meses), período durante el cual la frecuencia de las deposiciones disminuye. En ciertos casos, la enteritis o la enterocolitis se complica con dolor abdominal intenso y fiebre alta. Algunas complicaciones poco frecuentes (aunque en ocasiones fatales) son inflamación difusa, ulceraciones, hemorragia y

necrosis del intestino delgado y el colon; perforación intestinal; peritonitis; colangitis ascendente; trombosis de las venas mesentéricas; diverticulitis; megacolon tóxico e invaginación ileocecal.

El síndrome de adenitis mesentérica e ileítis terminal sin diarrea se confunde fácilmente con apendicitis. Son frecuentes los signos de febrícula y dolor en el cuadrante inferior derecho, hipersensibilidad a la palpación, defensa e hipersensibilidad de rebote. Durante seis brotes de origen común identificados en Estados Unidos, 10% de 444 pacientes con infecciones por *Y. enterocolitica* sintomáticas no diagnosticadas se sometieron a laparotomía por sospecha de apendicitis; en algunos de estos casos las incisiones quirúrgicas se infectaron con *Y. enterocolitica*.

Son manifestaciones menos frecuentes pero potencialmente mortales de infección por *Y. enterocolitica*, particularmente en los adultos, la faringitis aguda y la faringoamigdalitis, con o sin adenitis cervical o enfermedad intestinal. La septicemia por *Y. enterocolitica* por lo general se presenta como una enfermedad grave con fiebre y leucocitosis, a menudo con dolor abdominal e ictericia, y sin signos locales de infección. La infección focal metastásica por *Y. enterocolitica* puede desarrollarse con o sin bacteriemia clínicamente evidente, y puede afectar a casi cualquier sistema del organismo. Algunos ejemplos son: formación de abscesos (p. ej., en hígado, bazo, riñón, pulmón, músculo estriado, ganglios linfáticos o tejido cutáneo), osteomielitis, meningitis, peritonitis, infección de las vías urinarias, neumonía, empiema, endocarditis, pericarditis, aneurisma micótico, artritis séptica, conjuntivitis supurativa, panoftalmitis, síndrome oculoglandular de Parinaud y pústulas o ampollas cutáneas.

En Escandinavia, la incidencia de artritis reactiva tras infección por *Y. enterocolitica* en el adulto se estima en por lo menos 10%. Cerca de 80% de estos pacientes tienen síntomas previos, como fiebre, diarrea o dolor abdominal. Por lo general estos síntomas preceden a la artritis en una semana y tienen una duración corta. Las articulaciones afectadas con mayor frecuencia son las rodillas y los tobillos, pero pueden afectarse otras articulaciones. Es frecuente la afección secuencial y asimétrica de múltiples articulaciones (dos a ocho) en un período de algunos días a dos semanas, después del cual no se afecta ninguna otra articulación. La artritis monoarticular es menos común. En dos tercios de los casos la artritis aguda remite de forma espontánea en uno a tres meses. En una minoría de casos se documenta enfermedad articular crónica. Algunos pacientes HLA-B27-positivos con artritis inducida por *Y. enterocolitica* padecen más tarde espondilitis anquilosante, pero la explicación más admisible de este fenómeno se refiere a que el HLA-B27 es un factor de riesgo principal de estas enfermedades. Cerca de 10% de los casos de artritis inducida por *Yersinia* conllevan miocarditis leve, de curación espontánea, que puede aparecer de forma independiente. Las manifestaciones características son soplos cardíacos y anomalías electrocardiográficas transitorias, como prolongación del intervalo PR y cambios inespecíficos en el segmento ST y en la onda T. El síndrome de carditis y artritis inducida por *Yersinia* puede confundirse con fiebre reumática aguda. En Escandinavia, se produce eritema nudoso en 15 a 20% de los pacientes con yersiniosis, por lo general entre algunos días y tres semanas después de la aparición de la enfermedad intestinal. Las lesiones por lo general se localizan en las extremidades inferiores y se

resuelven en un mes. Algunas secuelas no supurativas de la infección por *Y. enterocolitica* comunicadas con menor frecuencia son uveítis reactiva, iritis, conjuntivitis, uretritis y glomerulonefritis. La tríada completa del síndrome de Reiter (artritis, conjuntivitis y uretritis) se observa en 5 a 10% de los pacientes con artritis inducida por *Yersinia*.

Yersinia pseudotuberculosis

La presentación clínica más frecuente de la infección por *Y. pseudotuberculosis* es fiebre y dolor abdominal causados por adenitis mesentérica; la enfermedad diarreica es menos frecuente que en la infección por *Y. enterocolitica*. Las manifestaciones generales, como septicemia, infecciones focales, artritis reactiva y eritema nudoso, suelen ser similares a las vinculadas a la infección por *Y. enterocolitica*. Ade-más, *Y. pseudotuberculosis* se ha aunado a un síndrome escarlatiniforme, nefritis intersticial aguda y síndrome hemolítico-urémico.

Datos de laboratorio y diagnóstico

En la mayoría de los pacientes con yersiniosis los resultados de las pruebas sistemáticas de laboratorio son inespecíficos. Los recuentos leucocitarios suelen resultar normales o estar ligeramente altos, a menudo con una leve desviación a la izquierda. Los métodos microbiológicos convencionales son suficientes para aislar *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* en lugares por lo demás estériles, como sangre, LCR, tejido ganglionar y líquido peritoneal, así como en abscesos. El aislamiento de estos microorganismos en las heces se ve dificultado por su lento crecimiento y por la sobreproliferación de microflora fecal normal en los medios de cultivo utilizados de manera sistemática para la selección de bacterias entéricas. El rendimiento en las heces y otras muestras claramente contaminadas puede aumentar con el uso de agar-cefsulodina-irgasan-novobiocina (CIN) selectivo de *Yersinia* y mediante enriquecimiento en frío. Debido a que los procedimientos bacteriológicos diseñados para aislar yersinias en las heces no se consideran rentables, muchos laboratorios los realizan sólo por petición especial.

Los resultados de las pruebas serológicas pueden utilizarse para apoyar un diagnóstico de yersiniosis. Con frecuencia se emplean pruebas de aglutinación o ELISA; también se ha utilizado la inmunotransferencia. La existencia de múltiples serotipos determina que las pruebas serológicas sistemáticas sean complicadas; por ello, estas pruebas por lo general sólo se realizan en laboratorios de investigación o en grandes laboratorios comerciales. Dado que se trata de pruebas experimentales que no están normalizadas ni bien validadas, y puesto que algunas cepas de *Yersinia* reaccionan de forma cruzada con otras bacterias (p. ej., *Brucella, Salmonella* y *Vibrio*) y con el suero de algunos pacientes con tiroiditis, los resultados deben interpretarse con precaución. En casos característicos no complicados de yersiniosis, los títulos de aglutininas comienzan a elevarse en las primeras semanas de la enfermedad, y alcanzan un máximo en la segunda semana, para luego descender gradualmente hasta recuperar los valores normales, a los tres a seis meses, aunque en algunos casos los anticuerpos aglutinantes siguen siendo detectables durante varios años. Debido a que a menudo la muestra inicial de suero se recoge una semana o más tras la

aparición de la enfermedad, cuando los títulos de aglutininas ya están elevados, suele ser imposible documentar una elevación de cuatro veces o mayor en el título entre muestras emparejadas (aunque puede encontrarse una disminución de cuatro veces o mayor en el título). Las pruebas basadas en técnicas inmunohistológicas y la reacción en cadena de polimerasa realizadas para detectar, respectivamente, antígenos y DNA de *Yersinia* en muestras clíni-cas se encuentran en proceso de experimentación.

En pacientes con artritis reactiva inducida por *Yersinia,* el líquido sinovial es estéril y el recuento leucocitario varía desde unos cientos a 60 000/μl, con predominio de PMN. La tasa de eritrosedimentación suele ser superior a 100 mm/h. El factor reumatoide y los anticuerpos antinucleares suelen estar ausentes. El diagnóstico de artritis reactiva inducida por *Yersinia* o de otras secuelas inflamatorias no supurativas puede ser difícil, en particular cuando las infecciones desencadenantes son asintomáticas o clínicamente leves, o en los casos en los que se producen varias semanas antes de que se intente establecer el diagnóstico. Debe intentarse el aislamiento de una cepa patógena de *Yersinia* en heces, ya que en estos casos es la prueba diagnóstica más específica. Dado que en este contexto clínico el cultivo tiene una sensibilidad limitada para establecer el diagnóstico, por lo general se requieren un alto índice de sospecha y resultados positivos en las pruebas serológicas para *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis.*

Tratamiento

No se ha determinado la eficacia de los antimicrobianos en el tratamiento de la enteritis, la enterocolitis, la adenitis mesentérica o la ileítis terminal por *Yersinia.* Estas enfermedades suelen resolverse espontáneamente, y su tratamiento es sintomático y de sostén. En los casos no complicados, la diarrea debe tratarse con reposición de líquidos y electrólitos, y la vía de administración dependerá de la gravedad clínica. Es recomendable tomar precauciones entéricas en los pacientes hospitalizados con diarrea por *Yersinia.* En general, el tratamiento antimicrobiano debe reservarse para los pacientes con septicemia, infección focal metastásica o inmunodepresión y enterocolitis. Todavía no se han realizado comparaciones clínicas controladas de antimicrobianos en el tratamiento de casos graves de yersiniosis. En estos casos, la elección del fármaco debe basarse en última instancia en la respuesta clínica y en los patrones de sensibilidad bacteriana. Las cepas clínicas *in vitro* de *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* suelen ser sensibles a los aminoglucósidos, las cefalosporinas de tercera generación, el cloranfenicol, las quinolonas, las tetraciclinas y el trimetoprim-sulfametoxazol. En animales de laboratorio infectados por yersinias enteropatógenas, las fluoroquinolonas han ejercido los efectos bactericidas más potentes *in vivo;* la experiencia clínica en el ser humano con estos fármacos frente a estos patógenos es promisoria pero limitada. Debido a que producen betalactamasas, las cepas suelen ser resistentes a la penicilina, la ampicilina, la carbenicilina y las cefalosporinas de primera generación, así como a la mayoría de las de segunda generación. No se han establecido la posología y la duración óptimas del tratamiento. En la actualidad, la mortalidad por septicemia debida a *Y. enterocolitica* se sitúa alrededor de 10% a pesar del tratamiento. Las infecciones extraintestinales focales pueden requerir por lo menos tres semanas de tratamiento. No se ha establecido un papel característico para los

antimicrobianos en el tratamiento de las manifestaciones inflamatorias no supurativas de la yersiniosis. Los pacientes con artritis reactiva pueden beneficiarse del tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, inyecciones intraarticulares de esteroides y fisioterapia.

Prevención y control

Nunca estará de más insistir en la importancia de la aplicación de prácticas seguras de manipulación y preparación de alimentos en la prevención de la yersiniosis. Esta precaución está particularmente justificada en el caso de los productos del cerdo y otros animales. Debe evitarse el consumo de carnes crudas o mal cocidas, ante todo de cerdo. Aumentar los esfuerzos de prevención de la diseminación de patógenos entéricos en los entornos familiar, del cuidado de animales de compañía, de los ambulatorios y de los hospitales, así como de la industria alimentaria, probablemente reduciría la incidencia de yersiniosis. Las normas actuales de la Food and Drug Administration de Estados Unidos requieren la inspección visual de las unidades de concentrados de eritrocitos antes de su transfusión, debiéndose desechar las unidades en las que se sospeche contaminación bacteriana por el oscurecimiento del material (que refleja una menor saturación de oxígeno y hemólisis). Dado que el riesgo es mínimo, aún no se aplican de manera generalizada medidas más específicas para reducir aún más la probabilidad de transfusión de hemoderivados contaminados con *Y. enterocolitica* (p. ej., limitar el período durante el cual pueden conservarse los eritrocitos antes de su transfusión).

En muchas jurisdicciones no hay obligación de notificar la yersiniosis sistemáticamente a las autoridades de salud pública. Sin embargo, el clínico que sospeche un brote con un origen común (porque haya corroborado la presencia de un grupo de casos familiares) u otra amenaza para la salud pública (porque en fecha reciente haya detectado bacteriemia por *Y. enterocolitica* en un donante de sangre) debe consultar a la brevedad a las autoridades de salud pública locales.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Abdel-Haq NM et al: *Yersinia enterocolitica* infection in children. Pediatr Infect Dis J 19:954, 2000 [PMID: 11055595]

Ackers ML et al: An outbreak of *Yersinia enterocolitica* O:8 infections associated with pasteurized milk. J Infect Dis 181:1834, 2000 [PMID: 10823796]

Adamkiewicz TV et al: Infection due to *Yersinia enterocolitica* in a series of patients with beta-thalassemia: Incidence and predisposing factors. Clin Infect Dis 27:1362, 1998 [PMID: 9868642]

Bottone EJ: *Yersinia enterocolitica*: Overview and epidemiologic correlates. Microbes Infect 1:323, 1999 [PMID: 10602666]

Carniel E: Evolution of pathogenic *Yersinia*, some lights in the dark. Adv Exp Med Biol 529:34, 2003

Centers for Disease Control and Prevention: *Yersinia enterocolitica* gastroenteritis among infants exposed to chitterlings—Chicago, Illinois, 2002. MMWR 52:956, 2003

Centers for Disease Control and Prevention: Fatal human plague—Arizona and Colorado, 1996. MMWR 46:617, 1997

Centers for Disease Control and Prevention: Imported plague—New York City, 2002. MMWR 52:725, 2003

Centers for Disease Control and Prevention: Plague, CDC web site, available at: *http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/plague/*

Centers for Disease Control and Prevention: Red blood cell transfusions contaminated with *Yersinia enterocolitica*—United States, 1991–1996, and initiation of a national study to detect bacteria-associated transfusion reactions. MMWR 46:553, 1997

Chanteau S et al: Development and testing of a rapid diagnostic test for bubonic and pneumonic plague. Lancet 361:211, 2003 [PMID: 12547544]

Cornelis GR et al: The virulence plasmid of *Yersinia*, an antihost genome. Microbiol Mol Biol Rev 62:1315, 1998 [PMID: 9841674]

Cornelis GR: *Yersinia* type III secretion: Send in the effectors. J Cell Biol 158:401, 2002 [PMID: 12163464]

Dennis DT: Plague as an emerging disease, in *Emerging Infections 2*, WM Scheld et al (eds). Washington, DC, ASM Press, 1998, pp 169–183

Galimand M et al: Multidrug resistance in *Yersinia pestis* mediated by a transferable plasmid. N Engl J Med 337:677, 1997 [PMID: 9278464]

Gaston JS et al: Clinical and experimental evidence for persistent *Yersinia* infection in reactive arthritis. Arthritis Rheum 42:2239, 1999 [PMID: 10524699]

Hannu T et al: Reactive arthritis after an outbreak of *Yersinia pseudotuberculosis* serotype 0:3 infection. Ann Rheum Dis 62:866, 2003 [PMID: 12922960]

Hinnebusch JB: Bubonic plague: A molecular genetic case history of the emergence of an infectious disease. J Mol Med 75:645, 1997 [PMID: 9351703]

Infectious Diseases Society of America: Plague, bioterrorism information and resources web site, available at: *http://www.cidrap.umn.edu/idsa/bt/plague/biofacts/plaguefactsheet.html*

Inglesby TV et al: Plague as a biological weapon: Medical and public health management. JAMA 283:2281, 2000 [PMID: 10807389]

Koornhof HJ et al: Yersiniosis II: The pathogenesis of *Yersinia* infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 18:87, 1999 [PMID: 10219574]

Loftus CG et al: Clinical features of patients with novel *Yersinia* species. Dig Dis Sci 47:2805, 2002 [PMID: 12498305]

Press N et al: Clinical and microbiological follow-up of an outbreak of *Yersinia pseudotuberculosis* serotype Ib. Scand J Infect Dis 33:523, 2001 [PMID: 11515763]

Ratsitorahina M et al: Epidemiological and diagnostic aspects of the outbreak of pneumonic plague in Madagascar. Lancet 355:111, 2000 [PMID: 10675169]

Smego RA et al: Yersiniosis I: Microbiological and clinicoepidemiological aspects of plague and non-plague *Yersinia* infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 18:1, 1999 [PMID: 10192708]

Stolk-Engelaar VM, Hoogkamp-Korstanje JA: Clinical presentation and diagnosis of gastrointestinal infections by *Yersinia enterocolitica* in 261 Dutch patients. Scand J Infect Dis 28:571, 1996 [PMID: 9060059]

Stolk-Engelaar VM et al: In-vitro antimicrobial susceptibility of *Yersinia enterocolitica* isolates from stools of patients in the Netherlands from 1982–1991. J Antimicrob Chemother 36:839, 1995 [PMID: 8626266]

Titball RW, Williamson ED: Second and third generation plague vaccines. Adv Exp Med Biol 529:397, 2003 [PMID: 12756798]

Yli-Kerttula T et al: Ten-year follow up study of patients from a *Yersinia pseudotuberculosis* III outbreak. Clin Exp Rheumatol 13:333, 1995 [PMID: 7554560]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Infecciones por *Bartonella,* incluida la linforreticulosis benigna: introducción

Las especies de *Bartonella*, entre las que se encuentran *B. bacilliformis, B. henselae* y *B. quintana*, están formadas por diminutos bacilos gramnegativos capaces de adherirse e invadir las células de los mamíferos, como las células endoteliales o los eritrocitos. Clasificadas anteriormente como una especie de *Rochalimaea* en el grupo de las rickettsias, las especies de *Bartonella* se han separado en la actualidad del orden Rickettsiales debido a que no son parásitos intracelulares obligados. Estos microorganismos producen una amplia variedad de enfermedades clínicas, entre las que se encuentran la fiebre de las trincheras (fiebre quintana), la linforreticulosis beninga o enfermedad por arañazo de gato (*cat-scrath disease*, CSD), la angiomatosis bacilar, ciertas endocarditis, la fiebre de Oroya y la verruga peruana. Las manifestaciones clínicas de las bartonelosis son variables y dependen del estado inmunitario del hospedador. En el cuadro 144-1 se resumen las características principales de las infecciones mayores por *Bartonella*.

Cuadro 144-1. Infecciones por Bartonella: síndromes clínicos, factores de riesgo y tratamientos

Especie de Bartonella	Síndrome clínico	Factores de riesgo	Tratamiento[a]
Bartonella henselae	Linforreticulocitosis benigna	Arañazo o mordedura de gato	Azitromicina durante cinco días (500 mg el día 1, 250 mg los días 2-5) o un lapso variable a base de rifampicina (300 mg al día o dos veces al día); doxiciclina (100 mg/día) o ciprofloxacina (500 mg/día)
	Angiomatosis o peliosis bacilar	Arañazo o mordedura de gato	Eritromicina (500 mg qid) o doxiciclina (100 mg/día) durante 3-6 semanas

	Endocarditis	Exposición a gatos	Si en los cultivos se identifica *Bartonella* o el paciente es seropositivo se administrarán: azitromicina (250 mg/día) o doxiciclina (100 mg/día) durante cuatro a seis meses (a veces se necesita intervención quirúrgica)
			Si se sospecha la presencia de *Bartonella* pero no se confirma: se trata la endocarditis con negatividad de cultivos, con ceftriaxona (2 g/día IV) y además gentamicina, durante 6-8 semanas[b]
Bartonella quintana	Fiebre quintana	Indigentes; alcohólicos; piojos corporales	Doxiciclina (100 mg bid) o azitromicina (500 mg/día) durante cuatro a seis semanas
	Angiomatosis bacilar	Indigentes ± piojos corporales; infección por VIH	Igual que en la angiomatosis bacilar por *B. henselae*
	Endocarditis	Igual que en las otras infecciones por *B. quintana*	Igual que en la endocarditis causada por *B. henselae*
Bartonella bacilliformis	Fiebre de Oroya	Falta de inmunidad, picadura de simúlidos	Cloranfenicol durante 10 días (en América del Sur); ampicilina (1 g cada 6 h IV o PO) o cefalexina (500 mg qid PO) durante 10-14 días
	Verruga peruana	Exposición previa a *B. bacilliformis*	Rifampicina (300 mg bid) o ciprofloxacina (500 mg/día) durante 7-10 días

Abreviaturas: PO, por vía oral; IV, por vía intravenosa; bid, dos veces al día; tid, tres veces al día; qid, cuatro veces al día; h, hora.

[a] La administración de azitromicina en la linforreticulosis benigna se basa en resultados de estudios en seres humanos; las demas recomendaciones se basan en informes con series de casos.

[b] Si en el cultivo se confirma que la infección se debe a *Bartonella* se puede interrumpir el uso de ceftriaxona y emprender por un período extenso la administración de azitromicina o doxiciclina.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Fiebre de Oroya y verruga peruana

Definición y etiología

La fiebre de Oroya y la verruga peruana son enfermedades producidas por *B. bacilliformis.* La primera se caracteriza por fiebre, anemia intensa y, salvo que se administre tratamiento antibiótico, gran mortalidad. Durante la fase de convalecencia de la fiebre de Oroya pueden aparecer las lesiones llamadas verrugas peruanas, que también pueden desarrollarse como parte de la infección crónica por este microorganismo. En 1885, Daniel Carrión, un estudiante de medicina peruano, se autoinoculó sangre de un paciente con verruga peruana y más tarde murió por fiebre de Oroya, lo que demuestra que ambas enfermedades son causadas por el mismo agente.

Epidemiología

La infección por *B. bacilliformis* se produce tras la picadura del díptero *Phlebotomus*, que actúa como vector; este insecto se encuentra en los valles fluviales de los Andes a altitudes comprendidas entre 600 y 2 500 m. La fiebre de Oroya se desarrolla en personas no inmunizadas y que no residen en las regiones endémicas, mientras que la verruga peruana afecta a personas que aparentemente han tenido una exposición previa, incluidas las que han padecido una fiebre de Oroya reciente. No existen casos descritos en Estados Unidos.

Anatomía patológica

Durante la infección inicial del hospedador no inmunizado, las células de *B. bacilliformis* se adhieren a los eritrocitos y producen indentaciones en la membrana celular; más tarde, la bacteria penetra en los eritrocitos y produce una deformación persistente de su citoesqueleto. Los eritrocitos parasitados terminan siendo fagocitados y destruidos. Aunque la esperanza de vida de los eritrocitos infectados sufre una notable reducción, no es posible atribuir la totalidad de las alteraciones a la fragilidad mecánica inducida por la interiorización de la bacteria. La disminución de la eritropoyesis en la médula ósea también contribuye a la anemia.

Manifestaciones clínicas

En la fiebre de Oroya los síntomas pueden aparecer de manera gradual o súbita, tras un período de incubación cercano a tres semanas. La presentación subaguda puede consistir en febrícula, malestar general, cefalalgias y anorexia. La enfermedad de aparición súbita comienza con fiebre alta, escalofríos, diaforesis, cefalalgias y alteraciones del estado mental. A estas manifestaciones les

sigue el desarrollo repentino de una anemia profunda, debida a una notable disminución del número de eritrocitos y vinculada a cambios macrocíticos, poiquilocitosis, cuerpos de Howell-Jolly, eritrocitos nucleados y células mieloides inmaduras. Por lo común se produce una desviación a la izquierda de la fórmula leucocitaria, aunque el recuento total puede resultar normal. El recuento de eritrocitos desciende a niveles extraordinariamente bajos. En las extensiones de sangre periférica teñidas con eosina-tiazina pueden observarse múltiples microorganismos adheridos a la mayor parte de los eritrocitos.

Durante la fase aguda, el dolor muscular y articular y las cefalalgias suelen ser intensos y pueden encontrarse alteraciones del sistema nervioso central como insomnio, *delirium* y disminución del nivel de conciencia; también puede aparecer púrpura trombocitopénica. Si el paciente sobrevive, seguirá una fase de convalecencia caracterizada por la desaparición súbita de las bacterias en las extensiones de sangre, descenso de la temperatura y aumento del recuento eritrocitario. Aunque una parte importante de la mortalidad de la fiebre de Oroya se debe a la anemia intensa y a la toxicidad, las infecciones bacterianas secundarias (entre ellas la salmonelosis y otras infecciones intestinales, el paludismo y la tuberculosis) suelen ser un factor importante que contribuye a dicha mortalidad.

Después de la convalecencia de la fiebre aguda de Oroya surgen a veces neoformaciones nodulares en la dermis, denominadas *verrugas* o *verruga peruana*. Se trata de lesiones cutáneas rojas o moradas, que pueden ser pequeñas y sésiles o grandes, pediculadas y nodulares. Muestran un gran parecido con las lesiones de la angiomatosis bacilar y con las del sarcoma de Kaposi.

Diagnóstico

Durante la infección aguda, las bacterias procedentes de la sangre pueden cultivarse en agar al que se añade sangre de conejo, incubado a 28°C. El signo característico de la verruga peruana es la neoformación de vasos sanguíneos (angiogénesis) en los lugares de replicación bacteriana.

Tratamiento

La fiebre de Oroya mejora con diversos antimicrobianos como cloranfenicol, tetraciclinas, penicilina y estreptomicina. En América del Sur se utiliza con mayor frecuencia el cloranfenicol porque tiene eficacia simultáneamente contra casi todas las infecciones por *Salmonella* (que pueden ser cuadros intercurrentes). También se ha utilizado ampicilina a razón de 1 g cada 6 h y cefalexina, en dosis de 500 mg cada 6 h. La verruga peruana puede mejorar en forma similar; se han utilizado también rifampicina, a razón de 300 mg dos veces al día y ciprofloxacina, 500 mg/ día. Es frecuente que el tratamiento sea ineficaz y surjan recidivas, lo que obliga a reanudar el tratamiento y continuarlo por largo tiempo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Linforreticulosis benigna

Definición y etiología

La CSD típica se caracteriza por la aparición de adenopatías regionales dolorosas que persisten durante varias semanas o meses después de sufrir el arañazo de un gato. En ocasiones, la infección se extiende y produce adenopatías más generalizadas y manifestaciones generales que se confunden con las de un linfoma. El agente causal de la CSD es *B. henselae.* No hay pruebas de que otras especies de *Bartonella* originen la linforreticulosis benigna (enfermedad por arañazo de gato). No se ha definido la participación de *Afipia felis* (a la cual se atribuyó originalmente ser el agente de CSD), puesto que se aisló en sólo unos cuantos casos. Algunos estudios sugieren que *B. clarridgeiae* puede causar linfadenopatía en felinos.

Aspectos epidemiológicos

El contagio de *B. henselae* se ha vinculado en grado relevante con la exposición a gatos jóvenes infestados de pulgas *(Ctenocephalides felis)*. El dato de que una alta proporción de gatos con pulgas muestra bacteriemia persistente y asintomática por *B. henselae* sugiere que el gato doméstico constituye un animal que integra el reservorio del microorganismo. La pulga sirve como vector de transmisión de la infección entre los gatos, pero no se ha definido su participación en la infección de humanos. En las regiones de Estados Unidos en que las pulgas son endémicas, son mayores los índices de CSD. Cerca de 60% de los casos se observan en niños.

Aspectos microbiológicos

B. henselae puede identificarse por aislamiento en sangre y rara vez se detecta en ganglios linfáticos u otros tejidos. Para detectar su multiplicación se ha utilizado el cultivo conjunto con monocapas de células endoteliales. Las colonias se desarrollan después de incubación duradera (una a cuatro semanas) en una atmósfera de CO_2 a 5 y 10% a 37°C, en medios con sangre (se prefiere la de conejo); las colonias horadan el agar. Las bacterias son gramnegativas.

Manifestaciones clínicas

Entre tres y cinco días después de ser arañado por un gato, aparece una pápula circunscrita que evoluciona a pústula y que suele convertirse en costra. Una o dos semanas después de la inoculación, aparecen adenopatías regionales hipersensibles, en un momento en el que la pápula puede haber curado ya de manera espontánea. Los arañazos son más frecuentes en las manos o en

la cara, por lo que las adenopatías suelen ser epitrocleares, axilares, pectorales y cervicales. Los ganglios linfáticos afectados pueden supurar y a veces se añaden sobreinfecciones bacterianas por estafilococos u otros patógenos cutáneos. Aunque no suele haber fiebre, los síntomas generales son frecuentes y consisten en malestar general, anorexia y pérdida de peso. Sin tratamiento, las adenopatías persisten durante semanas, e incluso meses, y pueden confundirse con neoplasias linfáticas. Otras manifestaciones observadas en pacientes aparentemente inmunocompetentes son encefalitis, convulsiones y coma (ante todo en niños), meningitis, mielitis transversa, hepatitis granulomatosa y esplenitis, osteomielitis e infección diseminada. La inoculación conjuntival puede dar lugar a un síndrome oculoglandular de Parinaud, con conjuntivitis y adenopatías preauriculares. Se considera que *B. henselae* es la causa más frecuente de neurorretinitis aguda; este trastorno puede surgir originalmente como un cambio repentino en la visión, el cual conlleva una lesión estrellada en la mácula; pueden aparecer otros cambios patológicos de la retina.

Anatomía patológica

La clave histopatológica de la CSD es la inflamación granulomatosa con necrosis estrellada sin signos de angiogénesis. Por tanto, la infección por *B. henselae* puede producir dos reacciones anatomopatológicas completamente distintas, dependiendo del estado inmunitario del hospedador: inflamación granulomatosa o angiogénesis.

Diagnóstico

Debe sospecharse una CSD en pacientes con antecedentes de exposición a gatos que presentan adenopatías y una lesión cutánea. El diagnóstico se confirma mediante un estudio anatomopatológico de los ganglios afectados. En las muestras de biopsia teñidas con el método de plata de Warthin-Starry a veces se encuentran grupos de bacilos diminutos. La prueba cutánea de la CSD, en la que el material utilizado como antígeno procede de pacientes con la enfermedad, ha dejado de utilizarse. Se han desarrollado pruebas serológicas específicas que han dado resultados positivos en 70 a 90% de los pacientes con inmunidad intacta. Se encuentran disponibles en el comercio. La identificación de los genes del RNA ribosómico 16S de *B. henselae* con reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) y cebadores de oligonucleótidos específicos en el material de biopsia también puede resultar de utilidad diagnóstica; sin embargo, estos métodos no están aún comercializados. Los cultivos de ganglios linfáticos, líquido cefalorraquídeo u otros tejidos rara vez son positivos.

Tratamiento

Aunque en general la CSD suele resolverse espontáneamente, las adenopatías regionales hipersensibles y los síntomas generales pueden debilitar al paciente. Los casos de encefalitis o de otras manifestaciones graves deben ser tratados con antibióticos, aunque no se ha demostrado que este tratamiento sea eficaz. Un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo demostró un efecto clínico beneficioso relevante del tratamiento con azitromicina por vía oral durante cinco días en casos de CSD típica (pauta para adultos de más de 45 kg: dosis de 500 mg el primer día y

de 250 mg los días dos a cinco). Varios trabajos indican que el tratamiento con aminoglucósidos (p. ej., gentamicina intravenosa en las dosis habituales, calculadas para obtener niveles terapéuticos) resulta eficaz en los pacientes con encefalitis y otras infecciones sistémicas. A partir de los informes y series de casos, los agentes orales que parecen útiles coinciden con los que también son más eficaces para tratar la angiomatosis bacilar; el grupo incluye doxiciclina (100 mg/día), rifampicina (300 mg al día o dos veces al día) y azitromicina (250 mg/día). A diferencia de la angiomatosis bacilar, la CSD también puede ceder con la administración de 500 mg de ciprofloxacina al día. La duración necesaria del tratamiento es variable. Después de tratar la neurorretinitis con antibioticoterapia, se advierte resolución parcial o completa.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Fiebre quintana

Definición y aspectos etiológicos

Esta fiebre se describió originalmente como un trastorno febril debilitante que surgía junto con bacteriemia duradera por *B. quintana*, en soldados que lucharon en la Primera Guerra Mundial en Europa. Desde entonces se han detectado casos en todo el mundo. En años recientes esta fiebre reapareció en Estados Unidos y Francia en indigentes de zonas urbanas.

Aspectos epidemiológicos

Se pensó alguna vez que la fiebre quintana había desaparecido de Estados Unidos, pero en fecha reciente se han diagnosticado casos en indigentes alcohólicos. Algunas características epidemiológicas similares se han observado en Marsella, Francia. En Seattle, Washington, en 1993 hubo un brote de infección y más tarde se corroboraron unos cuantos casos. En la Primera Guerra Mundial, *B. quintana* era transmitida de una persona a otra por el piojo corporal del humano y algunos casos recientes en Seattle y Marsella se han vinculado con la picadura de dichos artrópodos.

Manifestaciones clínicas

La fiebre quintana se caracteriza por cefalalgia, meningitis aséptica, fiebre persistente o recidivante (que puede ser muy alta y suele ser paroxística), malestar general, pérdida de peso y otros síntomas inespecíficos, todos de comienzo repentino. En algunos pacientes se advierte una evolución indolente, con mínimas manifestaciones clínicas. El período de incubación va de tres a 38 días. El dolor musculoesquelético intenso es más frecuente en los pacientes inmunocompetentes que en los inmunodeprimidos. La bacteriemia puede persistir durante días o semanas y se han observado recidivas tras ciclos cortos de antibioticoterapia. Las alteraciones locales son poco frecuentes.

Diagnóstico

La fiebre quintana se diagnostica por el antecedente de bacteriemia sostenida. *B. quintana* crece lentamente. Las colonias se desarrollan en agar con sangre de conejo tras una a cuatro semanas de incubación en condiciones de gran concentración de CO_2. La infección también se puede detectar por métodos serológicos, aunque éstos no se han estandarizado.

Tratamiento

En ocasiones se necesita administrar antimicrobianos por largo tiempo (cuatro a seis semanas). Los agentes que cruzan la membrana celular de mamíferos son los más eficaces, e incluyen doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día), eritromicina (2 g/día) o azitromicina (500 mg/día). Los datos de la eficacia de estos agentes se han obtenido de un escaso número de informes de casos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Angiomatosis bacilar

Definición y etiología

La descripción inicial de la angiomatosis bacilar correspondía a un cuadro que afectaba principalmente a enfermos de SIDA y que se caracterizaba por lesiones vasculares cutáneas similares a las del sarcoma de Kaposi. El proceso puede diseminarse y afectar a la práctica totalidad de los órganos. Las personas inmunodeprimidas, ante todo las infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), presentan un riesgo especialmente alto de contraer la angiomatosis bacilar, aunque se conocen casos excepcionales de pacientes sin inmunodepresión evidente. Tanto *B. henselae* como *B. quintana* producen angiomatosis bacilar en los enfermos inmunodeprimidos.

Epidemiología

Un estudio de casos y testigos puso de manifiesto que *B. henselae* y *B. quintana* muestran una gran diferencia en cuanto a los factores de riesgo epidemiológico. Todos los casos de infección por *B. henselae* mostraron relación con la exposición a los gatos y sus pulgas, y se produjeron de manera esporádica, mientras que los casos de infección por *B. quintana* surgieron en grupos y se asociaron a un bajo nivel socioeconómico, personas sin hogar y exposición al piojo corporal. La transmisión directa de *B. henselae* desde los gatos a sus dueños, supuestamente mediante traumatismos cutáneos, fue respaldada por la concordancia de los patrones de DNA de aislados de las dos fuentes.

Patogenia y anatomía patológica

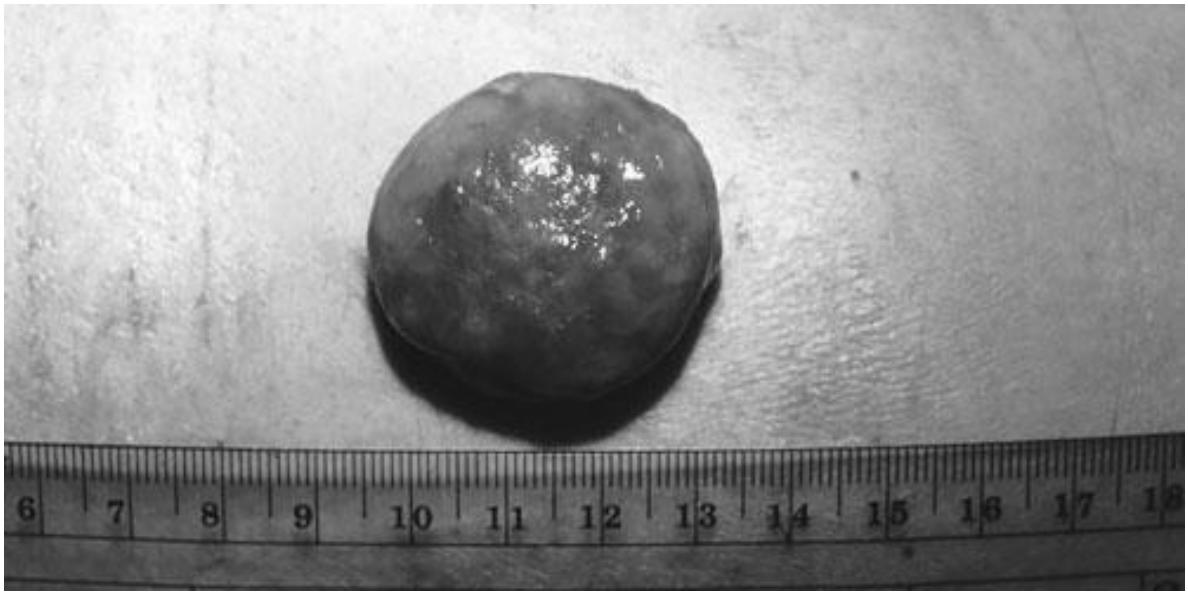
La angiomatosis bacilar se caracteriza por una proliferación lobulillar de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) y una reacción inflamatoria neutrofílica a la gran cantidad de bacilos existentes en el interior de los nódulos macro y microscópicos ricos en colágena. Los microorganismos pueden observarse con tinción de plata de Warthin-Starry. Las células endoteliales que revisten los espacios vascu-lares tienen un aspecto epitelioidal característico y pueden mostrar un aspecto histológico similar al del sarcoma de Kaposi, aunque no suelen encontrarse las características células fusiformes de esta última enfermedad. Se ignora cuáles son los factores bacterianos y del hospedador eucariota que desencadenan esta respuesta anatomopatológica.

Manifestaciones clínicas

Las lesiones cutáneas de la angiomatosis bacilar (llamada también *angiomatosis epitelioide*) son

nódulos, pápulas o tumores vasculares que oscilan entre lesiones diminutas, parecidas a angiomas capilares o a granulomas piógenos, y masas exofíticas, grandes y pediculadas (fig. 144-1). Es característico que adquieran un color rojo o violáceo similar al del sarcoma de Kaposi, rodeadas a veces de un collarete epitelial, y se localizan en cualquier lugar de la piel e incluso de las mucosas. La epidermis suprayacente puede ulcerarse y es posible que la afección alcance al hueso subyacente, con destrucción de éste.

FIGURA 144-1.



Lesión cutánea característica de la angiomatosis bacilar en una mujer joven positiva para el VIH. Este gran tumor pediculado muestra el típico aspecto angiomatoso. La paciente fue tratada con eritromicina por vía oral, con lo que se logró una resolución casi completa de la lesión; sin embargo, al interrumpir el tratamiento antibiótico tras un ciclo de cuatro semanas, el trastorno recidivó.

La infección diseminada por *B. henselae* afecta fundamentalmente a enfermos con defectos de la inmunidad celular. Las manifestaciones clínicas asociadas a la diseminación suelen ser inespecíficas y consisten en fiebre persistente, dolor abdominal, pérdida de peso y malestar general. Aunque los órganos afectados fundamentalmente son el hígado, el bazo, la médula ósea y los ganglios linfáticos, los enfermos con infección por el VIH pueden presentar también alteraciones del sistema nervioso central (como trastornos psiquiátricos y lesiones encefálicas), que responden al tratamiento antibiótico. En general, cuando la infección se disemina, las lesiones cutáneas no suelen apreciarse. La afección del hígado o el bazo puede producir una peliosis bacilar hepática que puede manifestarse con dolor bien delimitado a la palpación del abdomen. La tomografía computadorizada o la resonancia magnética, con o sin contraste, pueden demostrar lesiones nodulares de tamaño variable. Dado que estas lesiones conllevan neovascularización, la obtención de material de biopsia percutánea puede ocasionar hemorragia.

En un estudio de casos y testigos de angiomatosis bacilar (véase "Epidemiología" antes en este capítulo), únicamente *B. henselae* se asoció a enfermedad hepatoesplénica (púrpura hepática) y mostró una predilección por los ganglios linfáticos. En cambio, *B. quintana* se asoció a in-fección

ósea y subcutánea.

Diagnóstico

El diagnóstico de angiomatosis bacilar se basa fundamentalmente en los típicos datos anatomopatológicos de angiomas vinculados a grupos de bacilos diminutos puestos de manifiesto por la técnica de Warthin-Starry. La infección por *B. henselae* se confirma también por cultivo mediante el sistema de lisis-centrifugación o identificación de secuencias de DNA específicas. Los bacilos recogidos de las nuevas colonias pero no subcultivados pueden no teñirse, ni siquiera con naranja de acridina, aunque sí toman débilmente la safranina. La identificación de *B. henselae* y de *B. quintana* depende ante todo del análisis de ácidos grasos celulares y del estudio del polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La identificación definitiva de la especie de *Bartonella* depende del análisis de la secuencia del DNA de los genes que codifican el RNA ribosómico 16S. No se ha valorado la sensibilidad ni la especificidad de los métodos serológicos.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la angiomatosis bacilar cutánea comprende el sarcoma de Kaposi, los angiomas y los granulomas piógenos. La distinción entre estos cuadros depende del estudio histopatológico del material de biopsia. Los enfermos de SIDA pueden tener simultáneamente lesiones de sarcoma de Kaposi y angiomatosis bacilar; por tal razón resulta esencial la biopsia para diferenciar una entidad de la otra.

Tratamiento

Las lesiones cutáneas han sido tratadas con antimicrobianos muy diversos, como macrólidos, tetraciclinas y tuberculostáticos; *B. henselae* es sensible *in vitro* a la mayor parte de los antibióticos. La eritromicina, administrada por vía oral en dosis de 2 g/día durante tres semanas, suele ser eficaz, al igual que los macrólidos más recientes; sin embargo, la recidiva puede necesitar un tratamiento prolongado (de tres semanas a dos meses) con antibióticos que alcancen el compartimiento intracelular, como los macrólidos o la doxiciclina (100 mg/día). Los pacientes con púrpura hepática han de ser tratados por vía intravenosa, y los que sufren una enfermedad diseminada o una bacteriemia, mediante ciclos prolongados de antibióticos por vía general. En un estudio de casos y testigos de angiomatosis bacilar, el tratamiento con un ma-crólido obtuvo respuesta terapéutica y muestras de tejido estériles y puede tener efecto protector, mientras que el tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol, ciprofloxacina, penicilinas o cefalosporinas careció de efecto protector. Las lesiones cutáneas pueden desaparecer espontáneamente o no, lo que quizá dependa del estado inmunitario del hospedador. No se ha establecido la seguridad de la ciprofloxacina en las mujeres gestantes o lactantes. Tampoco se han hecho estudios prospectivos con antimicrobianos y la información sobre su eficacia procede sólo de algunos casos clínicos descritos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.









McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Otras infecciones por *Bartonella,* incluida la endocarditis con cultivo negativo

La aplicación de los métodos moleculares a la detección de microorganismos difíciles de cultivar en el laboratorio ha revelado la existencia de nuevas especies de *Bartonella* y ha establecido que algunas de ellas son la causa de endocarditis consideradas previamente idiopáticas. La especie aislada con mayor frecuencia es *B. quintana*. Otras dos especies nuevas, *B. elizabethae* y *B. clarridgeiae*, así como *B. henselae*, se han identificado como agentes causales de endocarditis subaguda y crónica.

El diagnóstico de endocarditis por *Bartonella* se confirma por cultivos de sangre. Es posible plantear un diagnóstico provisional con base en los antecedentes epidemiológicos y los datos serológicos. La infección puede estimular la aparición de anticuerpos que reaccionen con *Chlamydiapneumoniae,* y la infección por *Coxiella burnetii* (fiebre Q) hace que surjan anticuerpos que reaccionan con *B. quintana*.

En la endocarditis con positividad en el cultivo o seropositiva, se recomienda el tratamiento inicial a base de azitromicina (250 mg/día) o doxiciclina (100 mg/día) durante cuatro a seis meses. Cabe agregar, durante las primeras dos a tres semanas de terapéutica, una cefalosporina de tercera generación o un aminoglucósido. Si se sospecha (pero no se confirma aún) la infección por *Bartonella*, se recomienda tratar la endocarditis con negatividad en los cultivos, con ceftriaxona, 2 g/día por vía intravenosa, además de un aminoglucósido, durante seis a ocho semanas. Si los cultivos resultan positivos, cabe interrumpir la administración de ceftriaxona y emprender un régimen basado en un macrólido (azitromicina) o doxiciclina por un período extenso.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Bass JW et al: Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat-scratch disease. Pediatr Infect Dis J 17:447, 1998 [PMID: 9655532]

Brouqui P et al: Chronic *Bartonella quintana* bacteremia in homeless patients. N Engl J Med 340:184, 1999 [PMID: 9895398]

Carithers HA: Cat scratch disease: An overview based on a study of 1,200 patients. Am J Dis Child 139:1124, 1985 [PMID: 4061408]

Cockerell DJ, Leboit PE: Bacillary angiomatosis: A newly characterized, pseudoneoplastic, infectious, cutaneous vascular disorder. J Am Acad Dermatol 22:501, 1990 [PMID: 2179301]

Fournier P-E et al: Epidemiologic and clinical characteristics of *B. quintana* and *B. henselae* endocarditis. Medicine 80:245, 2001 [PMID: 11470985]

Koehler JE et al: Molecular epidemiology of *Bartonella* infections in patients with bacillary angiomatosis. N Engl J Med 337:1876, 1997 [PMID: 9407154]

Maguina C et al: Bartonellosis (Carrion's disease) in the modern era. Clin Infect Dis 33:772, 2001 [PMID: 11512081]

Ohl ME, Spach DH: *Bartonella quintana* and urban trench fever. Clin Infect Dis 31:131, 2000 [PMID: 10913410]

Spach DH et al: *Bartonella (Rochalimaea) quintana* bacteremia in inner-city patients with chronic alcoholism. N Engl J Med 332:425, 1995

Zangwill KM et al: Cat scratch disease in Connecticut: Epidemiology, risk factors, and evaluation of a new diagnostic test. N Engl J Med 329:8, 1993 [PMID: 8505963]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Introducción

La donovanosis es una infección bacteriana crónica y progresivamen-te destructiva que afecta a la región genital y suele considerarse una enfermedad de transmisión sexual. La enfermedad ha recibido otros nombres; los más frecuentes son granuloma inguinal y granuloma venéreo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Etiología

La donovanosis es causada por *Calymmatobacterium granulomatis*, una bacteria intracelular, gramnegativa, polimorfa, encapsulada (cuando es madura) que mide 1.5 por 0.7 μm. *C. granulomatis* comparte muchas características morfológicas y serológicas con especies de *Klebsiella* que son patógenas para el ser humano, y más de 99% de los nucleótidos de estos microorganismos son homólogos. La amplificación mediante la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) del gen *phoE* demuestra su estrecha relación con *Klebsiella pneumoniae, K. rhinoscleromatis* y *K. ozaenae*. Mediante microscopia electrónica se aprecia una forma de gramnegativo típico y una cápsula de gran tamaño, así como la ausencia de flagelos. En la pared celular corrugada existen protuberancias filiformes o vesiculares.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Epidemiología

La donovanosis es endémica en los aborígenes de Australia central, así como en Papua, Nueva Guinea, el sudeste de India, el sur de África, el Caribe y zonas adyacentes de Sudamérica. En la primera mitad del siglo XX la enfermedad era endémica en algunas zonas de Estados Unidos (5 000 a 10 000 casos estimados en 1947); aún se producen pequeñas epidemias en este país y en otros países desarrollados. La disminución que se observó en Estados Unidos a una cifra menor de 20 casos notificados cada año, en los últimos 10 años, quizá fue consecuencia de índices menores de transmisión, por una consulta más temprana con el médico y antibioticoterapia cada vez más eficaz. Más de 70% de los casos afectan a personas de 20 a 40 años de edad. La enfermedad se transmite principalmente por vía sexual, pero pueden producirse lesiones cutáneas en regiones extragenitales por la transmisión con los dedos o por otros contactos no sexuales a partir de lesiones genitales concurrentes, y la autoinoculación puede ocasionar lesiones nuevas por contacto con la piel adyacente (lesiones "por besos"). Los lactantes de madres infectadas presentan una infección adquirida al nacer.

La clasificación de la donovanosis dentro de las enfermedades de transmisión sexual (*sexually transmitted diseases*, STD) ha resultado controvertida debido a la existencia de casos en niños pequeños y, en ocasiones, en individuos que no mantienen relaciones sexuales, a la transmisión por contacto corporal directo y por intermediarios inanimados, y a la prevalencia baja y variable entre las parejas sexuales (0.4 a 52%). El predominio de la transmisión sexual de la enfermedad se fundamenta en que las lesiones afectan principalmente a los genitales, en la alta prevalencia entre personas que pertenecen a grupos de edad y socioeconómicos sobre los que las STD inciden con mayor frecuencia y en la aparición predecible de la enfermedad en visitantes a zonas endémicas tras haber mantenido contactos sexuales.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

El período de incubación suele ser de una a cuatro semanas, pero puede prolongarse hasta un año. Se han detectado lesiones cutáneas en lactantes entre seis semanas y seis meses después del nacimiento. La enfermedad comienza con uno o más nódulos subcutáneos que erosionan la piel para producir lesiones limpias, granulomatosas, bien definidas y por lo general indoloras (fig. 145-1). Estas lesiones, que sangran con facilidad al tocarlas, se agrandan lentamente. Los genitales se afectan en 90% de los casos, la región inguinal en 10% y la región anal en 5 a 10%. La hinchazón genital, ante todo de los labios de la vulva, es una característica frecuente y en ocasiones avanza a seudoelefantiasis. La fimosis y la parafimosis constituyen complicaciones locales habituales, y la erosión progresiva de los tejidos afectados puede destruir por completo el pene y otros órganos. Entre las variantes clínicas menos frecuentes se encuentran la forma hipertrófica (lesiones verrugosas o con forma de coliflor), la forma necrótica (lesiones destructivas con exudado maloliente, que a menudo recuerda a las amebiasis) y la forma esclerótica o cicatrizal, que presenta una base seca con tejido cicatrizal extenso.

FIGURA 145-1.



Lesiones granulomatosas múltiples en el pene de un paciente con donovanosis.

Las lesiones extragenitales se producen en por lo menos 6% de los casos. La donovanosis bucal, que es la manifestación extragenital más frecuente, se presenta al principio como dolor o hemorragia en la boca, lesiones en los labios o hinchazón extensa de las encías y el paladar. La donovanosis puede afectar a mayor parte de los huesos y, en ocasiones, incide en muchos huesos al mismo tiempo; la tibia se afecta en más de 50% de estos casos. Las lesiones óseas se vinculan con síntomas generales (pérdida de peso, fiebre, sudores nocturnos y malestar general) y suelen observarse en las mujeres. Más de 50% de las mujeres presenta lesiones primarias en el cuello uterino. Es probable que la realización sin demora de una exploración pélvica y un diagnóstico precoz reduzcan en grado considerable la morbilidad y la mortalidad (una consecuencia probable de las lesiones de columna diagnosticadas erróneamente) vinculadas a la donovanosis extragenital en mujeres.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

Diagnóstico de laboratorio

El método preferente supone la demostración de los típicos cuerpos de Donovan intracelulares en células mononucleares grandes observados en frotis preparados a partir de lesiones o muestras de biopsia. En las lesiones exuberantes típicas, se extrae una pequeña porción de tejido mediante fórceps y escalpelo y se realiza una impresión por aplastamiento de la superficie profunda de la muestra en un portaobjetos. El frotis se deja secar al aire, se fija con calor y se tiñe mediante tinción de Giemsa, Leishman o Wright. En las lesiones secas, planas o necróticas se debe obtener una muestra mediante biopsia en sacabocados de la periferia de una lesión. Esta muestra puede utilizarse para preparar un frotis o una inclusión para su examen histológico (con una tinción argéntica). El examen histológico muestra proliferación epitelial, que a menudo simula una neoplasia, con un importante infiltrado inflamatorio de células plasmáticas, algunos neutrófilos y pocos o ningún linfocito. Las células mononucleares grandes tienen un diámetro de 25 a 90 μm, con un núcleo vesicular o picnótico. Los cuerpos de Donovan polimorfos contienen hasta 20 vacuolas intracitoplásmicas, bien en formas jóvenes no capsuladas (que a menudo parecen imperdibles cerrados) o bien en formas capsuladas maduras. *C. granulomatis* nunca ha crecido en medios sólidos artificiales, pero se ha cultivado en el saco vitelino de embriones de pollo, en monocitos humanos y en células epiteliales humanas (HEp-2). Se ha elaborado un método de diagnóstico basado en la PCR y se incorporó en un sistema de detección colorimétrico para usarse en infecciones por *C. granulomatis*. El método serológico basado en inmunofluorescencia indirecta es de mayor utilidad para confirmar el diagnóstico en sujetos con lesiones antiguas, que en las fases tempranas de la enfermedad.

Diagnóstico diferencial

Las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial de la donovanosis se señalan en el cuadro 145-1. A menudo coexisten la sífilis y la donovanosis porque la primera suele tener alta prevalencia en zonas en que es endémica la donovanosis; los resultados positivos de estudios serológicos de sífilis no descartan el diagnóstico de donovanosis. Las úlceras en genitales constituyen un factor de riesgo de contagio con VIH en países en desarrollo y es importante buscar en todo sujeto con donovanosis la infección por virus de la inmunodeficiencia humana.

Cuadro 145-1. Entidades por incluir en el diagnóstico diferencial de donovanosis

Enfermedad (cap. del libro)	Signos definitorios
Sífilis secundaria; condilomas planos (153)	Placas húmedas pálidas o blancas en la región anogenital (a diferencia de las lesiones de color rojo vivo en la donovanosis); las lesiones ceden en un plazo de una semana de tratamiento consistente en 2.4 millones de unidades de penicilina benzatínica (en cambio, las lesiones en la donovanosis no se modifican)
Carcinomas escamosos (73)	Imagen histológica
Amebiasis del pene (194)	Identificación microscópica de *Entamoeba histolytica*
Chancroide: seudogranuloma inguinal (130)	Identificación de *Haemophilus ducreyi* en cultivo
Tuberculosis (150)	Signos histológicos de lesiones en huesos
Actinomicosis (147)	Identificación microscópica de gránulos de azufre
Rinoescleroma (134)	Signos histológicos
Leishmaniosis (196)	Signos histológicos
Histoplasmosis (183)	Signos histológicos

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

El cuadro 145-2 señala los regímenes más eficaces para combatir la donovanosis. La doxiciclina tiene la ventaja de su administración cómoda y se ha utilizado ampliamente en países en desarrollo, pero se ha usado con frecuencia creciente a la azitromicina como fármaco de primera línea. Se ha logrado la curación de lesiones extensas con azitromicina por vía oral en dosis de 500 mg/día, pero la dosis más cómoda de 1 g semanal también resulta eficaz. Aunque el cloranfenicol es el fármaco preferente en algunos países en vías de desarrollo, no es probable que resulte aceptable en los países desarrollados debido a sus efectos tóxicos sobre la médula ósea. La penicilina no resulta eficaz en el tratamiento de la donovanosis. Los pacientes deben ser explorados semanalmente, y el tratamiento se ha de mantener hasta que las lesiones hayan cicatrizado (tres a cinco semanas, excepto en los casos graves). Si se interrumpe el tratamiento antibiótico antes, las lesiones suelen cicatrizar, pero la tasa de recidivas es mayor. Cuando tras dos semanas de tratamiento las lesiones no muestran cambios debe emplearse una pauta antibiótica alternativa.

Cuadro 145-2. Regímenes de antibióticos más eficaces para tratar la donovanosis[a]

Antibiótico	Dosis oral
Azitromicina	1 g semanalmente o 500 mg/día
Eritromicina	500 mg qid
Tetraciclina	500 mg qid
Doxiciclina	100 mg bid
Trimetoprim-sulfametoxazol	1 comprimido de doble dosis[b] bid
Cloranfenicol	500 mg tid

Abreviaturas: qid, cuatro veces al día; bid, dos veces al día; tid, tres veces al día.

[a] Es importante explorar a los pacientes cada semana y continuar el tratamiento hasta que hayan curado las lesiones (tres a cinco semanas, excepto en casos graves).

[b] 160 mg/800 mg.

Las pautas terapéuticas descritas en el cuadro 145-2 suelen ser adecuadas para los pacientes infectados por el VIH no inmunodeprimidos, pero se ha observado una tasa de fracaso creciente en

los pacientes inmunodeprimidos, en los que se recomienda la administración diaria de azitromicina si no responden a otros tratamientos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

See http://www.stdservices.on.net/std/donovanosis/Default.htm for an illustrated lecture and a comprehensive bibliography on donovanosis.

Carter JS, Kemp DJ: A colorimetric detection system for Calymmatobacterium granulomatis. Sex Trans Infect 76:134, 2000 [PMID: 10858717]

Hart G: Donovanosis (granuloma inguinale), in *Atlas of Infectious Diseases*, vol V: *Sexually Transmitted Diseases*, MF Rein (ed). Philadelphia, Churchill Livingstone, 1996, pp 17.1–17.10

Hart G: Donovanosis. Clin Infect Dis 25:24, 1997 [PMID: 9243028]

O'Farrell N: Donovanosis: An update. Int J STD AIDS 12:423, 2001 [PMID: 11394976]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Nocardiosis: introducción

El nombre nocardiosis se aplica a una enfermedad invasora causada por diversas especies de *Nocardia*, un género que produce diferentes síndromes característicos, con mayor frecuencia neumonía y enfermedad diseminada. Otros síndromes de infección por *Nocardia* son la celulitis, el síndrome linfocutáneo, el actinomicetoma y la queratitis.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Microbiología

Las nocardias son actinomicetos aerobios saprofitos, habitantes habituales del suelo, donde contribuyen a la degradación de la materia orgánica. La taxonomía de *Nocardia* es compleja y no se ha definido por completo. La enfermedad humana se ha vinculado a siete especies de este microorganismo: *N. asteroides,N. brasiliensis*, *N. otitidis-caviarium* (anteriormente *N. caviae*), *N. farcinica*, *N. nova*, *N. transvalensis* y *N. pseudobrasiliensis*. Además, dos especies recién descritas se han vinculado con enfermedad en el ser humano: *N. abscessus*, obtenido de abscesos de partes blandas, y *N. africana*, de secreciones de vías respiratorias en enfermos de neumonía, en el Sudán.

Nocardia asteroides es la especie que con mayor frecuencia se relaciona con enfermedad invasora. La enfermedad por *N. farcinica* es menos frecuente, pero esta especie es más virulenta y se disemina más fácilmente. Con extrema frecuencia, *N. pseudobrasiliensis* conlleva enfermedad invasora y a menudo *N. brasiliensis* ocasiona enfermedad limitada a la piel. *N. transvalensis* suele vincularse con enfermedad pulmonar o sistémica en individuos inmunodeprimidos, o con la presencia de *actinomicetoma*, que es una enfermedad de evolución lenta e indolente de piel y tejidos subyacentes, caracterizada por prominencias nodulares y fístulas húmedas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aspectos epidemiológicos

Cada año se diagnostican en Estados Unidos unos 1 000 casos de infección por nocardias, de los cuales 85% afectan a los pulmones o todo el organismo (ataque sistémico). La enfermedad es más frecuente en adultos que en niños, y más frecuente en varones que en mujeres. Casi todos los casos son esporádicos, pero algunos brotes se han relacionado con contaminación del entorno hospitalario, de las soluciones o del equipo para inyectar fármacos. No se ha corroborado la propagación de una persona a otra y tampoco se ha dilucidado si el ataque sigue una pauta estacional.

El riesgo de enfermedad pulmonar o diseminada es mayor que lo normal en individuos con deficiencias en la inmunidad mediada por células, en particular en casos de linfoma, trasplante, corticoterapia o SIDA. En esta última enfermedad, la nocardiosis suele afectar a personas con menos de 250 linfocitos CD4+/μl. La nocardiosis también ha concurrido con trastornos como proteinosis de los alveolos pulmonares, tuberculosis y otras enfermedades por micobacterias, enfermedad granulomatosa crónica y deficiencia de interleucina 12.

Nocardia brasiliensis, *N. asteroides*, *N. otitidis-caviarum* y *N. transvalensis* se relacionan con el desarrollo del denominado actinomicetoma, lesión que se encuentra en regiones tropicales y subtropicales, ante todo en México, América Central y del Sur, África y la India. El factor de riesgo más importante del actinomicetoma es el contacto frecuente con material vegetal o del suelo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Anatomía patológica y patogenia

Se piensa que la neumonía y la enfermedad diseminada siguen a la inhalación de micelios bacterianos fragmentados. La característica histológica típica de la nocardiosis es un absceso intensamente infiltrado con neutrófilos y necrosis llamativa. Suele haber un tejido de granulación que rodea la lesión y es raro encontrar fibrosis o encapsulación importantes. El actinomicetoma se caracteriza por una inflamación supurativa con formación de trayectos fistulosos. En las preparaciones histológicas en ocasiones se observan gránulos (microcolonias compuestas de densas masas de filamentos bacterianos que se extienden radialmente desde un núcleo central). A menudo se encuentran en las secreciones liberadas de las lesiones de actinomicetoma, pero prácticamente nunca en las de las lesiones de otras formas de nocardiosis. En contadas ocasiones se han aislado en el mismo enfermo, nocardias y otros agentes patógenos de evolución indolente, entre ellos hongos o micobacterias.

Las nocardias han desarrollado diversas propiedades que les permiten sobrevivir en el interior de los fagocitos: neutralizan los oxidantes, impiden la fusión de lisosomas y fagosomas, y evitan la acidificación de estos últimos. Los neutrófilos fagocitan a los microorganismos y limitan su crecimiento, pero no pueden eliminarlos eficazmente. La inmunidad celular es muy importante para el control definitivo y la erradicación de estos microorganismos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

Enfermedad de las vías respiratorias

La neumonía por nocardias es la enfermedad por *Nocardia* más frecuente de las vías respiratorias. Suele ser subaguda, y los pacientes suelen acudir al médico varios días o semanas después de la aparición de los síntomas. En los pacientes inmunodeprimidos, el comienzo puede ser más agudo. La tos es importante y produce pequeñas cantidades de esputo denso y purulento, pero no maloliente. Son frecuentes la fiebre, la anorexia, la pérdida de peso y el malestar general, en tanto que la disnea, el dolor pleural y la hemoptisis son más raros. También son poco frecuentes la traqueítis y la bronquitis. Suelen producirse remisiones y exacerbaciones a lo largo de varias semanas.

Los patrones radiológicos son variables, pero ciertos datos son muy característicos de la neumonía por nocardia. Los infiltrados muestran tamaños distintos y su densidad suele ser por lo menos moderada. Son frecuentes los nódulos solitarios o múltiples, que en ocasiones sugieren la existencia de tumores metastásicos (fig. 146-1). Los infiltrados y los nódulos tienden a cavitarse. En la tercera parte de los casos existe un empiema evidente.

FIGURA 146-1.




Dec 22 2001
512
FLT:lu
L
1
3
6
140
250
mm/15.00 HQ
: 0.0
/HE 11:24:47 AM/04.00
00 L:-600
P 161

Neumonía por *Nocardia. Arriba:* En la radiografía anteroposterior de tórax se identifican tres grandes nódulos con cavidades manifiestas. *Abajo:* Tomografía computadorizada del mismo paciente, que confirma la presencia de nódulos en ambos lados y cavitación del nódulo en el campo mesopulmonar izquierdo.

La nocardiosis puede propagarse directamente desde los pulmones hasta los tejidos adyacentes, habiéndose descrito casos de pericarditis, mediastinitis y síndrome de la vena cava superior. La laringitis, la traqueítis y la bronquitis por *Nocardia* son mucho menos frecuentes que la neumonía por *Nocardia*. En las vías respiratorias principales, la enfermedad a menudo se presenta como una tumoración nodular o granulomatosa. Se han descrito algunos casos de sinusitis.

En ocasiones se han aislado nocardias de secreciones de vías respiratorias de sujetos sin nocardiosis manifiesta. Muchos de los pacientes en cuestión tienen alguna neumopatía crónica, anormalidades de las vías respiratorias o del parénquima pulmonar y no forzosamente requieren tratamiento contra la nocardiosis (consúltese "Diagnóstico" más adelante en el presente capítulo).

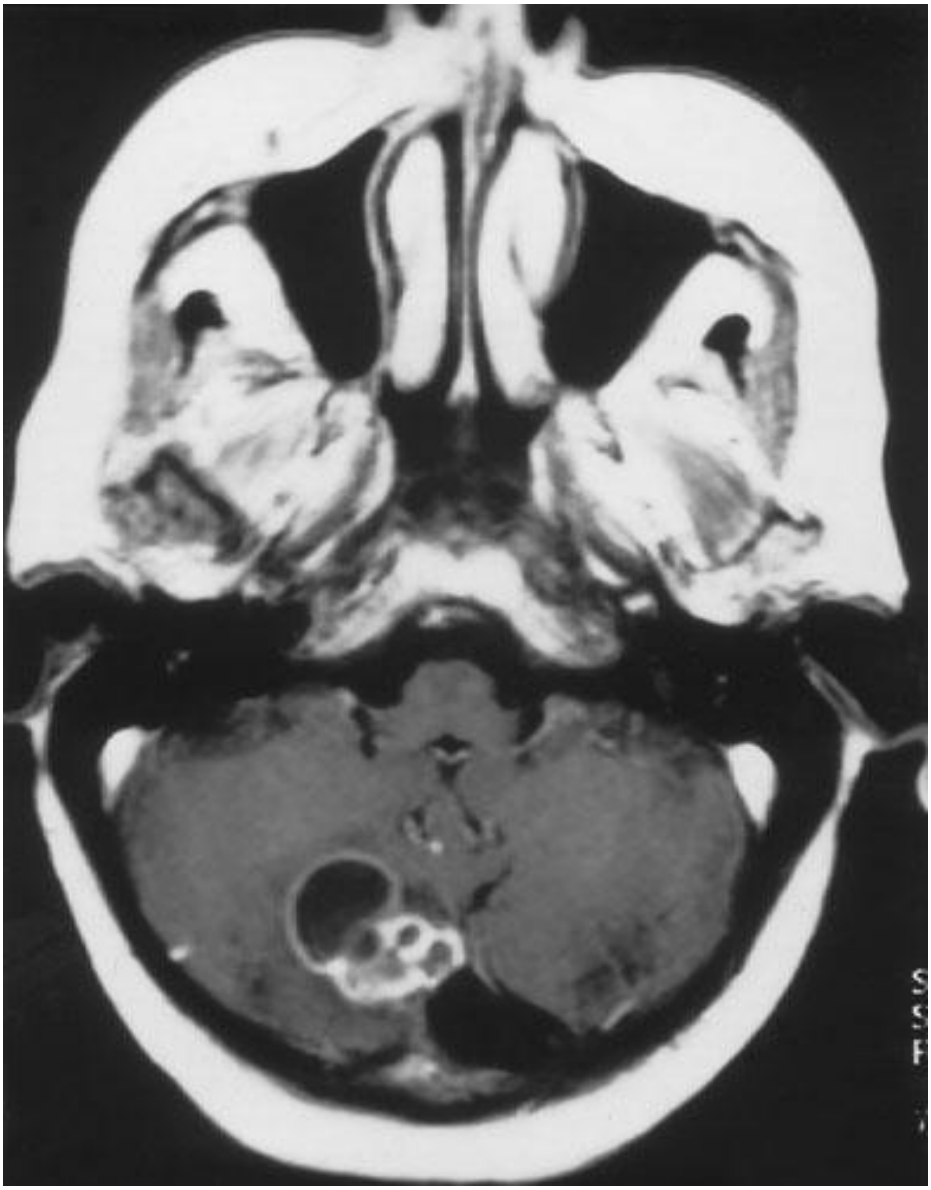
Enfermedad extrapulmonar

En cerca de 50% de todos los casos de nocardiosis pulmonar la enfermedad se encuentra también fuera de los pulmones. En la quinta parte de los pacientes con enfermedad diseminada no se encuentra afección pulmonar evidente. El lugar de diseminación más frecuente es el encéfalo. Otras localizaciones frecuentes son la piel y las estructuras de sostén, los riñones, los huesos y los músculos, aunque prácticamente cualquier órgano puede verse afectado. Se ha informado de casos de peritonitis. Se han identificado nocardias en la sangre en unos cuantos enfermos de neumonía o de enfermedad diseminada. La endocarditis por nocardias aparece en raras ocasiones y afecta a válvulas normales o protésicas. Se han registrado unos cuantos casos de bacteriemia por nocardias, relacionados con la presencia de catéteres infectados en una vena central.

La manifestación típica de la diseminación extrapulmonar es un absceso subagudo. Una proporción pequeña de los abscesos no situados en los pulmones ni en el sistema nervioso central (SNC) forman fístulas, por las que excretan cantidades escasas de pus.

En las infecciones del SNC los abscesos cerebrales suelen ser supratentoriales, así como multiloculados, y pueden ser únicos o múltiples (fig. 146-2). Los abscesos cerebrales tienden a avanzar hacia los ventrículos o hacia el espacio subaracnoideo. Los síntomas y signos son algo menos intensos que los de los abscesos cerebrales producidos por otras bacterias. Es raro encontrar meningitis y este proceso suele deberse a la diseminación a partir de un foco encefálico cercano. No es fácil aislar el microorganismo en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

FIGURA 146-2.



Abscesos originados por *Nocardia* en la porción derecha del cerebelo. El aspecto sugiere un absceso grande y múltiples abscesos secundarios.

Enfermedad consecutiva a la inoculación transcutánea

Como se mencionó antes, la infección que sigue a la inoculación transcutánea suele adoptar una de las tres formas siguientes: celulitis, síndrome linfocutáneo o actinomicetoma.

La celulitis suele comenzar de una a tres semanas después de que aparezca una lesión cutánea reconocida, con frecuencia una herida contaminada con tierra. En un plazo de días o semanas se produce una celulitis subaguda con dolor, tumefacción, eritema y calor. Las lesiones suelen ser firmes y no fluctuantes. El proceso puede progresar y afectar a músculos, tendones, huesos y articulaciones subyacentes. La diseminación es rara. En los climas fríos predomina *N. asteroides,* mientras que en los más cálidos lo hace *N. brasiliensis.*

En el síndrome linfocutáneo existe una lesión típica de tipo piodermia en el lugar de la inoculación, con ulceración central y una secreción purulenta o de color miel. A lo largo de los vasos linfáticos que drenan la lesión primaria a menudo aparecen nódulos subcutáneos. La forma linfangítica recuerda claramente a la esporotricosis linfocutánea (cap. 190). La mayor parte de los casos de

síndrome linfocutáneo se debe a *N. brasiliensis.*

El actinomicetoma suele comenzar con una tumefacción nodular, a veces en el lugar de un traumatismo local. Es frecuente que las lesiones aparezcan en los pies o en las manos, pero pueden afectar a la parte posterior del cuello, la parte superior de la espalda, la cabeza u otros lugares. Los nódulos terminan por romperse, dando lugar a una fístula a la que pronto siguen otras. Las fístulas tienden a abrirse y cerrarse, formándose las nuevas a medida que curan las antiguas. La secreción es serosa o purulenta, puede ser sanguinolenta y suele contener gránulos blancos de 0.1 a 2 mm, formados por masas de micelios. Las lesiones se propagan lentamente a lo largo de los planos aponeuróticos y afectan a zonas adyacentes de la piel, el tejido subcutáneo y el hueso. Con el paso de meses o años pueden producirse extensas deformaciones de la zona afectada. Las lesiones que afectan a los tejidos blandos son sólo ligeramente dolorosas, en tanto que las de los huesos o las articulaciones lo son más. Los síntomas generales son mínimos o faltan por completo. Es raro que la infección se disemine a partir de un actinomicetoma, y las lesiones de las manos y los pies sólo suelen producir una discapacidad local. Las lesiones de la cabeza, el cuello y el tronco pueden progresar localmente, afectando a los órganos profundos y produciendo incapacidades graves o incluso la muerte.

Queratitis

Las especies de *Nocardia* (ante todo *N. asteroides)* son una causa poco frecuente de queratitis subaguda. Esta infección suele ser secundaria a un traumatismo ocular. También se han descrito infecciones de las glándulas lagrimales por estos microorganismos. Las manifestaciones comunes de diseminación son la endoftalmitis y otras enfermedades que afectan estructuras profundas de los ojos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

El primer paso para el diagnóstico de la nocardiosis es el estudio del esputo o del pus, buscando filamentos grampositivos con forma de rosario, ramificados y curvos de 1 µm de diámetro y hasta 50 µm de longitud. En las extensiones directas cuando se utiliza un ácido débil para la coloración (p. ej., los métodos de Kinyoun modificado, Ziehl-Neelsen o Fite-Faraco) la mayor parte de las nocardias son acidoresistentes. El microorganismo suele teñirse con las técnicas de plata. Las nocardias crecen de manera relativamente lenta y las colonias pueden tardar hasta dos semanas en aparecer, y no desarrollar su aspecto característico hasta después de cuatro semanas. Diversos sistemas de cultivo sanguíneo favorecen el crecimiento de *Nocardia*. El rendimiento se potencia cuando se incuban los cultivos sanguíneos en condiciones aerobias durante hasta cuatro semanas y cuando se realizan subcultivos ciegos. El patrón de crecimiento de *Nocardia* es muy distinto del de los patógenos más frecuentes; por tanto, debe alertarse al laboratorio cuando se sospecha una infección por nocardias, con objeto de potenciar al máximo las probabilidades de identificación. En los casos difíciles puede añadirse parafina, ya que estos microorganismos son de los pocos que pueden utilizar dicha sustancia como fuente de carbono.

En los casos de neumonía las extensiones suelen ser negativas. A menos que sea posible establecer el diagnóstico en estos casos tomando muestras de lesiones de otras zonas más accesibles, suele ser necesario recurrir a la broncoscopia o la aspiración pulmonar. Debe evitarse la aspiración transtraqueal, ya que a menudo produce celulitis por *Nocardia* en los tejidos que rodean la herida de punción.

En los pacientes con neumonía por *Nocardia* es necesario obtener una historia clínica cuidadosa y hacer una exploración física completa, con el fin de valorar la posibilidad de diseminación. Los síntomas o signos sospechosos deben investigarse con pruebas diagnósticas. Si hay signos que apunten hacia una afección cerebral deberán practicarse una tomografía computadorizada o una resonancia magnética craneal, con o sin contraste. Muchos expertos recomiendan realizar un estudio mediante técnicas de imagen en todos los casos de enfermedad pulmonar o diseminada.

Cuando esté clínicamente indicado, se deben concentrar y cultivar el LCR o la orina. En los casos de actinomicetoma se deben buscar gránulos en la secreción. Hay que lavar con solución salina las partículas sospechosas, examinarlas con el microscopio y cultivarlas.

El crecimiento de *Nocardia* en el esputo en ocasiones indica colonización, infección transitoria o

contaminación. Las muestras teñidas con Gram son negativas y los cultivos son positivos sólo de forma intermitente. Un cultivo positivo del esputo en un paciente inmunodeprimido suele reflejar enfermedad. Cuando se aíslan nocardias de un paciente inmunocompetente sin enfermedad evidente por nocardias, debe someterse a éste a una observación cuidadosa sin tratamiento. En general debe administrarse tratamiento antimicrobiano a los pacientes que presenten un defecto de inmunidad que aumente el riesgo de presentar nocardiosis.

Las especies de *Nocardia* son difíciles de diferenciar entre sí con las pruebas bioquímicas habituales, y los aislamientos de pacientes con enfermedad general o grave deben enviarse a un laboratorio especializado para realizar una identificación definitiva y pruebas de sensibilidad antimicrobiana. Los resultados de sensibilidad, que ayudan a identificar las especies, tienen un valor clínico menos establecido, aunque en ocasiones contribuyen a orientar el tratamiento en los casos complicados.

Se han descrito varias pruebas presuntamente diagnósticas, como la detección de anticuerpos o de metabolitos y de DNA de *Nocardia*. Por el momento ninguna de estas pruebas está lista para su uso clínico.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

En la nocardiosis, los fármacos preferentes son las sulfamidas (cuadro 146-1). El tratamiento se inicia con 6 a 8 g diarios de sulfadiazina o sulfisoxazol al día, divididos en cuatro tomas. Una vez controlada la enfermedad, las dosis pueden reducirse a 4 g/día hasta completar el ciclo de tratamiento. En los casos difíciles deben medirse los niveles séricos de la sulfamida y la posología ajustarse para mantener concentraciones de 100 a 150 µg/ml. La combinación de sulfametoxazol (SMX) y trimetoprim (TMP) es tal vez equivalente a las sulfamidas, pero implica un riesgo moderadamente mayor de toxicidad hematológica. Para comenzar se administran 10 a 20 mg de TMP y 50 a 100 mg de SMX al día, divididos en dos tomas. Después, la dosis diaria puede reducirse a sólo 5 mg/kg de trimetoprim y 25 mg/kg de sulfametoxazol. En las personas con alergia a las sulfamidas, la desensibilización suele permitir con-tinuar el tratamiento con estos fármacos, que son eficaces y poco costosos.

Cuadro 146-1. Tratamiento de la nocardiosis

Enfermedad	Duración	Fármacos (dosis diaria)[a]
Pulmonar o general		Tratamiento sistémico
Defensas del hospedador intactas	6-12 meses	Oral
Defensas del hospedador deficientes	12 meses[b]	1. Sulfamidas (6-8 g) o combinación de trimetoprim (10-20 mg/kg) y sulfametoxazol (50-100 mg/kg)
Enfermedad del SNC	12 meses[c]	2. Minociclina (200-400 mg)
Celulitis, síndrome linfocutáneo	2 meses	Parenteral
Osteomielitis, artritis, laringitis, sinusitis	4 meses	1. Amikacina (10-15 mg/kg)
Actinomicetoma	6-12 meses tras la curación clínica	2. Cefotaxima (6 g), ceftizoxima (6 g), ceftriaxona (2 g), imipenem (2 g)
Queratitis	Tópico: hasta la curación aparente	1. Gotas de sulfamida
		2. Gotas de amikacina

	Sistémico: hasta 2-4 meses después de la curación aparente	Fármacos para tratamiento sistémico mencionados anteriormente

[a] Para cada categoría, las elecciones aparecen en orden de preferencia.

[b] En algunos enfermos de SIDA o enfermedad granulomatosa crónica el tratamiento de la enfermedad pulmonar o general debe mantenerse en forma indefinida.

[c] Si se ha curado la enfermedad evidente del SNC puede reducirse la duración del tratamiento a seis meses.

La minociclina constituye la mejor alternativa de tratamiento oral y debe administrarse en dosis de 100 a 200 mg dos veces al día. Las demás tetraciclinas suelen ser ineficaces. Las infecciones por *N. nova* pueden tratarse con eritromicina (500 a 750 mg cuatro veces al día), ampicilina (1 g cuatro veces al día) o ambas, pero las demás especies de *Nocardia* suelen ser resistentes a estos dos antibióticos. La combinación de amoxicilina y ácido clavulánico (500 y 125 mg, respectivamente, administrados tres veces al día) ha sido eficaz en algunos casos, pero debe evitarse en las infecciones por *N. nova,* en las que el ácido clavulánico induce la producción de betalactamasa. La ofloxacina (400 mg dos veces al día) y la claritromicina (500 mg dos veces al día) se han utilizado con éxito en algunos casos. El linezolid es activo *in vitro* contra casi todos los tipos de *Nocardia* aislados, pero es escasa la experiencia acumulada con este fármaco en seres humanos, contra la nocardiosis.

La amikacina, el mejor fármaco por vía parenteral, se administra en dosis de 5 a 7.5 mg/kg cada 12 h. Deben medirse en forma seriada los niveles séricos en caso de tratamiento prolongado si el paciente presenta una alteración de la función renal o es un anciano. Los antibióticos betalactámicos más recientes, como cefotaxima, ceftriaxona e imipenem, suelen ser eficaces contra *N. farcinica.*

In vitro, las cepas de *N. farcinica* difieren de casi todas las demás en que suelen ser resistentes a las cefalosporinas y en 20% de los pacientes muestran resistencia al imipenem. Las cepas de *N. pseudobrasiliensis* por lo común son resistentes a minociclina o amoxiciclina/ácido clavulánico y sensibles a ciprofloxacina o claritromicina. *N. transvalensis* muestra una mayor resistencia a muchos antimicrobianos, incluidos amikacina, tobramicina, cefotaxima, ceftriaxona y amoxicilina-ácido clavulánico. *N. nova* aislado parece ser sensible a ampicilina y eritromicina *in vitro*, pero también produce betalactamasa de tipo constitutivo o en presencia de un betalactámico.

Al parecer, la administración de trimetoprim-sulfametoxazol en poblaciones de alto riesgo, como profilaxis contra enfermedad por *Pneumocystis carinii* o infecciones de las vías urinarias, aminora el riesgo de nocardiosis. Sin embargo, la incidencia de esta enfermedad es tan baja que no se justifica la recomendación de aplicar profilaxis contra ella.

En sujetos con nocardiosis que necesitan inmunosupresores contra alguna enfermedad primaria o para evitar el rechazo de un trasplante, habrá que interrumpir el tratamiento en cuestión. En muchos casos se han utilizado dos o más antimicrobianos para tratar la nocardiosis, a menudo en

combinaciones de las que formaban parte una sulfamida o minociclina. Sin embargo, no se ha demostrado que el tratamiento con dos o más medicamentos sea mejor que con uno solo, y la administración de varios fármacos aumenta el riesgo de toxicidad.

El tratamiento quirúrgico de la enfermedad por *Nocardia* es similar al de otras enfermedades bacterianas. Los abscesos cerebrales habrán de aspirarse, drenarse o extirparse si el diagnóstico no es definitivo, si el absceso es grande y accesible o si no responde a la antibioticoterapia. Los abscesos pequeños y los inaccesibles o situados en regiones vitales se tratarán médicamente. En estos casos, la mejoría clínica debe ser evidente en un plazo de una a dos semanas. Deben repetirse los estudios de diagnóstico por imagen para comprobar la resolución de las lesiones, aunque la resolución anatómica suele ser más tardía que la clínica.

El tratamiento antimicrobiano suele bastar para los actinomicetomas por *Nocardia.* En caso de enfermedad profunda o extensa, el drenaje o la extirpación de los tejidos muy afectados facilitarán su cicatrización, pero es necesario conservar la estructura y la función siempre que ello sea posible.

Dado que las infecciones por *Nocardia* tienden a recidivar (ante todo en el paciente con enfermedad granulomatosa), es necesario administrar ciclos prolongados de antibióticos. Cuando la enfermedad es especialmente extensa, el enfermo está inmunodeprimido o la respuesta al tratamiento es lenta, deberán superarse las recomendaciones recogidas en el cuadro 146-1.

La tasa de mortalidad de la nocardiosis pulmonar o diseminada que no afecta al SNC debe ser inferior al 5%. La enfermedad del SNC tiene una mortalidad más alta. Debe realizarse un meticuloso seguimiento de los pacientes durante por lo menos seis meses tras la finalización del tratamiento. Todo niño con nocardiosis y sin una causa conocida de inmunodepresión debe someterse a pruebas destinadas a evaluar la idoneidad del estallido respiratorio fagocitario.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Brown-Elliott BA et al: In vitro activities of linezolid against multiple *Nocardia* species. Antimicrob Agents Chemother 45:1295, 2001 [PMID: 11257051]

Chouciño C et al: Nocardial infections in bone marrow transplant recipients. Clin Infect Dis 23:1012, 1996

Filice GA, Niewoehner DE: Contribution of neutrophils and cell-mediated immunity to control of *Nocardia asteroides* in murine lungs. J Infect Dis 156:113, 1987 [PMID: 3298450]

Hamid ME et al: *Nocardia africana* sp. nov., a new pathogen isolated from patients with pulmonary infections. J Clin Microbiol 39:625, 2001 [PMID: 11158119]

Kontoyiannis DP et al: *Nocardia* bacteremia. Report of 4 cases and review of the literature. Medicine 77:255, 1998 [PMID: 9715730]

Minamoto GY, Sordillo EM: Disseminated nocardiosis in a patient with AIDS: Diagnosis by blood and cerebrospinal fluid cultures. Clin Infect Dis 26:242, 1998 [PMID: 9455575]

Palmer DL et al: Diagnostic and therapeutic considerations in *Nocardia asteroides* infection. Medicine 53:391, 1974 [PMID: 4604319]

Satterwhite TK, Wallace RJ Jr: Primary cutaneous nocardiosis. JAMA 242:333, 1979 [PMID: 376887]

Smego RA JR et al: Lymphocutaneous syndrome. A review of non-sporothrix causes. Medicine 78:38, 1999 [PMID: 9990353]

Uttamchandani RB et al: Nocardiosis in 30 patients with advanced human immunodeficiency virus infection: Clinical features and outcome. Clin Infect Dis 18:348, 1994 [PMID: 8011814]

Watson A et al: *Nocardia asteroides* native valve endocarditis. Clin Infect Dis 32:660, 2001 [PMID: 11181135]

Yassin AF et al: *Nocardia abscessus* sp. nov. Int J Syst Evol Microbiol 50:1487, 2000 [PMID: 10939654]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Actinomicosis: introducción

La actinomicosis es una infección bacteriana poco activa, de avance lento, producida por bacterias grampositivas anaerobias o microaerófilas, la mayor parte de las cuales pertenece al género *Actinomyces*, que colonizan la boca, el colon y la vagina. La transgresión de la barrera mucosa puede originar una infección en casi cualquier lugar del organismo. El crecimiento *in vivo* de los actinomicetos suele provocar la formación de agregados denominados *"gránulos de azufre".* Las manifestaciones clínicas iniciales de la actinomicosis son muy diversas. La enfermedad, que era frecuente antes que se contara con antibióticos, tiene hoy menor incidencia, con lo que ha disminuido también la frecuencia de su identificación oportuna. La enfermedad ha recibido el calificativo de "el trastorno que con mayor frecuencia se diagnostica erróneamente" y se ha dicho que "ninguna enfermedad le ha pasado inadvertida tantas veces al clínico experto". Por todo ello, la entidad sigue siendo un gran problema en el diagnóstico. Tres cuadros iniciales que deben despertar en el clínico la sospecha de esta infección peculiar son: 1) la combinación de evolución crónica, la trasgresión de las fronteras hísticas, y signos sugestivos de tumoraciones (que semejan cánceres con los que a menudo se confunde); 2) la aparición de un conducto fistuloso que de manera espontánea muestra resolución, pero reaparece, y 3) la infección refractaria o recidivante después de tratamiento breve, dado que la curación de la actinomicosis establecida obliga a emprender tratamiento prolongado. Con el fin de facilitar su diagnóstico y tratamiento expeditos, así como reducir las intervenciones quirúrgicas innecesarias y la morbimortalidad tan a menudo descrita, es necesario tener presente el espectro completo de la enfermedad.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Agentes causales

El agente causal más frecuente de actinomicosis es *Actinomyces israelii*. Aunque con menor frecuencia, la producen también *A. naeslundii, A. odontolyticus, A. viscosus, A. meyeri, A. gerencseriae* y *Propionibacterium propionicum*. Gran parte, si no todas, de las infecciones actinomicóticas son polimicrobianas. Así, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Eikenella corrodens,* Enterobacteriaceae y especies de *Fusobacterium, Bacteroides, Capnocytophaga, Staphylococcus* y *Streptococcus* suelen aislarse en diversas combinaciones con los actinomicetos, dependiendo de la localización de la infección. La contribución de estas otras especies a la patogenia de la actinomicosis es incierta.

El establecimiento de las secuencias génicas comparativas del rRNA de 16S ha permitido identificar a *A. europaeus, A. neuii, A. radingae, A. graevenitzii, A. turicensis* y *A. funkei* en muestras obtenidas de seres humanos. Datos cada vez más frecuentes sugieren que también esas especies pueden causar actinomicosis.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aspectos epidemiológicos

La actinomicosis puede afectar a la persona en cualquier momento de la vida, aunque en los decenios intermedios de la etapa adulta la incidencia alcanza el máximo. Los varones presentan una incidencia tres veces superior de infección, posiblemente por su peor higiene dental, por su mayor frecuencia de traumatismos, o por ambas cosas. Los factores que probablemente han contribuido a la disminución de la incidencia de la actinomicosis desde el comienzo de la era antibiótica son la mejor higiene dental y el inicio precoz del tratamiento antimicrobiano, antes de que la enfermedad se desarrolle por completo. Es muy posible que las personas que no tienen acceso a la asistencia dental se encuentren en una situación de riesgo mayor.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patogenia y aspectos patológicos

Los agentes causales de la actinomicosis son miembros de la flora normal de la cavidad bucal y a menudo se les identifica en cultivo de material obtenido de bronquios, vías gastrointestinales y el aparato genital de la mujer. La etapa de máxima importancia en la aparición de la actinomicosis es la transgresión de la barrera mucosa y por ello puede surgir infección local. La actinomicosis, una vez establecida, se propaga en forma continua mediante avance lento, y penetra planos hísticos. En el comienzo puede surgir inflamación aguda en el sitio de la infección, pero el signo definitorio de la actinomicosis es su fase indolente y crónica, que es característica. Dicha fase se manifiesta por lesiones que por lo común son induraciones únicas o múltiples. Se observa necrosis central, que incluye neutrófilos y granos de azufre, y es un signo que prácticamente confirma el diagnóstico. Clásicamente se han descrito como "leñosas" las paredes fibróticas de la lesión. No se han identificado los factores del hospedador o bacterianos que ocasionen el trastorno. Con el paso del tiempo se forman conductos fistulosos que se abren en la piel, órganos vecinos o huesos. En casos raros puede haber siembra hematógena a distancia. Como se señaló, estas características peculiares de la actinomicosis remedan cáncer, y suele confundirse con éste.

Los cuerpos extraños parecen facilitar la infección. Esto es más frecuente con el uso de dispositivos anticonceptivos intrauterinos (*intrauterine contraceptive devices*, IUCD). Además, se ha descrito con frecuencia creciente la relación de la actinomicosis con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los trasplantes y la radioterapia o quimioterapia. En estos pacientes, las infecciones ulcerosas de las mucosas (p. ej., causadas por el virus del herpes simple o por el citomegalovirus) y las anomalías de las defensas del hospedador podrían facilitar el desarrollo de la actinomicosis.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

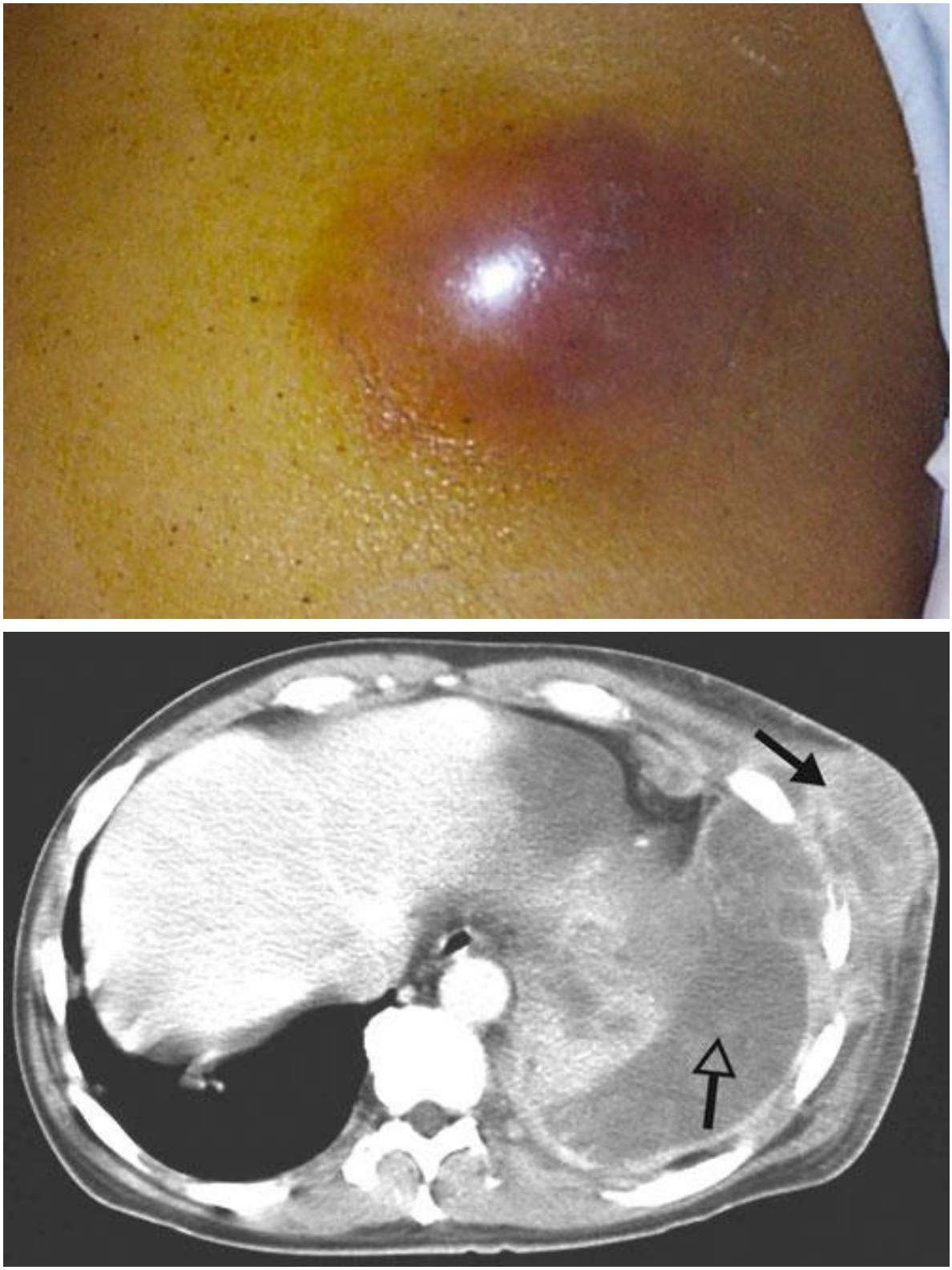
Actinomicosis bucocervicofacial

La actinomicosis es más frecuente en las localizaciones bucales, cervicales o faciales, en general en forma de abscesos o tumefacción de los tejidos blandos o como una lesión ocupante de espacio que puede ser diagnosticada erróneamente como una neoplasia. En general, se observa afección del ángulo de la mandíbula, pero ante toda lesión ocupante de espacio o infección recidivante de la cabeza y el cuello debe pensarse en la posibilidad de actinomicosis (cap. 27). También puede ocasionar otitis, sinusitis y canaliculitis. La aparición de dolor, fiebre y leucocitosis es variable. La extensión por contigüidad al cráneo, la región cervical o el tórax es una posible secuela de esta infección.

Actinomicosis torácica

La actinomicosis torácica suele mostrar una evolución lenta y progresiva, con afección del parénquima pulmonar, del espacio pleural, o de ambos. Son frecuentes el dolor precordial, la fiebre y la pérdida de peso. La tos, cuando existe, es variablemente productiva. La imagen radiológica habitual consiste en una lesión ocupante de espacio o una neumonía. En la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) se identifican zonas centrales de muy poca atenuación e intensificación de una franja a manera de anillo. Puede dar lugar a enfermedad cavitaria o a adenopatías hiliares. En más de 50% de los casos existen engrosamiento pleural, derrame o empiema (fig. 147-1). Rara vez se encuentran nódulos pulmonares o lesiones endobronquiales. Las lesiones pulmonares de la actinomicosis pueden atravesar las fisuras o la pleura, afectar al mediastino, al hueso contiguo o a la pared torácica; también pueden asociarse a fístulas. En ausencia de estas manifestaciones, la actinomicosis torácica suele confundirse con una neoplasia o con una neumonía debida a otras causas más comunes.

FIGURA 147-1.



Actinomicosis torácica. *Arriba:* tumoración en la pared del tórax, que es extensión de una infección en los pulmones. *Abajo:* La infección pulmonar se complicó con empiema (*flecha abierta*) y extensión a la pared torácica (*flecha cerrada*). (Fuente: *Dr. C. B. Hsiao, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, State University of New York at Buffalo.*)

La infección mediastínica es rara y suele proceder de la extensión torácica; con menor frecuencia se debe a una perforación esofágica, un traumatismo o una actinomicosis cervicofacial o abdominal. Las estructuras del mediastino y el corazón pueden verse afectadas de distintas formas; por tanto, las presentaciones posibles son también diversas. Se han descrito endocarditis primaria y afección aislada de la mama.

Actinomicosis abdominal

La actinomicosis abdominal supone un gran desafío diagnóstico. Entre el episodio inicial (p. ej., apendicitis, diverticulitis, úlcera péptica, perforación por cuerpo extraño, cirugía intestinal o desarrollo a partir de una enfermedad pélvica vinculada a un IUCD) y la identificación clínica de la enfermedad suelen pasar meses o años. Debido al flujo del líquido peritoneal y a la extensión directa de la enfermedad primaria, ésta puede afectar a la práctica totalidad de los órganos, regiones y espacios abdominales. La enfermedad suele presentarse como un absceso o una lesión ocupante de espacio que a menudo se fija al tejido subyacente y se confunde con un tumor. En la tomografía computadorizada, la intensificación de contraste es con mayor frecuencia heterogénea y se advierte engrosamiento de las asas intestinales vecinas. Pueden formarse trayectos fistulosos hacia la pared abdominal, la región perianal o entre las asas de intestino y otros órganos, y remedar la enteropatía inflamatoria. La enfermedad recurrente o una herida o una fístula que no cura sugiere actinomicosis.

La infección hepática suele manifestarse por abscesos únicos o múltiples o como lesiones ocupantes de espacio. Es probable que la enfermedad aislada sea consecuencia de una siembra hematógena a partir de focos desconocidos. En la actualidad se cuenta con técnicas de imagen y percutáneas que han permitido mejorar el diagnóstico y el tratamiento.

La enfermedad puede afectar a todos los niveles del aparato urogenital. La lesión renal suele adoptar la forma de pielonefritis o abscesos renales o perinéfricos. La afección vesical, por lo común por extensión de una lesión pélvica, puede provocar obstrucción uretral o fístulas hacia el intestino, la piel o el útero. Mediante cultivos y tinciones apropiadas es posible detectar *Actinomyces* en la orina.

Actinomicosis pélvica

La actinomicosis de la pelvis suele asociarse al uso de un IUCD. La presencia de síntomas pélvicos en una paciente portadora actual o en un pasado reciente de un IUCD debe hacer pensar en una actinomicosis. Aunque no se ha cuantificado el riesgo, parece que éste es escaso. La enfermedad rara vez se desarrolla cuando se ha llevado un IUCD durante menos de un año, pero el riesgo aumenta con el tiempo. También puede aparecer meses después de haberse retirado el IUCD. Los síntomas suelen ser poco claros y consisten principalmente en fiebre, pérdida de peso, dolor abdominal y hemorragia o flu-jo vaginal anormales. El primer estadio de la enfermedad (a menudo una endometritis) progresa hacia la formación de lesiones ocupantes de espacio en la pelvis o de abscesos tuboováricos (fig. 147-2). Por desgracia, como el diagnóstico suele demorarse, cuando finalmente se llega a él puede encontrarse ya una "pelvis congelada" que simula una endometriosis o una neoplasia maligna.

FIGURA 147-2.



Tomografía computadorizada que muestra una actinomicosis pélvica relacionada con el uso de un dispositivo intrauterino. El dispositivo está incluido en la fibrosis endometrial (*punta de flecha negra*); también se aprecia la fibrosis paraendometrial (*flecha abierta*) y una zona de supuración (*punta de flecha abierta*).

Una duda no resuelta es si la detección de microorganismos de tipo *Actinomyces* (Actynomices-*like organisms*, ALO) guarda o no relación con la enfermedad vinculada al IUCD. Aunque el riesgo parece ser pequeño, las consecuencias de la infección son importantes. Por tal razón, mientras no se cuente con más datos cuantitativos, la detección de ALO o de microorganismos positivos a la inmunofluorescencia, en presencia de síntomas inexplicables, parece justificar el retiro del IUCD y —previa exclusión de enfermedad avanzada— la instauración de un ciclo de tratamiento empírico de 14 días, en previsión de una actinomicosis pélvica incipiente. Si la inmunofluorescencia revela la presencia de ALO o hay microorganismos positivos, incluso en ausencia de síntomas, se justificará instruir a la paciente y establecer una vigilancia estrecha, si bien no será necesario retirar el IUCD, salvo que de común acuerdo se decida recurrir a otro método anticonceptivo igualmente idóneo.

Actinomicosis del sistema nervioso central

Este tipo de actinomicosis es poco habitual. La forma más frecuente consiste en abscesos cerebrales únicos o múltiples que aparecen en la CT como lesiones anulares, con una pared gruesa que puede ser irregular o nodular. También se han descrito meningitis, infección de los espacios epidural o subdural y síndrome del seno cavernoso.

Infección musculoesquelética y de tejidos blandos

La infección actinomicótica del hueso suele deberse a una infección del tejido blando adyacente,

pero también puede asociarse a un traumatismo (p. ej., fractura de la mandíbula) o a una siembra hematógena. Debido al lento avance de la enfermedad, provoca destrucción y neoformación óseas concomitantes. La infección de una extremidad es rara y, en general, secundaria a un traumatismo. La piel, el tejido subcutáneo, el músculo y el hueso (con periostitis u osteomielitis aguda o crónica) resultan afectados de forma aislada o en distintas combinaciones.

Enfermedad diseminada

La diseminación hematógena de la enfermedad a partir de cualquier zona no suele producir afección multiorgánica. Los pulmones y el hígado son los órganos más afectados, observándose nódulos múltiples que simulan una neoplasia maligna diseminada. La presentación clínica puede ser sorprendentemente poco llamativa, teniendo en cuenta la magnitud de la enfermedad.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

Rara vez se considera el diagnóstico de actinomicosis, particularmente cuando imita una neoplasia maligna. Con demasiada frecuencia la primera mención de esta enfermedad procede del anatomopatólogo después de haber sometido al paciente a una extensa intervención quirúrgica. Puesto que el tratamiento médico por sí solo suele ser suficiente para la curación de esta enfermedad, el desafío para el médico radica en considerar la posibilidad de la actinomicosis a tiempo de diagnosticarla de la forma menos invasora posible y evitar una cirugía innecesaria. Los cuadros clínico y radiográfico iniciales que sugieren actinomicosis se explicaron en párrafos anteriores. Se ha utilizado con buenos resultados material de aspiración y de biopsia (a veces guiada por CT o ultrasonografía) para obtener el material para el diagnóstico, aunque a veces se necesita cirugía. El diagnóstico suele confirmarse por la identificación microscópica de gránulos de azufre (matriz *in vivo* de bacterias, fosfato de calcio y material del hospedador) dentro del pus o los tejidos. A veces se identifican a simple vista los gránulos, los trayectos fistulosos húmedos o el pus que emana de ellos. Los gránulos de azufre son un signo definitorio de la actinomicosis, pero también aparecen en el micetoma (caps. 146 y 190) y en la botriomicosis (infección bacteriana supurada crónica de partes blandas o, en casos raros, tejido visceral que produce acumulaciones de bacterias que se asemejan a los gránulos); sin embargo, esas entidades pueden diferenciarse fácilmente de la actinomicosis si se realizan los estudios histopatológicos y microorganismológicos apropiados. La identificación microorganismológica de los actinomicetos suele verse entorpecida por la administración previa de antimicrobianos o por la falta de cultivos microorganismológicos apropiados. Para una confirmación óptima del diagnóstico es indispensable no administrar ni una sola dosis de antibióticos. El aislamiento primario dura en general cinco a siete días, pero puede llevar incluso entre dos y cuatro semanas. Las pruebas de inmunofluorescencia para detectar *A. israelii, A. naeslundii* y *P. propionicum* (se efectúan en los Centers for Disease Control and Prevention en Atlanta) constituyen otro recurso diagnóstico útil. Cabe prever que aumenta la sensibilidad diagnóstica con la amplificación del gen de rRNA 16S y la definición de sus secuencias, pero parece ser que hasta la fecha no se han empleado esos métodos. Los microorganismos en cuestión son parte de la flora normal de la cavidad bucal y del aparato genital, de modo que tiene escasa importancia su identificación mientras no se detecten gránulos de azufre en esputo, material de lavado bronquial o secreciones cervicovaginales.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

Las decisiones en cuanto al tratamiento se basan en la experiencia clínica colectiva acumulada en los últimos 50 años. La actinomicosis debe tratarse con dosis altas de antimicrobianos por largo tiempo. Es probable que se necesite el tratamiento intensivo mencionado ante las dificultades que tienen los antimicrobianos para penetrar las masas de pared gruesa que aparecen a menudo en la infección y los propios gránulos de azufre. Es necesario individualizar el tratamiento, pero una directriz razonable en las infecciones graves es la aplicación intravenosa de 18 a 24 millones de U de penicilina diariamente durante dos a seis semanas, seguida de la ingestión del mismo fármaco o de amoxicilina durante seis a 12 meses. La enfermedad menos extensa, en particular la que afecta la región bucocervicofacial, quizá necesite de una terapéutica menos intensiva. Si el tratamiento va más allá del punto de resolución de la enfermedad medible, se llevará al mínimo el peligro de recidivas, que constituyen un signo clínico definitorio de la infección; la CT y la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) son, por lo común, las técnicas más sensibles y objetivas para alcanzar tal meta. Una estrategia semejante resulta razonable en personas inmunodeprimidas, aunque se ha señalado enfermedad refractaria en individuos infectados por VIH. En el cuadro 147-1 se incluyen otros antimicrobianos que pueden usarse, así como otros que se consideran poco confiables. No se ha definido la participación de microorganismos "acompañantes" en la actinomicosis, pero muchos microbios aislados son patógenos por sí mismos, por lo que parece razonable usar un régimen que sea activo contra ellos, en el ciclo inicial de tratamiento.

Cuadro 147-1. Antibióticos apropiados e inapropiados contra la actinomicosis[a]

Categoría	Agente
Agentes sobre los cuales se ha acumulado experiencia clínica satisfactoria y amplia[b]	Penicilina: 18-24 millones de U/día IV cada 4 h, 1-2 g/día PO cada 6 h
	Amoxicilina: 1.5 g/día PO cada 8 h
	Eritromicina: 2-4 g/día IV cada 6 h, 1-2 g/d PO cada 6 h
	Tetraciclina: 1-2 g/día PO cada 6 h
	Doxiciclina: 200 mg/día IV o PO cada 12-24 h
	Minociclina: 200 mg/día IV o PO cada 12 h

	Clindamicina: 2.7 g/día IV cada 8 h, 1.2-1.8 g/día PO cada 6-8 h
Agentes en que la experiencia clínica señala buenos resultados ocasionales	Ceftriaxona
	Ceftizoxima
	Imipenem
	Ciprofloxacina
Agentes que no deben usarse	Metronidazol
	Aminoglucósidos
	Oxacilina
	Dicloxacilina
	Cefalexina

Abreviaturas: IV, intravenoso; PO, por vía oral; h, hora.

[a] A veces se necesita "protección" adicional contra bacterias concomitantes "que acompañan" a actinomices.

[b] No se han hecho evaluaciones comparativas. Los regímenes posológicos obligan a individualizar, según el sitio y la extensión de la infección. Por regla general, después de administración parenteral de dosis de antimicrobiano máximas durante dos a seis semanas, se emprende la administración de fármacos de administración oral por un total de seis a 12 meses, en casi todas las infecciones.

Algunas autoridades recomiendan todavía una combinación de tratamientos médico y quirúrgico. Sin embargo, un cúmulo creciente de datos se inclina a favor del intento inicial de curación con el solo tratamiento médico, incluso en caso de enfermedad extensa. Es importante utilizar CT y MRI para vigilar la respuesta al tratamiento. En casi todos los casos será mejor evitar la intervención quirúrgica o recurrir a un método poco extenso. Esta estrategia es particularmente útil para dejar indemnes órganos de máxima importancia, como la vejiga o los órganos de la reproducción en mujeres en edad de procreación. En el caso de un absceso perfectamente definido, una estrategia razonable sería el drenaje percutáneo, combinado con tratamiento médico. Si hay afección de una estructura de gran importancia (como el espacio epidural o el sistema nervioso central), o si resulta ineficaz el tratamiento médico idóneo, quizá convenga la intervención quirúrgica.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Alvardo-Cerna R, Bracho-Riquelme R: Perianal actinomycosis—a complication of a fistula-in-ano. Report of a case. Dis Colon Rectum 37:378, 1994

Apothéloz C, Regamey C: Disseminated infection due to *Actinomyces meyeri*: Case report and review. Clin Infect Dis 22:621, 1996 [PMID: 8729199]

Bates M, Cruickshank G: Thoracic actinomycosis. Thorax 12:99, 1957 [PMID: 13442954]

Bennhoff DF: Actinomycosis: Diagnostic and therapeutic considerations and a review of 32 cases. Laryngoscope 94:1198, 1984 [PMID: 6381942]

Berardi RS: Abdominal actinomycosis. Surg Gynecol Obstet 149:257, 1979 [PMID: 380028]

Blinkhorn RJ et al: "Punch" actinomycosis causing osteomyelitis of the hand. Arch Intern Med 148:2668, 1988 [PMID: 3058075]

Bolton CF, Ashenhurst EM: Actinomycosis of the brain. Can Med Assoc J 90:922, 1964 [PMID: 14139990]

Bramley P, Orton HS: Cervico-facial actinomycosis. A report on eleven cases. Br Dent J 109:235, 1960

Brazier JS, Hall V: *Propionibacterium propionicum* and infections of the lacrimal apparatus. Clin Infect Dis 17:892, 1993 [PMID: 8286634]

Brown JR: Human actinomycosis. A study of 181 subjects. Hum Pathol 4:319, 1973 [PMID: 4756858]

Cintron JR et al: Abdominal actinomycosis. Report of two cases and review of the literature. Dis Colon Rectum 39:105, 1996 [PMID: 8601346]

Cohen OJ et al: Prosthetic joint infection with *Actinomyces viscosus*. Infect Dis Clin Pract 2:349, 1993

Coodley EL, Yoshinaka R: Pleural effusion as the major manifestation of actinomycosis. Chest 106:1615, 1994 [PMID: 7956435]

Dalhoff K et al: Endobronchial actinomycosis. Eur Respir J 7:1189, 1994 [PMID: 7925892]

Das DK: Actinomycosis in fine needle aspiration cytology. Cytopathology 5:243, 1994 [PMID: 7948761]

David C et al: Intramedullary abscess of the spinal cord in a patient with a right-to-left shunt: Case report. Clin Infect Dis 24:89, 1997 [PMID: 8994758]

Davies M, Keddie NC: Abdominal actinomycosis. Br J Surg 60:18, 1973 [PMID: 4685913]

Dawson JM et al: Ovarian actinomycosis presenting as acute peritonitis. Aust N Z J Surg 62:161, 1992 [PMID: 1586308]

Dayan K et al: Actinomycosis of the large bowel: Unusual presentations and their surgical treatment. Eur J Surg 162:657, 1996 [PMID: 8891625]

de Feiter PW, Soeters PB: Gastrointestinal actinomycosis: An unusual presentation with obstructive uropathy: Report of a case and review of the literature. Dis Colon Rectum 44:1521, 2001

Ellis LR et al: Urogenital aspects of actinomycosis. J Urol 122:132, 1979 [PMID: 458979]

Fass RJ et al: Clindamycin in the treatment of serious anaerobic infections. Ann Intern Med 78:853, 1973 [PMID: 4713566]

Fife TD et al: Pericardial actinomycosis: Case report and review. Rev Infect Dis 13:120, 1991 [PMID: 2017611]

Fiorino AS: Intrauterine contraceptive device–associated actinomycotic abscess and *Actinomyces* detection on cervical smear. Obstet Gynecol 87:142, 1996 [PMID: 8532252]

Flynn MW, Felson B: The roentgen manifestations of thoracic actinomycosis. Am J Roentgenol 110:707, 1970 [PMID: 5486201]

Friduss ME, Maceri DR: Cervicofacial actinomycosis in children. Henry Ford Hosp Med J 38:28, 1990 [PMID: 2228706]

Gaffney R et al: The incidence and role of *Actinomyces* in recurrent acute tonsillitis. Clin Otolaryngol 18:268, 1993 [PMID: 8877183]

Gaffney RJ, Walsh MA: Cervicofacial actinomycosis: An unusual cause of submandibular swelling. J Laryngol Otol 107:1169, 1993 [PMID: 8289012]

Goldwag S et al: Case report: Percutaneous drainage of periappendiceal actinomycosis. Clin Radiol 44:422, 1991 [PMID: 1773565]

Ha HK et al: Abdominal actinomycosis: CT findings in 10 patients. Am J Roentgenol 161:791, 1993 [PMID: 8372760]

Hagan ME et al: Actinomycosis of the trachea with acute tracheal obstruction. Clin Infect Dis 22:1126, 1996 [PMID: 8783738]

Harvey JC et al: Actinomycosis: Its recognition and treatment. Ann Intern Med 46:868, 1957 [PMID: 13411897]

Heffner J: Pleuropulmonary manifestations of actinomycosis and nocardiosis. Semin Respir Infect 3:352, 1988 [PMID: 3062727]

Henderson SR: Pelvic actinomycosis associated with an intrauterine device. Obstet Gynecol 41:726, 1973 [PMID: 4696986]

Hennrikus EF, Pederson L: Disseminated actinomycosis. West J Med 147:201, 1987 [PMID: 3660783]

Holland NR, Deibert E: CNS actinomycosis presenting with bilateral cavernous sinus syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 64:4, 1998 [PMID: 9436718]

Hsieh M-J et al: Thoracic actinomycosis. Chest 104:366, 1993 [PMID: 8339619]

Hsu W-H et al: Ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of chronic pulmonary infection. Respiration 64:319, 1997 [PMID: 9311046]

Jain BK et al: Primary actinomycosis of the breast: A clinical review and a case report. J Dermatol 21:497, 1994 [PMID: 8089371]

Johnston JO: Case 29-1993. N Engl J Med 329:264, 1993

Kasano Y et al: Hepatic actinomycosis infiltrating the diaphragm and right lung. Am J Gastroenterol 91:2418, 1996 [PMID: 8931429]

Kinnear WJM, MacFarlane JT: A survey of thoracic actinomycosis. Respir Med 84:57, 1990 [PMID: 2371423]

Kirsch WM, Skcess JC: Actinomycotic osteomyelitis of the skull and epidural space. J Neurol 33:347, 1970 [PMID: 5457647]

Ko S-F et al: Retroperitoneal actinomycosis with intraperitoneal spread. Stellate pattern on CT. Clin Imaging 20:133, 1996 [PMID: 8744824]

Kwong JS et al: Thoracic actinomycosis: CT findings in eight patients. Radiology 183:189, 1992 [PMID: 1549670]

Lam S et al: Primary actinomycotic endocarditis: Case report and review. Clin Infect Dis 16:481, 1993 [PMID: 8513051]

Lee YC et al: Computed tomography guided core needle biopsy diagnosis of pelvic actinomycosis. Gynecol Oncol 79:318, 2000 [PMID: 11063665]

Lerner PI: Susceptibility of pathogenic actinomycetes to antimicrobial compounds. Antimicrob Agents Chemother 5:302, 1974 [PMID: 4840438]

Liaudet L et al: Cutaneous and muscular abscesses secondary to *Actinomyces meyeri* pneumonia. Clin Infect Dis 22:185, 1996 [PMID: 8825001]

Liu CJ et al: Actinomycosis in a patient treated for maxillary osteoradionecrosis. J Oral Maxillofac Surg 56:251, 1998 [PMID: 9461156]

Louie JA et al: Actinomycotic subdural empyema. J Neurosurg 51:852, 1979 [PMID: 501427]

Macfarlane DJ et al: Treatment of recalcitrant actinomycosis with ciprofloxacin. J Infect 27:177, 1993 [PMID: 8228300]

Manfredi R et al: Progressive intractable actinomycosis in patients with AIDS. Scand J Infect Dis 27:405, 1995 [PMID: 8658080]

Martin MV: Antibiotic treatment of cervicofacial actinomycosis for patients allergic to penicillin: A clinical and in vitro study. Br J Oral Maxillofac Surg 23:428, 1985 [PMID: 2933063]

Martin MV: The use of oral amoxicillin for the treatment of actinomycosis. Br Dent J 156:252, 1984 [PMID: 6584159]

Merle-Melet M et al: *Actinomyces naeslundii*, acute cholecystitis and carcinoma of the gallbladder. Am J Gastroenterol 90:1530, 1995 [PMID: 7661187]

Miller M, Haddad AJ: Cervicofacial actinomycosis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 85:496, 1998 [PMID: 9619663]

Miyamoto MI, Fang FC: Pyogenic liver abscess involving *Actinomyces*: Case report and review. Clin Infect Dis 16:303, 1993 [PMID: 8443315]

Morgan DE et al: Mediastinal actinomycosis. Am J Roentgenol 155:735, 1990 [PMID: 2119101]

Ohlms LA et al: Sclerosing osteomyelitis of the mandible. Otolaryngol Head Neck Surg 109:1070, 1993 [PMID: 8265192]

Parker JS, deBoisblanc BP: Case report: Actinomycosis: Multinodular pulmonary involvement. Am J Med Sci 307:418, 1994 [PMID: 8198148]

Pauker SG, Kopelman RI: A rewarding pursuit of certainty. N Engl J Med 329:1103, 1993 [PMID: 8371733]

Perlow JH et al: Disseminated pelvic actinomycosis presenting as metastatic carcinoma: Association with the Progestasert intrauterine device. Rev Infect Dis 13:1115, 1991 [PMID: 1837936]

Poles MA et al: *Actinomyces* infection of a cytomegalovirus esophageal ulcer in two patients with acquired immunodeficiency syndrome. Am J Gastroenterol 89:1569, 1994 [PMID: 8079942]

Putman HC et al: Abdominal actinomycosis. An analysis of 122 cases. Surgery 28:781, 1950 [PMID: 14787809]

Reddy I et al: Endocarditis due to *Actinomyces pyogenes*. Clin Infect Dis 25:1476, 1997 [PMID: 9431403]

Reiner SL et al: Primary actinomycosis of an extremity: A case report and review. Rev Infect Dis 9:581, 1987 [PMID: 3602796]

Richtsmeier WJ, Johns ME: Actinomycosis of the head and neck. CRC Crit Rev Clin Lab Sci 11:175, 1979 [PMID: 389552]

Roth M, Montone KT: Actinomycosis of the paranasal sinuses: A case report and review. Otolaryngol Head Neck Surg 114:818, 1996 [PMID: 8643310]

Roussel TJ et al: Chronic postoperative endophthalmitis associated with *Actinomyces* species. Arch Ophthalmol 109:60, 1991 [PMID: 1987950]

Russo TA: Actinomycosis, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 2000

Sa'do B et al: Multimodality imaging of cervicofacial actinomycosis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 76:772, 1993 [PMID: 8284085]

Skoutelis A et al: Intramural gastric actinomycosis. South Med J 88:647, 1995 [PMID: 7777882]

Skoutelis A et al: Successful treatment of thoracic actinomycosis with ceftriaxone. Clin Infect Dis 19:161, 1994 [PMID: 7948522]

Smego RA, Foglia G: Actinomycosis. Clin Infect Dis 26:1255, 1998 [PMID: 9636842]

Sobel RA: Pseudosulfur granules. Am J Clin Pathol 77:230, 1982

Spagnuolo PJ, Fransioli M: Intrauterine device–associated actinomycosis simulating pelvic malignancy. Am J Gastroenterol 75:144, 1981 [PMID: 7234838]

Spilsbury BW, Johnstone FRC: The clinical course of actinomycotic infections: A report of 14 cases. Can J Surg 5:33, 1962 [PMID: 13915786]

Tarabichi M, Schloss M: Actinomycosis otomastoiditis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 119:561, 1993 [PMID: 8484946]

Thomas R et al: Actinomycosis of the vallecula: Report of a case and review of the literature. J Laryngol Otol 109:154, 1995 [PMID: 7706925]

Weed LA, Baggenstoss AH: Actinomycosis: A pathologic and bacteriologic study of twenty-one fatal cases. Am J Clin Pathol 19:201, 1949

Weese WC, Smith IM: A study of 57 cases of actinomycosis over a 36-year period. Arch Intern Med 135:1562, 1975 [PMID: 1200725]

Yew WW et al: Use of imipenem in the treatment of thoracic actinomycosis. Clin Infect Dis 19:983, 1994 [PMID: 7893903]

Yiotakis J et al: Actinomycosis of the thyroid gland masquerading as a neoplasm. J Laryngol Otol 111:172, 1997 [PMID: 9102448]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Definiciones

Las *bacterias anaerobias* son microorganismos cuya proliferación requiere una tensión de oxígeno reducida, por lo que dejan de crecer en la superficie de los medios sólidos de cultivo expuestos al aire con 10% de CO_2. (En cambio, las *bacteriasmicroaerófilas* pueden crecer en atmósferas con CO_2 al 10% o en condiciones aerobias o anaerobias, aunque crecen mejor en presencia de sólo una pequeña cantidad de oxígeno atmosférico, mientras que las *bacteriasfacultativas* pueden crecer en presencia de aire o sin él.) En el presente capítulo se describen las infecciones originadas por bacterias anaerobias no esporuladas. En general, los anaerobios que acompañan a las infecciones del ser humano son relativamente aerotolerantes. Resisten incluso 72 h en presencia de oxígeno, si bien no suelen multiplicarse en este ambiente. Un número mucho menor de bacterias anaerobias patógenas, que también forman parte de la microflora normal, muere tras un breve contacto con el oxígeno, incluso en concentraciones bajas.

Las bacterias anaerobias no esporuladas forman parte de la microflora normal residente en la superficie de las mucosas del ser humano y los animales. Sus reservorios principales son la boca, la porción inferior del tubo digestivo, la piel y el aparato genital femenino. Entre los distintos componentes de la microflora bucal, los anaerobios son los microor-ganismos comensales predominantes, y su concentración oscila entre 10^9/ml en la saliva y 10^{12}/ml en el raspado gingival. En la boca, la proporción de bacterias anaerobias respecto a las aerobias es variable, desde 1:1 en la superficie de los dientes hasta 1 000:1 en el espacio subgingival. En la porción superior del intestino normal, las bacterias anaerobias no se hallan en una cantidad importante hasta el íleon distal. En el colon, la proporción de anaerobios aumenta en grado considerable, conforme lo hacen los recuentos globales de bacterias. Por ejemplo, en el colon hay 10^{11} a 10^{12} microorganismos/g de heces, con una proporción aproximada de 1 000:1 entre anaerobios y aerobios. En el aparato genital femenino hay alrededor de 10^9 microorganismos/ml de secreción, con una proporción de 10:1, aproximadamente, entre anaerobios y aerobios.

Ahora es mucho más evidente que los anaerobios contribuyen de manera decisiva a conservar el equilibrio entre el hospedador y los microorganismos que lo colonizan. Hay cientos de especies distintas de microorganismos anaerobios que forman parte de la microflora normal del ser humano. En las muestras fecales se identifican hasta 500 especies diferentes de anaerobios, lo que indica la diversidad de dicha microflora. A pesar de esta compleja variedad de bacterias en la microflora

normal, en las infecciones del ser humano son relativamente pocas las especies que se aíslan por lo regular. Las infecciones por anaerobios se producen cuando se rompe el equilibrio armónico entre hospedador y bacterias. Cualquier región del cuerpo es vulnerable a la infección por estos microorganismos autóctonos al debilitarse las barreras cutáneas y mucosas por intervenciones quirúrgicas, traumatismos, tumores, isquemia o necrosis, las cuales reducen localmente la capacidad oxidorreductora de los tejidos. Como las zonas colonizadas por anaerobios contienen muchas especies bacterianas, la rotura de las barreras anatómicas favorece la penetración de múltiples microorganismos, dando lugar a infecciones mixtas en las que intervienen múltiples especies de anaerobios, junto con microorganismos facultativos o microaerófilos. Este tipo de infecciones mixtas se observa en la cabeza y el cuello (sinusitis crónica, otitis media crónica, angina de Ludwig y abscesos periodontales). Las infecciones por anaerobios más frecuentes del sistema nervioso central son los abscesos cerebrales y el empiema subdural. Los anaerobios son responsables de procesos pleuropulmonares como la neumonía por aspiración, la neumonía necrosante, los abscesos de pulmón o los empiemas. También desempeñan un papel importante en diversas infecciones abdominales, como las peritonitis y los abscesos hepáticos e intraabdominales (cap. 112). Asimismo se aíslan con frecuencia en infecciones del aparato genital femenino como la salpin-gitis, la pelviperitonitis, los abscesos tuboováricos, los abscesos vulvovaginales, los abortos sépticos y la endometritis (cap. 115). Las bacterias anaerobias son igualmente frecuentes en las infecciones de la piel, los tejidos blandos y los huesos, y en las bacteriemias.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aspectos etiológicos

La clasificación taxonómica de los anaerobios muestra evolución rápida, y surgen cambios frecuentes en la nomenclatura, a causa de las relaciones recién descubiertas entre especies bacterianas. Los principales cocos anaerobios grampositivos patógenos son las especies de *Peptostreptococcus*. Las especies más notables de este género que originan infecciones son *Peptostreptococcus micros, P. magnus, P. asaccharolyticus, P. anaerobius* y *P. prevotii*. Los clostridios (cap. 126) son bacilos grampositivos que han sido aislados de heridas, abscesos, sitios de infección abdominal y sangre. Los principales bacilos anaerobios gramnegativos que se identifican en infecciones en seres humanos pertenecen al grupo de *Bacteroides fragilis* y son también especies de *Fusobacterium, Prevotella* y *Porphyromonas*. Otros miembros de la familia Bacteroidaceae son *Bilophila wadsworthia*, que se ha identificado en sitios infectados, y según estudios, origina infecciones graves, incluidos bacteriemia, fascitis necrosante y abscesos. Dicho microorganismo suele ser resistente a varios antimicrobianos, incluidos imipenem, cefoxitima y otros betalactámicos. Pocas veces los bacilos no esporógenos anaerobios grampositivos producen infección en el ser humano. *Propionibacterium acnes*, causa infrecuente de infecciones por cuerpos extraños, es uno de los pocos bacilos grampositivos no clostridios que originan infecciones.

El grupo de *B. fragilis* contiene patógenos anaerobios que son los que se aíslan con mayor frecuencia en las infecciones clínicas. Algunos miembros del grupo son parte de la flora normal del intestino; comprenden especies diferentes, como *B. fragilis, B. thetaiotaomicron, B. distasonis, B. vulgatus, B. uniformis* y *B. ovatus*. Del grupo anterior el más importante en clínica es *B. fragilis*, que se aísla en cultivo. Sin embargo, se detecta en la flora fecal normal en número menor que el de otras especies de *Bacteroides*.

Un segundo grupo importante de microorganismos fenotípicamente similares son los que forman parte de la microflora local de la boca. Estos microorganismos se encuentran en lugares infectados que pueden estar sembrados con microflora bucal. Muchas de estas bacterias son productoras de pigmento y anteriormente se clasificaron como especies de *B. melaninogenicus.* La nomenclatura de este grupo ha experimentado ciertas modificaciones, de forma que ahora se conocen dos géneros distintos, *Prevotella* y *Porphyromonas,* a los que pertenecen diversas especies patógenas, entre ellas *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas asaccharolytica* y *Prevotella oralis*. Las especies de *Porphyromonas* y *Prevotella* causan infecciones delimitadas que pueden diseminarse por contigüidad.

En el aparato genital femenino, las cepas más frecuentes corresponden a los microorganismos que colonizan normalmente la vagina, como *Prevotella bivia* y *Prevotella disiens*, aunque *B. fragilis* es también habitual. Las especies de *Fusobacterium: F. necrophorum, F. nucleatum* y *F. varium*, que residen principalmente en la cavidad bucal y el tubo digestivo, también se aíslan de los sitios de infección clínica, entre otros de la neumonía necrosante y de los abscesos.

Las infecciones por anaerobios son casi siempre infecciones mixtas, con más de un microorganismo como agente responsable. Estas infecciones polimicrobianas pueden deberse a una o más especies de anaerobios o a combinaciones de microorganismos anaerobios y bacterias microaerófilas o facultativas que actúan sinérgicamente.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Estudio del paciente

Cuando se estudia a un enfermo con una presunta infección por bacterias anaerobias, el médico debe tener en cuenta diversos aspectos:

1. La mayor parte de los microorganismos que colonizan zonas de mucosa son comensales innocuos y muy pocos ocasionan una enfermedad.
2. Para que estos agentes produzcan una infección deben extenderse más allá de las barreras normales de las mucosas.
3. Es necesario que se den las condiciones que favorecen la propagación de estas bacterias, en particular un descenso de la capacidad de oxidorreducción. Entre ellas se encuentran las regiones traumatizadas, las zonas de destrucción hística o con deterioro del riego sanguíneo y las complicaciones de una infección previa que producen necrosis.
4. Hay una abundante y compleja microflora infecciosa. Por ejemplo, en el mismo foco de supuración se pueden aislar hasta 12 tipos diferentes de microorganismos.
5. Los anaerobios se encuentran ante todo en las cavidades abscesificadas o en los tejidos que son asiento de necrosis. El dato de un absceso en un enfermo en el que los cultivos habituales no logran aislar microorganismos es un dato esencial para sospechar que ese absceso contiene bacterias anaerobias. Es frecuente que las preparaciones de este "pus estéril" muestren gran abundancia de bacterias en la tinción de Gram. La fetidez del pus también debe sugerir la infección por anaerobios. Aunque algunos microorganismos facultativos, como *Staphylococcus aureus*, son asimismo capaces de producir abscesos, los abscesos viscerales o de los tejidos profundos deben hacen pensar en la posibilidad de una infección por anaerobios.
6. En muchas infecciones por anaerobios de tejidos profundos se encuentra gas.
7. Algunas especies (el mejor ejemplo es el grupo de *B. fragilis*) requieren un tratamiento específico. No obstante, muchas de estas infecciones sinérgicas pueden curar con antibióticos que actúan contra algunos, aunque no todos, los microorganismos causales. El tratamiento antimicrobiano, combinado con desbridamiento y drenaje, desorganiza e interrumpe las relaciones de interdependencia que mantienen las bacterias, y algunas de las especies que son resistentes al antibiótico no sobreviven sin los demás microorganismos infecciosos.
8. En los enfermos con infecciones por anaerobios puras son raras las manifestaciones de coagulación intravascular diseminada.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Epidemiología

Las dificultades para obtener cultivos apropiados, la contaminación de estos cultivos por la microflora normal o por bacterias aerobias y la falta de técnicas de cultivo fidedignas y de fácil ejecución han hecho que no dispongamos de datos exactos sobre la incidencia o la prevalencia de las infecciones por anaerobios. Sin embargo, estas infecciones son comunes en los hospitales con servicios de cirugía, traumatología, obstetricia y ginecología. En algunos centros, las bacterias anaerobias, ante todo *B. fragilis,* representan aproximadamente 4% de todos los hemocultivos positivos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patogenia

Las infecciones por bacterias anaerobias suelen producirse cuando las barreras anatómicas se interrumpen y la microflora local penetra hasta zonas previamente estériles. Debido a las exigencias específicas de crecimiento de los anaerobios y a su presencia como comensales en la superficie de las mucosas, deben cumplirse ciertas condiciones para que puedan atravesar las barreras mucosas y penetrar en tejidos con una capacidad de oxidorreducción disminuida. Por tanto, la isquemia hística, los traumatismos, las intervenciones quirúrgicas, la perforación de las vísceras, el choque o la aspiración proporcionan un ambiente propicio para la proliferación de estos microorganismos. En el caso de una víscera perforada, se vierten a la cavidad peritoneal cientos de especies de bacterias anaerobias, pero muchas de ellas no sobreviven porque los tejidos muy vascularizados suministran oxígeno en cuantía suficiente. La llegada de oxígeno al medio provoca la selección de los microorganismos más aerotolerantes.

Para que se establezca la infección es importante la capacidad de adherencia de los microorganismos a los tejidos del hospedador. Algunas especies bucales se adhieren al epitelio de los espacios subgingivales de la cavidad bucal. En realidad, *Prevotella melaninogenica* se une a otros microorganismos; *P. gingivalis* es una cepa que a menudo se identifica en la enfermedad periodontal. Estos microorganismos poseen fimbrias que facilitan su fijación. Algunas cepas de *Bacteroides* no encapsulados poseen, al parecer, prolongaciones que explican su capacidad de adherencia.

El factor de virulencia más investigado en los anaerobios no esporulados es la cápsula de polisacáridos de *B. fragilis.* Este polisacárido posee diferentes propiedades biológicas, como la de promover (debido a un motivo anfotérico peculiar de azúcares cargados) la formación de abscesos. La inducción de abscesos intraabdominales guarda relación con la capacidad del polisacárido de estimular la liberación de citocinas, en especial de interleucina (IL) 8, IL-17 y del factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor,* TNF-□) por las células peritoneales residentes. La liberación de citocinas y quimiocinas da lugar a quimiotaxis de polimorfonucleares (PMN) neutrófilos al peritoneo, donde se adhieren a las células mesoteliales inducidas por el TNF-□ para regular positivamente su expresión de la molécula de adherencia intercelular 1 (*intercellular adhesion molecule-1*, ICAM-1). Los PMN adheridos a las células que expresan ICAM-1 probablemente representen el nido en el que se origina el absceso. La administración profiláctica o terapéutica del polisacárido o de un agente mimético anfotérico a animales de experimentación confiere protección frente a la inducción de

abscesos tras la provocación con microorganismos intestinales capaces de inducir abscesos. Esta protección es mediada por linfocitos T que controlan la liberación de citocinas; al parecer la interleucina 10 es la citocina que se encarga predominantemente de la minusregulación de la respuesta hística observada en la formación de abscesos. Aunque el absceso es una respuesta defensiva del hospedador para localizar y contener las bacterias invasoras, la aparición del absceso en enfermos con sepsis suele obedecer a enfermedades crónicas y graves que exigen, junto con el tratamiento antimicrobiano, un drenaje quirúrgico.

Las bacterias anaerobias producen diversas exoproteínas que son capaces de potenciar su virulencia. La colagenasa elaborada por *P. gingivalis* puede acentuar la destrucción hística. Se ha identificado una enterotoxina en cepas de *B. fragilis* vinculada a enfermedad diarreica en animales y niños pequeños. Esta metaloproteasa dependiente del cinc de 20 kDa altera de forma reversible la forma de los complejos de uniones herméticas de las células del epitelio intestinal. Tanto *B. fragilis* como *P. melaninogenica* poseen lipopolisacáridos (endotoxinas) que son menos potentes que las endotoxinas propias de las bacterias aerobias gramnegativas. Esta relativa inactividad biológica podría explicar la menor frecuencia de la púrpura y la coagulación intravascular diseminada en la bacteriemia por *Bacteroides,* al contrario de lo que sucede en las bacteriemias por bacilos gramnegativos aerobios y facultativos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

Infecciones por anaerobios de la boca, la cabeza y el cuello

(véase también cap. 27) Las infecciones de la boca pueden originarse a partir de la placa dental supragingival o subgingival. La formación de la placa dental supragingival comienza con la adherencia de bacterias grampositivas a la superficie de los dientes. Este tipo de placa está sometido a las influencias de la saliva, los alimentos, la higiene bucal y los factores locales del hospedador. Una vez formada, la adquisición de bacterias patógenas, junto con el propio crecimiento de la placa, originan en último término la gingivitis. Los primeros cambios bacteriológicos de la placa supragingival inician una reacción inflamatoria de la encía, con edema, tumefacción y aumento del líquido gingival, y provocan el desarrollo de caries y de infecciones endodóncicas (de la pulpa). Además, estos cambios contribuyen a una alteración patogénica posterior de la placa subgingival, que aparece a causa de una higiene bucal escasa o deficiente.

La placa subgingival va acompañada de enfermedad periodontal y de infección diseminada procedente de la cavidad bucal. Las bacterias que colonizan la zona subgingival son principalmente anaerobias. Las más importantes son bacilos anaerobios gramnegativos pigmentados de negro, principalmente *P. gingivalis*, *P. asaccharolytica* y *P. melaninogenica.* Las infecciones de esta zona suelen ser mixtas, con participación de aerobios y anaerobios. Una vez establecida la infección local en los conductos radiculares o en la región periodontal, puede propagarse a la mandíbula, produciendo osteomielitis en los senos maxilares o en los tejidos de los espacios submandibulares o submentonianos, según cuáles sean los dientes afectados. La periodontitis puede producir también una infección diseminada que puede afectar al hueso y a los tejidos blandos adyacentes.

Gingivitis ulcerosa necrosante

La gingivitis puede convertirse en una infección necrosante (boca de trinchera, estomatitis de Vincent). El comienzo de la enfermedad suele ser repentino y se vincula con encías sensibles y sangrantes, halitosis y mal sabor de boca. La mucosa gingival, ante todo las papilas interdentarias, se ulceran y pueden estar cubiertas de exudado grisáceo fácil de desprender con una presión ligera. Puede haber manifestaciones generales, como fiebre, adenopatías cervicales y leucocitosis. A veces la gingivitis ulcerosa se extiende a la mucosa bucal, los dientes y el maxilar, provocando una extensa destrucción ósea y de tejidos blandos. Esta infección se denomina *mucositis ulcerosa necrosante aguda* (cancrum oris, noma). Destruye pronto los tejidos, provocando la caída de los

dientes y el desprendimiento de amplias zonas óseas, incluso de toda la mandíbula. Es frecuente un olor pútrido intenso, aunque las lesiones no son dolorosas. Por último, las lesiones gangrenosas curan dejando grandes defectos desfigurantes. Esta infección se observa ante todo después de enfermedades debilitantes o en niños con intensa desnutrición. Se ha observado también como complicación de la leucemia y en individuos con déficit genético de catalasa.

Infecciones necrosantes agudas de la faringe

Suelen acompañar a la gingivitis ulcerosa. Se produce una faringitis intensísima, halitosis y mal sabor de boca, junto con sensación de ahogo y fiebre. La exploración de la faringe revela inflamación edematosa de los pilares faríngeos, que aparecen rojos, ulcerados y cubiertos por una membrana grisácea que se desprende fácilmente. Son frecuentes la linfadenopatía y la leucocitosis. La enfermedad puede durar unos días o, si no recibe tratamiento, persistir durante semanas. Las lesiones comienzan siendo unilaterales, pero pueden propagarse al otro lado de la faringe o a la laringe. Si el paciente aspira material infectado se producirán abscesos pulmonares. La infección de los tejidos blandos de la región bucofacial puede ser o no de origen dental. La angina de Ludwig, una infección periodontal que suele originarse en el tercer molar, puede producir una celulitis submandibular con intensa inflamación local de los tejidos, dolor, trismo y desplazamiento posterosuperior de la lengua. La inflamación submandibular del cuello puede afectar a la deglución y originar obstrucción respiratoria. En algunos casos es preciso practicar una traqueotomía para salvar la vida del paciente.

Infecciones aponeuróticas

Estas infecciones se producen por diseminación de los microorganismos desde las vías respiratorias superiores hacia los espacios virtuales formados por los planos aponeuróticos de la cabeza y el cuello. La infección del espacio perimandibular suele afectar a los espacios submandibular, periamigdalino y parafaríngeo. Los abscesos periamigdalinos suelen aparecer en conjunción con faringitis. Las infecciones dentales complicadas se extienden a los espacios submandibular y vestibular. Estas dos líneas de entrada pueden provocar infecciones del espacio parafaríngeo. Aunque hay pocas descripciones bien documentadas sobre la bacteriología de estos síndromes, en muchos casos se ha demostrado la participación de los anaerobios de la microflora bucal. Las infecciones aponeuróticas por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* pueden ser secundarias a furúnculos o a impétigo, mientras que los anaerobios que acompañan a las infecciones de estos espacios proceden de enfermedades de las mucosas o de manipulaciones dentales, o bien aparecen espontáneamente.

Sinusitis y otitis

Es posible que la importancia de las bacterias anaerobias en la producción de sinusitis aguda esté infravalorada, debido a una recogida incorrecta de las muestras. En un estudio sobre sinusitis crónica se encontraron bacterias anaerobias en 52% de las muestras tomadas durante la frontoetmoidotomía externa o la antrotomía radical. Sin embargo, la antibioticoterapia sola contra

anaerobios no suele ser curativa. Las bacterias anaerobias intervienen con mucho mayor frecuencia en la otitis media supurativa crónica que en la otitis media aguda. El exudado purulento de las otorreas crónicas contiene anaerobios, en particular especies de *Bacteroides*, hasta en 50% de los enfermos. *B. fragilis* se aísla hasta en 28% de los enfermos con otitis media crónica.

Complicaciones de las infecciones por anaerobios de cabeza y cuello

La diseminación por contigüidad en sentido craneal de estas infecciones puede originar una osteomielitis del cráneo o de la mandíbula o infecciones intracraneales, como abscesos cerebrales o empiema subdural. La propagación en sentido caudal puede ocasionar mediastinitis o infecciones pleuropulmonares. También pueden producirse complicaciones hematógenas a partir de infecciones cefalocervicales por anaerobios. La bacteriemia, que a veces es polimicrobiana, puede ocasionar una endocarditis u otras infecciones a distancia. El síndrome de Lemierre, que era poco frecuente antes de que se contara con antimicrobianos, es una infección bucofaríngea aguda que origina tromboflebitis séptica en la yugular interna y frecuentes metástasis infecciosas (véase también "Infecciones óseas y articulares", más adelante en el presente capítulo). La causa usual es *F. necrophorum*. La infección comienza típicamente con un cuadro de faringitis, al que sigue invasión local en el espacio faríngeo lateral, con tromboflebitis resultante en la yugular interna. El sitio en que aparecen con mayor frecuencia las metástasis infecciosas son los pulmones. La tríada clínica típica detectada en series recientes consiste en faringitis, dolor a la palpación o hinchazón (o ambas) del cuello, e infiltrados pulmonares no cavitados.

Infecciones del sistema nervioso central

Los abscesos cerebrales a menudo se relacionan con bacterias anaerobias (cap. 360). Empleando técni-cas bacteriológicas idóneas, hasta en 85% de estas lesiones se encuentran bacterias anaerobias, por lo común cocos anaerobios grampositivos (en particular peptostreptococos) seguidos, en orden de frecuencia, por especies de *Fusobacterium* y *Bacteroides*. A menudo, en los abscesos cerebrales participan estreptococos microaerófilos o facultativos y coliformes, por lo que se trata de infecciones mixtas.

Infecciones pleuropulmonares

Las infecciones pleuropulmonares por anaerobios se originan por aspiración del contenido de la bucofaringe, debida en muchos casos a una alteración del estado de conciencia o a la ausencia del reflejo nauseoso. Hay cuatro síndromes clínicos relacionados con la infección pleuropulmonar por anaerobios secundaria a aspiración: neumonía por aspiración simple, neumonía necrosante, absceso pulmonar y empiema.

Neumonitis por aspiración

Este proceso debe distinguirse de otros síndromes clínicos vinculados a aspiración que no son de origen bacteriano. Hay un síndrome debido a la aspiración de un cuerpo sólido, por lo general alimentos. Es frecuente la obstrucción de los bronquios principales con la consiguiente atelectasia.

Existe una inflamación inespecífica moderada. El tratamiento consiste en la extracción del cuerpo extraño.

El segundo síndrome de aspiración se confunde más fácilmente con la aspiración bacteriana. Es el llamado *síndrome de Mendelson*, que se produce por insuficiencia del contenido gástrico y aspiración de sustancias químicas, por lo común jugo gástrico. Con gran rapidez se produce una inflamación pulmonar, con destrucción del revestimiento alveolar y trasudación de líquido hacia el espacio alveolar. Es característica la aparición de este síndrome horas después de la anestesia, cuando el reflejo nauseoso está deprimido. El enfermo presenta taquipnea, hipoxia y fiebre. Puede haber leucocitosis y la radiografía de tórax puede pasar pronto de la normalidad a la desaparición bilateral de la transparencia en un plazo de 8 a 24 h. La expectoración es mínima. Los signos y los síntomas pulmonares pueden resolverse pronto con el tratamiento sintomático o producir una insuficiencia respiratoria en cuestión de días debida al ulterior desarrollo de una sobreinfección bacteriana. No está indicado el tratamiento con antibióticos, excepto si sobreviene una infección bacteriana. Los signos de infección bacteriana son expectoración, fiebre persistente, leucocitosis y signos clínicos de sepsis.

A diferencia de estos síndromes, la neumonía bacteriana por aspiración se desarrolla con mayor lentitud. Se observa en pacientes hospitalizados con depresión del reflejo nauseoso, alteraciones de la deglución, portadores de sondas nasogástricas o endotraqueales, o en ancianos y en personas que sufren un deterioro transitorio de la conciencia después de una crisis convulsiva, un accidente apoplético o un episodio de amnesia de origen alcohólico. Es frecuente que aquéllos con este síndrome que ingresan en el hospital lleven varios días enfermos, quejándose por lo general de febrícula, malestar y expectoración. La anamnesis suele descubrir una predisposición a la aspiración, como una sobredosis de alcohol o la permanencia en una residencia geriátrica. Es característico que los esputos no sean fétidos, salvo que el proceso dure, al menos, una semana. En la tinción de Gram del esputo se identifica flora bacteriana mixta, con muchos polimorfonucleares. Los anaerobios detectados más comúnmente en el esputo en las infecciones mencionadas son especies pigmentadas y no pigmentadas de *Prevotella*, *F. nucleatum,* especies de *Peptostreptococcus* y especies de *Bacteroides*. Los cultivos son fiables sólo si se evita su contaminación con la flora normal de la boca, es decir, si se obtienen las muestras por medio de una técnica abierta en pulmón (toma de material de biopsia). En términos generales, el método mencionado no está indicado en la evaluación inicial de estos enfermos. La radiografía de tórax muestra consolidación de los segmentos pulmonares declives. Es decir, los basales de los lóbulos inferiores, si el enfermo aspiró estando en bipedestación o sentado; o el segmen-to posterior del lóbulo superior (por lo general derecho) o el superior del lóbulo inferior, si la aspiración se produjo en decúbito supino. Los microorganismos aislados corresponden a la microflora faríngea: *P. melaninogenica,* especies de *Fusobacterium* y cocos anaerobios son los más frecuentes. Los pacientes en los que la aspiración se produce estando hospitalizados también pueden contraer una infección mixta en la que participen bacilos intestinales gramnegativos.

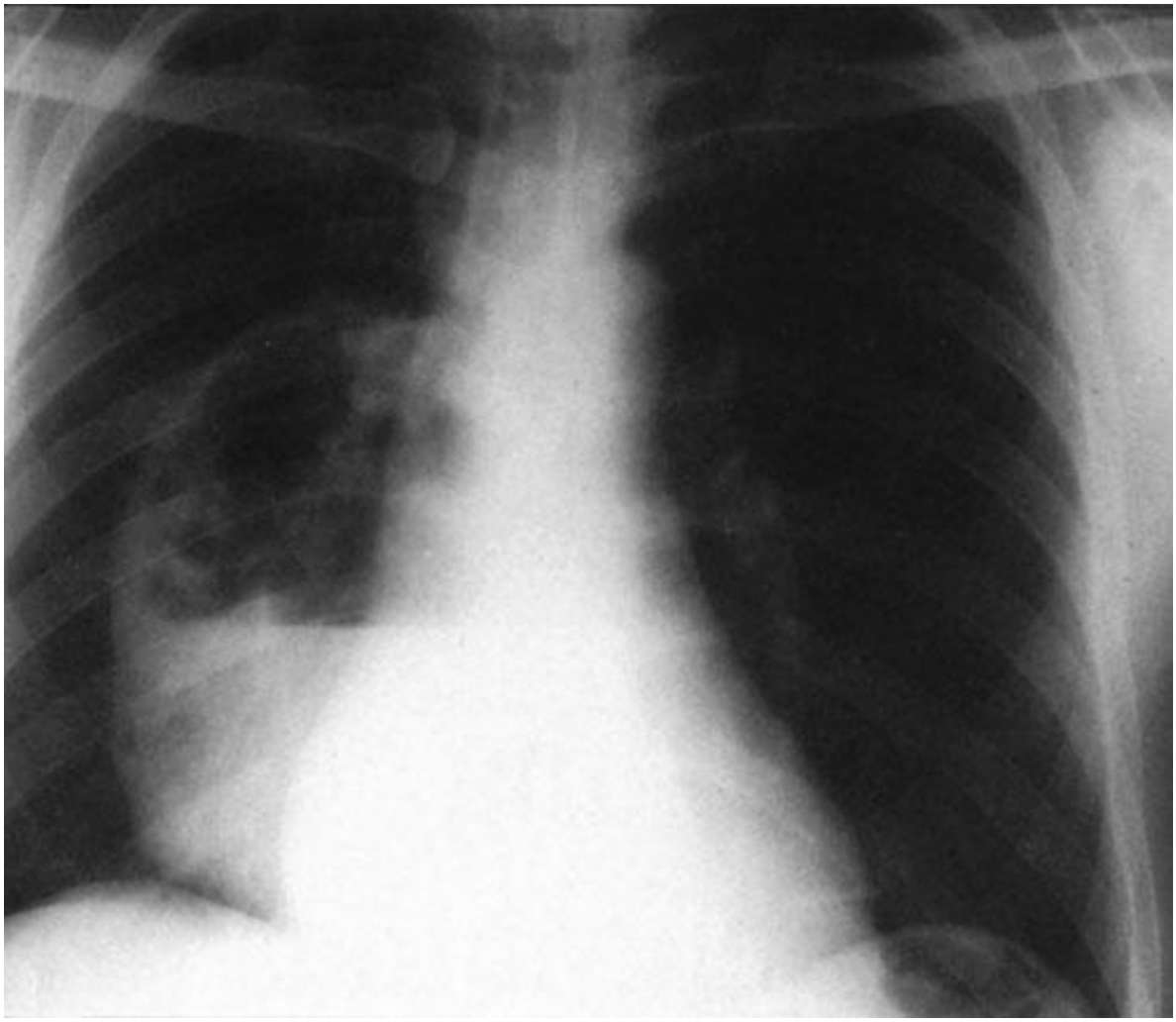
Neumonitis necrosante

Esta forma de neumonitis por anaerobios se caracteriza por múltiples abscesos pequeños que se extienden y afectan a varios segmentos pulmonares. El proceso puede ser insidioso o fulminante, y es un síndrome menos frecuente que la neumonía por aspiración o que el absceso pulmonar, ofreciendo manifestaciones de ambos tipos de infección.

Abscesos pulmonares por anaerobios

Se producen a causa de una infección pulmonar subaguda por anaerobios. En general, el síndrome clínico consiste en el antecedente de síntomas generales, como malestar, pérdida de peso, fiebre, escalofríos y esputo maloliente, que pueden durar semanas (cap. 239). Es característico que los enfermos que presentan abscesos pulmonares tengan infecciones dentales y periodontales, pero se han señalado abscesos de pulmón en enfermos edéntulos. Las cavidades abscesificadas pueden ser únicas o múltiples y suelen localizarse en segmentos pulmonares declives (fig. 148-1). Los abscesos por anaerobios deben distinguirse de los vinculados a la tuberculosis, a las neoplasias y a otros procesos. Predominan los anaerobios bucales, aunque *B. fragilis* se aísla hasta en 10% de los casos. También puede encontrarse *S. aureus.*

FIGURA 148-1.



Radiografía de tórax de un absceso en la mitad inferior del pulmón derecho en un alcohólico de 60 años. [Fuente: *GL Mandell (ed): Atlas of Infectious Diseases, Vol VI. Philadelphia Current Medicine Inc, Churchill Livingstone, 1996; con autorización.*]

Empiema

El empiema es manifestación de una infección pulmonar por anaerobios de larga evolución. Las manifestaciones clínicas son similares a las de otras infecciones pulmonares por anaerobios, entre ellas el esputo fétido. Los enfermos pueden quejarse de dolor precordial pleurítico y de intensa hipersensibilidad de la pared torácica.

El empiema puede quedar encubierto por una neumonitis suprayacente, y deberá sospecharse especialmente cuando la fiebre persista en un paciente que recibe antibióticos. Una exploración clínica diligente y una ecografía para localizar un empiema tabicado son los métodos de diagnóstico más importantes. Es frecuente la obtención de un exudado fétido mediante toracocentesis. Los cultivos del líquido pleural infectado dan una media de 3.5 especies de anaerobios y 0.6 especies de bacterias facultativas o aerobias. Es necesario el drenaje. Pueden transcurrir varios meses hasta alcanzar la mejoría, la recuperación de la sensación de bienestar y la resolución del proceso.

La extensión a partir de una infección subdiafragmática también puede ocasionar un empiema por anaerobios. Las embolias pulmonares sépticas pueden originarse a partir de infecciones intraabdominales o del aparato genital femenino y pueden producir una neumonía por anaerobios.

Infecciones intraabdominales

En un número reducido de niños pequeños y adultos, *B. fragilis* enterotoxígeno ha concurrido con diarrea acuosa. En estudios de casos y testigos de niños con diarrea no diagnosticada se aisló este microorganismo en un número bastante mayor de niños con diarrea que en los testigos. Este microorganismo puede desempeñar un papel importante en una pequeña proporción de los casos de enfermedad diarreica de la infancia. La enterocolitis neutropénica (tiflitis) se ha relacionado con infección por anaerobios en el ciego, pero (en el contexto de la neutropenia [cap. 72]) puede afectar a la totalidad del intestino. Los paciente suelen presentar fiebre, dolor, hipersensibilidad, distensión abdominal y diarrea acuosa. La pared intestinal está edematosa, con hemorragias y necrosis. Algunos expertos consideran que el patógeno primario es *Clostridium septicum*, pero también se ha implicado a otros clostridios y a infecciones mixtas por anaerobios. Más de 50% de los pacientes con signos clínicos precoces puede beneficiarse del tratamiento antibiótico y del reposo intestinal. → ***El capítulo 112 recoge una descripción completa de las infecciones intraabdominales.***

Infecciones pélvicas

La vagina de la mujer sana es uno de los principales reservorios de bacterias aerobias y anaerobias. En la microflora normal del aparato genital femenino los anaerobios superan a los aerobios en una proporción aproximada de 10:1, y también se encuentran cocos grampositivos y especies de

Bacteroides. Los anaerobios se aíslan en la mayoría de los pacientes con infecciones genitales no originadas por un microorganismo patógeno de transmisión sexual. Los principales agentes patógenos anaerobios son *B. fragilis, P. bivia, P. disiens, P. melaninogenica,* cocos anaerobios y especies de clostridios. Los anaerobios se encuentran con frecuencia en los abscesos tuboováricos, los abortos sépticos, los abscesos pélvicos, la endometritis y en la infección de heridas posoperatorias, ante todo después de realizar histerectomías. Aunque con frecuencia estas infecciones son mixtas, con participación de anaerobios y coliformes, las infecciones por anaerobios puras, sin coliformes ni otras especies de bacterias facultativas, son más frecuentes en las infecciones pélvicas que en las intraabdominales y se caracterizan por el drenaje de pus o sangre de olor pútrido desde el útero, hipersensibilidad local en la pelvis o hipersensibilidad uterina generalizada, fiebre persistente y escalofríos. Estas infecciones pueden complicarse con tromboflebitis supurativa de las venas pélvicas y desencadenar episodios repetidos de embolias pulmonares sépticas.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16319384]

Las bacterias anaerobias se consideran factores que contribuyen a la causa de la vaginosis bacteriana, un síndrome caracterizado por una profusa secreción maloliente y un mayor número de bacterias en la vagina, entre ellas *Gardnerella vaginalis,* especies de *Prevotella,* especies de *Mobiluncus,* peptostreptococos y micoplasmas genitales. Se piensa que las bacterias anaerobias tienen una participación importante en el origen de la enfermedad inflamatoria pélvica (cap. 115), y en varios estudios se ha demostrado relación entre el desarrollo de esta última y la vaginosis bacteriana.

Las infecciones pélvicas por especies de *Actinomyces* se han asociado con el uso de dispositivos intrauterinos (cap. 147).

Infecciones de la piel y de los tejidos blandos

Las lesiones cutáneas, óseas o de los tejidos blandos por traumatismos, isquemia o intervenciones quirúrgicas crean un medio apropiado para las infecciones por anaerobios. Dichas infecciones se producen con mayor frecuencia en regiones predispuestas a la contaminación con heces o con secreciones de las vías respiratorias superiores. Ejemplos de ellas son las infecciones que acompañan a la cirugía intestinal, las úlceras por decúbito o las mordeduras infligidas por seres humanos. Las bacterias anaerobias pueden aislarse en casos de celulitis crepitante, celulitis sinérgica, o en la gangrena y la fascitis necrosante (caps. 110 y 126). Estos microorganismos se han aislado también en abscesos cutáneos, abscesos rectales o infecciones de las glándulas sudoríparas axilares (hidradenitis supurativa). A menudo se cultivan anaerobios en las úlceras de los pies de pacientes diabéticos.

Estas infecciones cutáneas o de tejidos blandos suelen ser polimicrobianas. Se puede aislar un promedio de 4.8 especies bacterianas, con una proporción aproximada de 3:2 entre anaerobios y aerobios. Los microorganismos que se encuentran más a menudo son especies de *Bacteroides*,

especies de peptostreptococos, enterococos, especies de clostridios y especies de *Proteus*. La presencia de anaerobios en este tipo de infecciones se vincula con una mayor frecuencia a fiebre, lesiones malolientes, presencia de gas en los tejidos o una úlcera visible en el pie.

La *gangrena sinérgica* (*gangrena de Meleney*) por bacterias anaerobias se caracteriza por un dolor de extraordinaria intensidad, enrojecimiento y tumefacción, seguidos de induración. Se observa un eritema que rodea una zona central de necrosis. A medida que la necrosis y el eritema se extienden hacia la periferia, en el centro se forma una úlcera con tejido de granulación. El único síntoma es el dolor; la fiebre no es frecuente. En la mayor parte de estas infecciones suelen intervenir combinaciones de especies de *Peptostreptococcus* y *S. aureus*; la localización habitual de la infección es una herida quirúrgica abdominal o la zona que rodea la úlcera de un miembro. El tratamiento consiste en extirpación quirúrgica del tejido necrótico y administración de antimicrobianos.

La *fascitis necrosante*, enfermedad destructiva de propagación rápida a las aponeurosis, suele atribuirse a estreptococos del grupo A (cap. 121), pero también puede constituir una infección mixta en la que participen anaerobios y aerobios. Los anaerobios aislados con mayor frecuencia en tales infecciones son especies de *Peptostreptococcus* y de *Bacteroides*. Es posible encontrar gas en los tejidos. De la misma forma, la mionecrosis puede ir acompañada de infección mixta por anaerobios. La *gangrena de Fournier* consiste en una celulitis que afecta al escroto, el perineo y la pared abdominal anterior, donde la microflora anaerobia mixta se propaga a lo largo de los planos aponeuróticos externos profundos y ocasiona una extensa pérdida cutánea.

Infecciones óseas y articulares

Aunque la actinomicosis (cap. 147) es, en todo el mundo, la causa más común de infecciones por anaerobios del hueso, también pueden aislarse otros microorganismos, como especies de *Peptostreptococcus* o cocos microaerófilos, especies de *Bacteroides*, de *Fusobacterium* y de *Clostridium*. Estas infecciones a menudo causan infecciones de los tejidos blandos adyacentes; la siembra hematógena en el hueso no es frecuente. En las infecciones del maxilar superior y la mandíbula se encuentran especies de *Prevotella* y *Porphyromonas*, mientras que en las osteomielitis de los huesos largos que siguen a fracturas o traumatismos se han descrito como microorganismos anaerobios especies de *Clostridium.* También se han aislado fusobacterias en cultivo puro de osteomielitis adyacentes a los senos paranasales. En las infecciones que afectan al cráneo, la mastoides y los implantes protésicos en el hueso se han descrito especies de *Peptostreptococcus* y cocos como microorganismos patógenos importantes. En los pacientes con osteomielitis (cap. 111), la muestra para cultivo más fiable es una muestra de biopsia ósea sin tejido cutáneo o subcutáneo normal no infectado. En los pacientes con osteomielitis por anaerobios con frecuencia se aísla una flora mixta a partir de una muestra de biopsia ósea.

En la artritis séptica por anaerobios se aíslan principalmente especies de *Fusobacterium*. Casi todos estos enfermos presentan infecciones peri-amigdalinas no controladas que evolucionan hacia la

tromboflebitis séptica de las venas del cuello (síndrome de Lemierre) y acaban en una diseminación hematógena que muestra predilección por las articulaciones. A diferencia de la osteomielitis por anaerobios, la mayor parte de las pioartritis por anaerobios no son polimicrobianas y pueden adquirirse por vía hematógena. Los anaerobios son patógenos importantes en las infecciones de las prótesis articulares: los agentes causales de estas infecciones (como especies de *Peptostreptococcus* y *Propionibacterium acnes*) forman parte de la microflora normal de la piel.

Bacteriemia

La bacteriemia transitoria es un acontecimiento bien conocido que se observa en personas sanas cuando se lesiona la barrera anatómica de las mucosas (p. ej., extracciones dentales o raspado dental). Estos episodios bacteriémicos, que a menudo se deben a anaerobios, no suelen tener consecuencias patológicas. Sin embargo, utilizando las técnicas de cultivo adecuadas se encuentran bacterias anaerobias en los hemocultivos de los pacientes con enfermedades clínicas. *B. fragilis* es el anaerobio que con mayor frecuencia se aísla en el torrente sanguíneo como único responsable.

En los últimos años ha ido disminuyendo la tasa de aislamiento de las bacterias anaerobias en los hemocultivos. Los estudios realizados en el decenio de 1970 y principios del decenio de 1980 revelaban un crecimiento de anaerobios en 10 a 15% de los hemocultivos positivos, mientras que estudios más recientes han encontrado tasas de tan sólo 4%. No se conoce la causa de este cambio, pero podría guardar relación con la profilaxis antibiótica previa a la cirugía intestinal, la identificación más precoz de las infecciones delimitadas y el uso empírico de antibióticos de amplio espectro en casos de presunta infección.

Una vez identificado el microorganismo, por lo general es posible deducir la puerta de entrada al torrente sanguíneo y el problema subyacente que condujo a la invasión de la sangre conociendo su lugar de residencia habitual. Por ejemplo, la bacteriemia mixta por anaerobios, incluido *B. fragilis*, indica una afección del colon con interrupción de la mucosa por neoplasias, diverticulitis u otras lesiones inflamatorias. Las manifestaciones iniciales están condicionadas por la puerta de entrada y reflejan la localización del proceso. Cuando se produce una invasión del torrente circulatorio los pacientes pueden presentar muy mal estado general, con escalofríos y fiebre de hasta 40.6°C. El cuadro clínico puede ser bastante parecido al de la sepsis por bacilos aerobios gramnegativos. Aunque en la bacteriemia por anaerobios se han señalado otras complicaciones, como tromboflebitis séptica y choque séptico, su incidencia vinculada a la bacteriemia por anaerobios es escasa. La bacteriemia por anaerobios es un proceso potencialmente mortal que exige un diagnóstico rápido y un tratamiento apropiado. La mortalidad parece aumentar con la edad del paciente (con tasas comunicadas superiores a 66% en los pacientes mayores de 60 años), con los aislamientos polimicrobianos en el torrente circulatorio y con la imposibilidad de extirpar el foco de infección por vía quirúrgica.

Endocarditis y pericarditis

(véase también el cap. 109) La endocarditis por anaerobios es poco frecuente. Sin embargo, los

estreptococos anaerobios, que con frecuencia se clasifican incorrectamente, son responsables de esta enfermedad con mayor frecuencia de lo que suele creerse. Los anaerobios gramnegativos sólo en raras ocasiones producen endocarditis. Los signos y síntomas de endocarditis por anaerobios son semejantes a los de la endocarditis por microorganismos facultativos. La mortalidad relacionada con la endocarditis por anaeróbicos se ha situado entre 21 y 43 por ciento.

Los anaerobios, en particular *B. fragilis* y las especies de *Peptostreptococcus*, sólo excepcionalmente se encuentran en el líquido pleural infectado. La pericarditis por anaerobios se vincula con una tasa de mortalidad superior a 50 por ciento.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

Hay tres pasos decisivos en el diagnóstico de la infección por anaerobios: 1) obtención correcta de las muestras, 2) traslado rápido de las mismas al laboratorio de microbiología, preferentemente en medios para anaerobios, y 3) manipulación adecuada de las muestras en el laboratorio. La toma de muestras debe realizarse meticulosamente en los focos infectados, evitando la contaminación con microflora normal. Si esta contaminación es probable, la muestra no deberá internarse para estudio en el laboratorio. Son ejemplos de muestras inaceptables para cultivo de anaerobios el esputo recogido de la expectoración o por aspiración nasotraqueal, las muestras tomadas con broncoscopio, las tomas directas a través de la cúpula vaginal, las muestras de orina recogidas por micción y las heces. Las muestras que pueden cultivarse para anaerobios son: sangre, líquido pleural, muestras de aspiración transtraqueal, pus obtenido directamente por aspiración de una cavidad abscesada, líquido obtenido por culdocentesis, orina de la vejiga aspirada por punción suprapúbica, líquido cefalorraquídeo y muestras obtenidas por punción pulmonar.

Dado que incluso una breve exposición al oxígeno puede destruir algunas bacterias anaerobias e impedir su aislamiento en el laboratorio, cuando se aspira un absceso cavitado se debe expulsar el aire de la jeringuilla utilizada para aspirar la cavidad y clavar la punta de la aguja en un tapón de goma estéril. Hay que tomar las precauciones adecuadas cuando se manipulan las agujas contaminadas. Las muestras pueden inyectarse en frascos de transporte que contienen un medio reducido o llevarlos inmediatamente, dentro de la propia jeringuilla, al laboratorio. En general no se emplean escobillones, pero si se utilizan, deberán colocarse en un medio de transporte semisólido reducido antes de enviarlos al laboratorio. Un retraso en el traslado puede motivar un fracaso en el aislamiento de los anaerobios, debido al contacto con el oxígeno o a la proliferación de microorganismos facultativos que eliminan o encubren a los anaerobios existentes. Todas las muestras procedentes de presuntas infecciones por anaerobios deben ser teñidas con Gram y examinadas en busca de microorganismos con una forma característica. No es raro que los microorganismos aparezcan en la tinción de Gram pero que no se aíslen en los cultivos. Si un material purulento es estéril, o los microorganismos se ven en la tinción de Gram pero no crecen en el cultivo, deberá sospecharse que se trata de anaerobios.

La dificultad y el tiempo que se tarda en aislar las bacterias anaerobias con frecuencia obligan a basar el diagnóstico de estas infecciones en los signos de sospecha. Ciertas localizaciones (como los tejidos avasculares o necróticos) con una capacidad de oxidorreducción disminuida, apoyan el

diagnóstico de infección por anaerobios. Si las infecciones aparecen en la vecindad de superficies mucosas, normalmente colonizadas por mi-croflora anaerobia, como el tubo digestivo, el aparato genital femenino o la bucofaringe, deberá pensarse en los anaerobios como posibles agentes causales. Es frecuente un olor pútrido, ya que los anaerobios producen ciertos ácidos orgánicos cuando proliferan en el tejido necrótico; su presencia es casi patognomónica de infección por anaerobios, pero su ausencia no excluye a estos microorganismos como posibles agentes causales. Como los anaerobios a menudo coexisten con otras bacterias para producir infecciones sinérgicas o mixtas, los exudados teñidos con Gram con frecuencia revelan abundantes bacilos y cocos polimorfos, compatibles con microorganismos anaerobios. Algunas veces, estos microorganismos ofrecerán las características morfológicas propias de especies bien definidas.

La presencia de gas en los tejidos es un sólido argumento a favor de una infección por anaerobios, pero no es diagnóstica. Cuando los cultivos a partir de zonas claramente infectadas resultan negativos, o crecen únicamente estreptococos o una sola especie aerobia (como *Escherichia coli*), habiéndose demostrado por tinción de Gram una microflora mixta, debe suponerse que los anaerobios no crecieron por algún fallo del transporte o de las técnicas de cultivo. El hecho de que un enfermo no mejore con antibióticos que no son activos contra los anaerobios, como los aminoglucósidos y, en algunas circunstancias, la penicilina, las cefalosporinas y las tetraciclinas, indica la posibilidad de una infección por anaerobios.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

El tratamiento eficaz de las infecciones por anaerobios consiste en una combinación de antibióticos apropiados, extirpación quirúrgica, desbridamiento de los tejidos desvitalizados y drenaje. Se deben cerrar inmediatamente las perforaciones, drenar los espacios cerrados, descomprimir los compartimientos hísticos y asegurar un riego sanguíneo suficiente. El drenaje de los abscesos cavitados debe efectuarse tan pronto como se localicen o aparezca fluctuación. Aunque anteriormente era necesaria la cirugía para realizar un drenaje, el desarrollo de la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT), la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) y la ecografía permite hoy a los radiólogos encargados del diagnóstico efectuar el drenaje percutáneo de los abscesos de distintas localizaciones.

Antibioticoterapia y resistencia

La elección del tratamiento inicial suele basarse en los patrones de resistencia conocidos de ciertas especies, en la probabilidad de encontrar determinada especie en el caso en cuestión y en los resultados de la tinción de Gram. Los antibióticos con actividad frente a especies de *Bacteroides*, especies de *Porphyromonas* y *Prevotella* resistentes a la penicilina y especies de *Fusobacterium*, pueden agruparse en cuatro categorías sobre la base de su actividad previsible frente a los anaerobios (cuadro 148-1). (Prácticamente todos los fármacos relacionados tienen efectos secundarios tóxicos, que se describen en detalle en el cap. 118.) En muchas infecciones los anaerobios tienden a estar mezclados con coliformes y otros microorganismos facultativos, por lo que en general se aconseja emplear fármacos activos contra ambas clases de agentes, aerobios y anaerobios. La elección empírica de los antibióticos para los anaerobios en las infecciones mixtas podrá realizarse casi siempre de forma fiable, puesto que es fácil pronosticar el patrón de sensibilidad antimicrobiana (cap. 118 y cuadro 148-1).

Cuadro 148-1. Antibioticoterapia contra infecciones en que participan los bacilos gramnegativos anaerobios más comunes

Categoría 1 (Resistencia <2%)	Categoría 2 (Resistencia <15%)	Categoría 3 (Resistencia variable)	Categoría 4 (Resistencia)
Imipenem	Cefoxitina	Penicilina	Aminoglucósidos
Meropenem	Clindamicina	Cefalosporinas	Quinolonas[b]
Metronidazol[a]	Penicilinas antipseudomoniásicas en dosis altas	Tetraciclina	Monobactámicos
Ampicilina-sulbactam		Vancomicina	
Ticarcilina-ácido clavulánico		Eritromicina	
Piperacilina-tazobactam			
Cloranfenicol[c]			

[a] A menudo es necesario administrarlo en combinación con un fármaco que actúe contra bacterias aerobias. En el caso de infecciones que surgen en plano infradiafragmático, resulta esencial la administración de fármacos contra gramnegativos aerobios. En el caso de infecciones de origen bucal se agrega un producto que actúe contra aerobios grampositivos. El metronidazol tampoco es activo contra *Actinomyces, Propionibacterium* u otros bacilos no esporógenos grampositivos (como *Eubacterium, Bifidobacterium*) y no es fiable contra los peptostreptococos.

[b] Al parecer, la moxifloxacina posee actividad *in vitro* contra muchos anaerobios.

[c] Es probable que el cloranfenicol no tenga la misma eficacia que otros antimicrobianos de la categoría 1 para combatir infecciones por anaerobios.

La obtención de antibioticogramas de bacterias anaerobias ha sido una labor difícil y ha dado resultados controvertidos. La lentitud con que proliferan muchos anaerobios, la falta de métodos estandarizados y de normas de interés clínico en cuanto a resistencia, así como los resultados generalmente satisfactorios obtenidos con el tratamiento empírico, han mermado el interés por estudiar la sensibilidad de dichos microorganismos a los antibióticos. Sin embargo, en un estudio reciente se estimaron tasas de mortalidad de 45 y 16% en enfermos tratados con antibióticos contra *Bacteroides* aislados en sangre al parecer resistentes y sensibles, respectivamente, al agente utilizado. Las cifras sugieren que los métodos para medir sensibilidad *in vitro* deben hacerse en *Bacteroides* aislados de sujetos hospitalizados con bacteriemia y que los resultados de tales pruebas deben orientar el tratamiento.

Las especies de alcance clínico de *Bacteroides* son esencialmente resistentes a la penicilina, y los índices de resistencia a dicho antibiótico entre *Porphyromonas, Prevotella* y especies de *Fusobacterium* han aumentado pronto. Son frecuentes los fracasos del tratamiento cuando se trata de una infección por *Bacteroides* (en particular *B. fragilis*) documentada con penicilina o con cefalosporinas de primera generación. El número de antimicrobianos eficaces contra especies de

Bacteroides ha aumentado, y en la actualidad disponemos de varias posibilidades satisfactorias (cuadro 148-1). En general, pueden obtenerse tasas de curación superiores a 80% en los pacientes con infección por *Bacteroides* mediante un tratamiento antimicrobiano apropiado aunado a drenaje.

La resistencia al metronidazol se ha descrito sólo rara vez en las especies de *Bacteroides*. Este fármaco, que es bien tolerado, alcanza concentraciones importantes en el suero y también puede encontrarse en altas concentraciones en la cavidad abscesificada, y debe considerarse un tratamiento de primera línea frente a la infección por *Bacteroides*. No obstante, si se utiliza para tratar infecciones mixtas por anaerobios y aerobios es imprescindible administrar otros antibióticos al tiempo. El metronidazol es inactivo frente a las bacterias aerobias y facultativas, *Actinomyces* y *Propionibacterium*. La sensibilidad de los peptostreptococos a este fármaco es imprevisible, y la penicilina sigue siendo el fármaco preferente.

Si el paciente no responde a uno de los fármacos de las categorías 1o 2 (cuadro 148-1), debe valorarse la posibilidad de utilizar otro tratamiento y de evaluar los patrones de resistencia de las cepas de *Bacteroides*. Aunque no se ha descrito resistencia *in vitro* al cloranfenicol de las especies de *Bacteroides* es posible que este fármaco no sea tan eficaz como otros fármacos de la categoría 1. La ampicilina-sulbactam, la ticarcilina-ácido clavulánico, la piperacilina-tazobactam, el imipenem y el meropenem han sido eficaces en el tratamiento de la infección por *B. fragilis*. Algunas quinolonas nuevas, como la moxifloxacina, parecen ser muy activas *in vitro* contra algunos anaerobios, incluido *B. fragilis*, pero no lo son contra todos los miembros del grupo de dicho microorganismo; los aspectos por considerar en su empleo se confirmarán únicamente después de hacer estudios apropiados en seres humanos.

Tratamiento de las infecciones de lugares específicos

En el contexto clínico es preciso ajustar los regímenes específicos de tratamiento al foco de infección inicial. La duración del tratamiento también depende del foco de infección; el lector deberá consultar las recomendaciones en los capítulos específicos relativos a cada foco de infección determinado.

Se ha descrito la producción de betalactamasa por cepas de anaerobios que por lo común se aíslan en infecciones supradiafragmáticas. Hasta 60% de las cepas clínicas clasificadas, como *Prevotella,* las especies de *Porphyromonas,* las especies de *Bacteroides* distintas a *B. fragilis* y las especies de *Fusobacterium* producen betalactamasa. Las implicaciones clínicas de esta resistencia vienen sugeridas por los resultados de ciertos estudios, que indican que la clindamicina es superior a la penicilina (que du-rante muchos años se consideró el antibiótico de referencia) para el tratamiento de los abscesos pulmonares. Cabe atribuir los resultados satisfactorios de la clindamicina a un espectro de actividad más amplio frente a los anaerobios bucales; por consiguiente, es probable que una combinación de penicilina o metronidazol u otra combinación antibiótica que sea activa frente a los aerobios y anaerobios bucales presente la misma eficacia que la clindamicina. En los abscesos pulmonares la broncoscopia sólo está indicada para descartar una obstrucción de la vía respiratoria y no favorece el drenaje; en cualquier caso, debe diferirse hasta que el régimen

antimicrobiano haya comenzado a afectar al proceso patológico, de forma que el procedimiento no disemine la infección. La cirugía prácticamente nunca está indicada, debido al riesgo de verter el contenido del absceso en los pulmones.

Aunque una gran parte de las infecciones por anaerobios bucales y la mayor parte de los casos de neumonía por anaerobios siguen respondiendo al tratamiento con penicilina, algunas infecciones originados por microorganismos bucales no responden a este fármaco, y en estos casos se recomienda el uso de antibióticos eficaces contra los anaerobios resistentes a la penicilina (cuadro 148-1). Las infecciones que pueden poner en peligro la vida en las que interviene microflora anaerobia de la boca, como las de los espacios de la cabeza y el cuello, deben ser tratadas empíricamente como si se tratara de anaerobios resistentes a la penicilina. Las infecciones menos graves con participación de la microflora bucal pueden ser tratadas sólo con penicilina; si el paciente responde mal a este tratamiento se añadirá metronidazol (o se sustituirá la penicilina por clindamicina). Las combinaciones de antibióticos empleadas para tratar las infecciones mixtas de origen bucal deben incluir fármacos con actividad frente a la microflora aerobia grampositiva de la cavidad bucal.

El cloranfenicol se ha utilizado con éxito frente a las infecciones por anaerobios del sistema nervioso central en dosis de 30 a 60mg/kg al día. La dosis exacta depende de la gravedad de la enfermedad. No obstante, la bencilpenicilina y el metronidazol también pueden cruzar la barrera hematoencefálica y son bactericidas para muchos microorganismos anaerobios (cap. 360).

Las infecciones por anaerobios que se originan por debajo del diafragma (p. ej., infecciones cólicas e intraabdominales) deben tratarse específicamente con fármacos activos frente a las especies de *Bacteroides* (cuadro 148-1). En la sepsis intraabdominal (cap. 112), el uso de antibióticos eficaces contra los anaerobios resistentes a la penicilina ha reducido mucho la incidencia de infecciones posoperatorias y de complicaciones infecciosas graves. Específicamente, para una cobertura de amplio espectro debe incluirse un fármaco de la categoría 1 (cuadro 148-1). En el cuadro 148-2 se recogen las dosis recomendadas para los fármacos de la categoría 1 de uso habitual. El tratamiento de la sepsis intraabdominal debe incluir también fármacos activos frente a la microflora aerobia gramnegativa del intestino. Si se sospecha la participación de bacterias grampositivas como enterococos, debe añadirse am-picilina o vancomicina.

Cuadro 148-2. Dosis y pautas de tratamiento de las infecciones graves por bacilos anaerobios gramnegativos comunes

Tratamiento de primera línea	Dosis	Pauta[a]
Metronidazol[b]	500 mg	Cada 6 h
Ticarcilina-ácido clavulánico	3.1 g	Cada 4 h
Piperacilina-tazobactam	3.375 g	Cada 6 h
Imipenem	0.5 g	Cada 6 h
Meropenem	1.0 g	Cada 8 h

[a] En los capítulos relativos a las enfermedades en cuestión pueden consultarse las reco-mendaciones específicas.

[b] En general debe utilizarse en combinación con fármacos activos frente a microorganismos aerobios o facultativos.

Nota: Todos los fármacos se administran por vía intravenosa.

Los casos de osteomielitis por anaerobios en los que se aísla una microflora mixta de una muestra de biopsia ósea deben tratarse con una pauta activa contra todas las cepas. Cuando se identifica un microorganismo anaerobio como el principal o el único agente infeccioso en una articulación, la duración del tratamiento debe ser similar a la utilizada para la artritis causada por bacterias anaerobias (cap. 314). El método debe consistir en el tratamiento de cualquier enfermedad subyacente, la administración de antimicrobianos apropiados, la inmovilización articular temporal, el drenaje percutáneo de los derrames y, por lo común, la retirada de las prótesis o los dispositivos de fijación interna infectados. Para la eliminación del tejido necrótico que puede albergar y mantener las infecciones por anaerobios son esenciales los procedimientos de drenaje quirúrgico y desbridamiento como la secues-trectomía.

Se ha demostrado que el pronóstico de la bacteriemia por anaerobios es bastante mejor en los pacientes que reciben al principio el tratamiento apropiado o que pasan a recibir el tratamiento oportuno en función de los resultados de la sensibilidad a los antibióticos.

Fracaso del tratamiento

Las infecciones por anaerobios que dejan de responder al tratamiento o que recidivan deben volver a estudiarse. Hay que replantear el drenaje o el desbridamiento quirúrgico y descartar la sobreinfección por bacterias gramnegativas aerobias o facultativas resistentes. También hay que descartar una resistencia a los fármacos; si existe resistencia, al repetir los cultivos es posible que se siga aislando el microorganismo inicial.

Medidas de sostén

Otras medidas de sostén para tratar las infecciones por anaerobios son atender al equilibrio hidroelectrolítico (ya que la formación de extensos edemas locales puede provocar hipoalbuminemia); apoyo hemodinámico en caso de choque séptico; inmovilización de la extremidad infectada; nutrición adecuada durante las infecciones crónicas mediante alimentación

parenteral; alivio del dolor y anticoagulación con heparina para evitar la tromboflebitis. Algunos autores recomiendan el tratamiento con oxígeno hiperbárico para los pacientes con infecciones por anaerobios graves de los tejidos blandos, aunque no se ha demostrado su utilidad en ensayos controlados.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Aldridge KE et al: Bacteremia due to *Bacteroides fragilis* group: Distribution of species, beta-lactamase production and antimicrobial susceptibility patterns. Antimicrob Agents Chemother 47:148, 2003 [PMID: 12499183]

Aldridge KE et al: Multicenter survey of the changing in vitro antimicrobial susceptibilities of clinical isolates of *Bacteroides fragilis* group, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, and *Peptostreptococcus* species. Antimicrob Agents Chemother 4:1238, 2001

Brook I: Endocarditis due to anaerobic bacteria. Cardiology 98:1, 2002 [PMID: 12373039]

Chirinos JA et al: The evolution of Lemierre syndrome: Report of 2 cases and review of the literature. Medicine 81:458, 2002 [PMID: 12441902]

Chung DR et al: CD4+ T cells mediate abscess formation in intraabdominal sepsis by an IL-17 dependent mechanism. J Immunol 170:1958, 2003 [PMID: 12574364]

Citron DM et al: 2001: An anaerobe odyssey. Clin Infect Dis 35:S1, 2002

Finegold SM: Anaerobic bacteria: General concepts, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 2000, pp 2519–2537

Finegold SM: Overview of clinically important anaerobes. Clin Infect Dis 20:S205, 1995

Krinos CM et al: Extensive surface diversity of a commensal microorganism by multiple DNA inversions. Nature 414:555, 2001 [PMID: 11734857]

Nguyen MH et al: Antimicrobial resistance and clinical outcome of *Bacteroides* bacteremia: Findings of a multicenter prospective observational trial. Clin Infect Dis 30:870, 2000 [PMID: 10852736]

Oh H et al: Mechanism of quinolone resistance in anaerobic bacteria. Clin Microbiol Infect 9:512, 2003 [PMID: 12848726]

Salonen JH et al: Clinical significance and outcome of anaerobic bacteremia. Clin Infect Dis 26:1413, 1998 [PMID: 9636872]

Sears CL: The toxins of *Bacteroides fragilis*. Toxicon 39:1737, 2001 [PMID: 11595636]

Solomkin JS et al: Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. Clin Infect Dis 37:997, 2003 [PMID: 14523762]

Tzianabos AO et al: Role of T cells in abscess formation, in *Current Opinion in Microbiology*, J Davies, P Cossart (eds). London, Elsevier Science, 2002, pp 92–96

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Fármacos antimicobacterianos: introducción

Al elegir un tratamiento óptimo contra una enfermedad causada por micobacterias, el médico encuentra importantes obstáculos, como son: la mayor frecuencia de tuberculosis por microorganismos farmacosensibles y otros resistentes a múltiples fármacos; el número creciente de micobacterias no tuberculosas patógenas (*nontuberculous mycobacteria*, NTM); los efectos tóxicos propios de los fármacos, y las interacciones medicamentosas (particularmente en personas que tienen SIDA y que están sometidas a un régimen complejo de antirretrovíricos), además de la multitud de antibióticos nuevos con capacidad antimicobacteriana. En el capítulo presente se revisa la información actual sobre los agentes terapéuticos utilizados para combatir la tuberculosis, la lepra (enfer-medad de Hansen) y enfermedades causadas por NTM, incluidas las generadas por *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI), *M. kansasii*, las micobacterias de proliferación rápida y *M. marinum*. En el cuadro 149-1 se resumen las pautas de administración de los antimicobacterianos a los pacientes con enfermedades renales o hepáticas y a las embarazadas, y en el cuadro 149-2 se mencionan los efectos de los principales antimicobacterianos sobre las concentraciones, la actividad y la acción tóxica de otros fármacos de uso habitual.

Cuadro 149-2. Efecto de los principales antimicobacterianos sobre los niveles, la actividad o los efectos secundarios de otros fármacos de uso frecuente[a]

Rifampicina/rifapentina[b]
Antiarrítmicos (↓)
Anticonvulsivos (↓)
Azol, antimicóticos del grupo (↓)
Barbitúricos (↓)
Beta, bloqueadores (↓)
Calcio, bloqueadores de canales del (↓)
Ciclosporina (↓)
Claritromicina (↓)
Cloranfenicol (↓)

Dapsona (↓)
Delavirdina (↓)
Diazepam (↓)
Digoxina (↓)
Doxiciclina (↓)
Fluoroquinolonas (↓)
Glucocorticoides (↓)
Halotano (↓)
Hormonales, anticonceptivos (↓)
Narcóticos (↓)
NNRTI[c] (↓)
Orales, antidiabéticos (↓)
Paracetamol (↓)
Probenecid (↓)
Proteasa, inhibidores (↓)
Quinidina (↓)
Teofilina (↓)
Tricíclicos, antidepresivos (↓)
Warfarina (↓)
Zidovudina (↓)
Isoniazida
Alcohol (↑ riesgo de hepatitis)
Carbamazepina (↑)
Difenilhidantoína (↑)
Enflurano (↑ riesgo de insuficiencia renal)
Warfarina (↑)
Claritromicina
Astemizol (↑)
Carbamazepina (↑)
Digoxina (↑)
Rifabutina (↑)
Ritonavir (↓)
Terfenadina (↑)

Zidovudina (↓)

[a] Los siguientes antituberculosos tienen efectos mínimos o nulos sobre otros fármacos; amikacina, azitromicina, capreomicina, etambutol, estreptomicina, pirazinamida.

[b] La rifabutina, que induce al sistema del citocromo P450, tiene los mismos efectos (↓) que la rifampicina, pero menos intensos. Todos los fármacos cuya vida media es abreviada por la rifampicina debido a la inducción de las enzimas microsómicas hepáticas pueden sufrir ese mismo efecto cuando se administran a la vez que la rifabutina; sin embargo, este aspecto todavía está sin estudiar.

[c] NNRTI, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídica (*nonnucleosidase reverse transcriptase inhibitors*).

Cuadro 149-1. Uso de fármacos antimicobacterianos en embarazadas y en pacientes con nefropatías o hepatopatías

	Utilización en las situaciones indicadas			
		Enfermedades renales: aclaramiento de creatinina		
Fármaco	**Hepatopatía grave**	**>30 ml/min**	**≤30 ml/min**	**Embarazo[a]**
Azitromicina	Sin cambios	Sin cambios	¿Reducir la dosis?	Sin indicios de riesgo (B)
Claritromicina	Sin cambios	Sin cambios	Reducir la dosis	No puede excluirse el riesgo (C)
Estreptomicina	Sin cambios	Reducir la dosis	Reducir la dosis y la frecuencia de las tomas	Signos evidentes de riesgo (D)
Etambutol	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	No puede excluirse el riesgo (C)
Isoniazida	Evitar su uso o reducir la dosis	Sin cambios	Reducir la dosis	No puede excluirse el riesgo (C)
Pirazinamida	Evitar su uso o reducir la dosis	Sin cambios	Reducir la dosis[b]	No puede excluirse el riesgo (C)[c]
Rifabutina	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin indicios de riesgo (B)
Rifampicina	Evitar su uso o reducir la dosis	Sin cambios	Sin cambios	No puede excluirse el riesgo (C)
Rifapentina	Evitar su uso o reducir la dosis	Sin cambios	Sin cambios	No puede excluirse el riesgo (C)

[a] Según los grupos A-D, X de la Food and Drug Administration.

[b] Es prudente, pero no absolutamente necesario.

[c] Aconsejado en el embarazo por las organizaciones internacionales fuera de Estados Unidos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tuberculosis

Los agentes que se emplean para tratar la tuberculosis son de dos clases: de primera línea y de segunda línea. Los fármacos de *primera línea esenciales* son los más eficaces y deben figurar necesariamente en cualquier pauta terapéutica de corta duración. Los tres fármacos de este grupo son la rifampicina, la isoniazida y la pirazinamida. Los fármacos *complementarios de primera línea* más eficaces y con escasa toxicidad son el etambutol y la estreptomicina. La experiencia satisfactoria en personas con tuberculosis resistente a los fármacos esenciales de primera línea sugiere que la rifabutina y las fluoroquinolonas ciprofloxacina y levofloxacina han constituido adiciones importantes a los regímenes antifímicos a base de múltiples fármacos; por esta razón, se les ha agregado a la lista de fármacos suplementarios de primera línea. Desde el punto de vista clínico los antifímicos de *segunda línea* son muchos menos eficaces que los de primera línea, y con frecuencia mucho mayor desencadenan reacciones graves. Tales medicamentos se utilizan rara vez en el tratamiento, y en caso de emplearlos deben quedar en manos de profesionales expertos en su uso. Entre los agentes antiguos figuran el ácido paraaminosalicílico (*para-aminosalicylic acid*, PAS), etionamida, cicloserina, amikacina y capreomicina. Entre los antifímicos *nuevos* que todavía no se han incluido en las categorías anteriores están rifapentina y las 8-metoxifluoroquinolonas gatifloxacina y moxifloxacina.

Fármacos esenciales de primera línea

Rifampicina

La rifampicina es un derivado semisintético de *Streptomyces mediterranei* y está considerado como el tuberculostático más potente e importante. También actúa contra otros muchos microorganismos, incluidas algunas bacterias grampositivas y gramnegativas, y especies de *Legionella*, *M. kansasii* y *M. marinum*.

Mecanismo de acción

La rifampicina posee actividad bactericida intracelular y extracelular. Impide la síntesis del RNA uniéndose e inhibiendo específicamente a la polimerasa de RNA dependiente del DNA. Las cepas sensibles de *M. tuberculosis* y también las de *M. kansasi* y *M. marinum* se inhiben en concentraciones ≤1 μg/mililitro.

Farmacología

La rifampicina es un antibiótico macrocíclico complejo y liposoluble que se absorbe fácilmente por vía oral o intravenosa. Se obtienen niveles séricos de 10 a 20 µg/ml después de la dosis habitual de 600 mg; se distribuye bien por casi todos los tejidos corporales, incluidas las meninges inflamadas. Como la rifampicina tiñe los líquidos corporales (orina, saliva, esputo, lágrimas) de una coloración amarillo naranja, se puede comprobar fácilmente y sin mayor gasto si el paciente cumple el tratamiento. La rifampicina se elimina principalmente por la bilis, incorporándose a la circulación enterohepática, pero un 30 a 40% de la dosis se elimina por los riñones. Este fármaco se administra dos veces por semana o a diario en dosis de 600 mg en los adultos (10 mg/kg) y de 10 a 20 mg/kg en los niños. Como ya se señaló, la rifampicina también se expende para administración intravenosa.

Efectos secundarios

(cuadro 149-3) En general, la rifampicina se tolera bien. Al parecer, los pacientes con hepatopatías crónicas, en particular los alcohólicos y los ancianos, corren un riesgo excepcional de padecer la reacción nociva más grave, la hepatitis. Otros efectos secundarios de la rifampicina son las erupciones cutáneas (0.8%), la anemia hemolítica (<1%), la trombocitopenia y la inmunodepresión, cuya importancia clínica se desconoce. La rifampicina es un potente inductor de las enzimas microsómicas del hígado y por eso disminuye la vida media de varios fármacos, como la digoxina, la warfarina, la prednisona, la ciclosporina, la metadona, los anticonceptivos orales, la claritromicina, los inhibidores de las proteasas del VIH y la quinidina (cuadro 149-2). Por lo común, la dosis de rifampicina no necesita disminuirse en sujetos con insuficiencia renal, menos aún en los que reciben de manera intermitente el antibiótico (cuadro 149-1).

Cuadro 149-3. Vigilancia en busca de efectos adversos de antifímicos comunes

Fármaco	Reacción adversa	Tratamiento
Rifampicina	Erupción	Observar al enfermo; interrumpir el uso del fármaco si la reacción es grave
	Disfunción hepática	Medir en forma seriada AST; limitar el consumo de bebidas alcohólicas; buscar síntomas de hepatitis
	Síndrome similar al resfriado	Administrar por lo menos dos veces por semana; limitar la dosis a 10 mg/kg de peso (adultos)
	Orina color rojo naranja	Tranquilizar al paciente, con explicaciones

	Interacciones medicamentosas	Considerar la medición seriada de los niveles de otros fármacos alterados por la rifampicina, en particular los anticonceptivos, anticoagulantes y la digoxina; no usarlos junto con inhibidores de proteasa
	Fiebre, escalofríos	Interrumpir el uso del fármaco
Isoniazida	Hepatitis	Medir en forma seriada AST, limitar el consumo de bebidas alcohólicas, buscar síntomas de hepatitis, instruir al enfermo o interrumpir el uso del fármaco al surgir los primeros síntomas de hepatitis (náusea, vómito, anorexia, síndrome similar al resfriado)
	Neuritis periférica	Administrar vitamina B_6
	Neuritis óptica	Administrar vitamina B_6 o interrumpir el uso del fármaco
	Convulsiones	Administrar vitamina B_6
Pirazinamida	Hepatitis	Medir en forma seriada AST, limitar las dosis diarias a 15-30 mg/kg; interrumpir el uso del medicamento al surgir signos y síntomas de hepatitis
	Hiperuricemia	Medir en forma seriada los niveles de ácido úrico sólo en casos de gota o insuficiencia renal
Etambutol	Neuritis óptica	Utilizar 25 mg/kg de peso al día sólo en los primeros dos meses (excepto en el caso de la tuberculosis farmacorresistente) para seguir con una dosis diaria menor (15 mg/kg de peso) en la medida de lo posible; medir de manera seriada la agudeza visual (optograma) y la visión cromática rojo; verde (libro de Ishihara de colores) en la primera sesión y con cualquier molestia visual; instruir al paciente; interrumpir el uso del medicamento cuando surja el primer cambio de la visión, y recurrir a la evaluación oftalmológica

Estreptomicina, amikacina, capreomicina	Efectos tóxicos en aparato auditivo y riñones	Limitar la dosis y la duración del tratamiento en la medida de lo posible; no administrar diariamente a personas mayores de 50 años; medir en forma seriada los niveles de BUN y creatinina sérica y, posiblemente, realizar audiometría antes del tratamiento y según se necesite durante éste; preguntar regularmente al paciente si ha mostrado tinnitus, mareos, vértigo e hipoacusia; medir los niveles séricos del fármaco en la medida de lo posible; instruir al paciente; interrumpir el uso del fármaco cuando surja por primera vez un efecto adverso (por lo común tinnitus)

AST, aminotransferasa de aspartato; BUN, nitrógeno de la urea sanguínea (*blood urea nitrogen*).

Resistencia

La resistencia a la rifampicina se debe a mutaciones puntuales espontáneas que alteran la subunidad beta del gen de la polimerasa del RNA *(rpoB)*. En ciertos estudios se ha demostrado que 96% de las cepas resistentes a la rifampicina tiene una mutación de sentido equivocado en la región del núcleo central 91-pb del gen. Las cepas de *M. leprae* resistentes a la rifampicina tienen mutaciones parecidas que alteran un solo residuo de serina (Ser-425) en la misma región central del gen *rpoB*.

Isoniazida

Hoy en día se considera que la isoniazida es el mejor antituberculoso que existe después de la rifampicina, y que debe incluirse en todas las pautas terapéuticas contra la tuberculosis, salvo que el microorganismo sea resistente. La isoniazida es barata, se sintetiza fácilmente, se encuentra en todo el mundo, es muy selectiva para las micobacterias y se tolera bien, con sólo 5% de efectos secundarios.

Mecanismo de acción

La isoniazida es la hidrazida del ácido isonicotínico, una pequeña molécula hidrosoluble que penetra fácilmente en las células. Actúa inhibiendo la síntesis del ácido micólico de la pared celular a través de unas vías dependientes de oxígeno, como la reacción de la catalasa-peroxidasa. La isoniazida es bacteriostática frente a los bacilos en reposo y actúa como bactericida contra los microorganismos que se multiplican pronto, tanto fuera como dentro de las células. Las concentraciones inhibitorias mínimas (*minimal inhibitory concentrations*, MIC) de la isoniazida contra las cepas nativas (sin tratar) de *M. tuberculosis* son de <0.1 µg/ml, mientras que frente a las de *M. kansasii* suelen ser de 0.5 a 2.0 µg/ml. La MIC de este fármaco para otros NTM es mucho mayor.

Farmacología

Los preparados orales e intramusculares de isoniazida se absorben fácilmente. La dosis oral diaria estándar para el adulto, de 300 mg, produce concentraciones séricas máximas de 3 a 5 µg/ml. Este fármaco se distribuye bien por todo el organismo y alcanza concentraciones terapéuticas en el suero, el líquido cefalorraquídeo (LCR) y los tejidos infectados, incluidos los granulomas caseosos. La isoniazida se metaboliza en el hígado por acetilación y por hidrólisis; los metabolitos se eliminan por la orina. La velocidad de la acetilación está regulada genéticamente. En Estados Unidos se recomienda una dosis diaria de 5mg/kg en los adultos y de 10 a 20 mg/kg en los niños para tratar la tuberculosis, sin superar nunca los 300 mg/día en ambos casos (fuera de Estados Unidos, las organizaciones de la lucha antituberculosa han aconsejado dosis de 5 mg/kg/día en ambos grupos de pacientes). Cuando se emplea en una pauta intermitente (por lo común, bajo vigilancia directa) se administra una dosis máxima de 900 mg dos o tres veces a la semana. Rara vez es preciso reducir la dosis del adulto a menos de 200 mg diarios, ni siquiera en presencia de insuficiencia renal moderada o intensa. La isoniazida puede administrarse por vía intravenosa en una situación urgente, aunque en Estados Unidos esta aplicación no ha sido aprobada por la Food and Drug Administration (FDA).

Efectos secundarios

(cuadro 149-3) Las dos consecuencias nocivas más importantes del tratamiento con isoniazida son la hepatotoxicosis y la neuropatía periférica; las demás reacciones desfavorables son raras o poco importantes y consisten en erupciones (2%), fiebre (1.2%), anemia, acné, síntomas de artritis, un cuadro afín al lupus eritematoso diseminado, atrofia óptica, convulsiones y manifestaciones de tipo psiquiátrico. La hepatitis ocasionada por el empleo de isoniazida es un cuadro idiosincrásico cuya incidencia aumenta con la edad, con el consumo diario de alcohol, con la administración concomitante de rifampicina y con infección por VIH, así como en embarazadas y en los primeros tres meses de posparto. La vigilancia clínica adecuada de personas que reciben isoniazida incluye interrogar, por lo menos cada mes, sobre la aparición de síntomas vinculados con hepatitis, y la prescripción de fármacos que cubran únicamente 30 días de terapéutica. La vigilancia clínica resulta esencial en todos los casos, ya que si se interrumpe el uso del fármaco en el comienzo de los síntomas de hepatitis, disminuirá el peligro de que el trastorno evolucione y culmine en hepatitis mortal. En Estados Unidos los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) y la American Thoracic Society (ATS) recomiendan medir por vez primera las concentraciones de aminotransferasa de aspartato (*aspartate aminotransferase*, AST) o aminotransferasa de alanina (*alanine aminotransferase*, ALT) en personas con hepatopatías o infección por VIH, en embarazadas o en el posparto inmediato (tres meses), en individuos con el antecedente de hepatopatía (como las hepatitis B o C o la alcohólica o cirrosis), en individuos que consuman regularmente alcohol y en otras personas con riesgo de mostrar hepatopatía crónica que reciban isoniazida para tratar tuberculosis latente. La práctica de estudios preliminares no está indicada sistemáticamente en personas mayores de 35 años. El seguimiento ordinario durante el tratamiento con isoniazida, por

medio de estudios de laboratorio, está indicado en personas cuyos resultado en los estudios iniciales de la función hepática fueron anormales y en individuos en riesgo de mostrar enfermedad hepática, incluidos los grupos mencionados. Sin duda, hay que medir los niveles de ALT o AST siempre que un paciente refiera la aparición de síntomas sospechosos de hepatitis ocasionada por la isoniazida (p. ej., fiebre, anorexia, náusea, vómito y un síndrome seudogripal con fiebre y mialgias), y el tratamiento debe interrumpirse mientras se averigua si realmente existe relación entre el tratamiento y los síntomas. En varios estudios se ha demostrado que muchos pacientes con intolerancia a la isoniazida pueden ser desensibilizados. Los CDC/ATS también recomiendan que el tratamiento con isoniazida se interrumpa, aun sin síntomas, siempre que se encuentren valores de AST o de ALT mayores de 150 a 200 UI (tres a cinco veces por encima del límite superior de la normalidad) en los pacientes de alto riesgo que tengan valores normales de esas enzimas en condiciones basales. En un estudio de un total de 11 141 pacientes durante el tratamiento profiláctico sólo hubo 11 (0.1%) con reacciones hepatotóxicas a la isoniazida.

La neuritis periférica por el empleo de isoniazida es poco común y tal vez proviene de interferencia del fármaco en el metabolismo de la piridoxina (vitamina B_6). El riesgo de reacciones tóxicas por isoniazida en el sistema nervioso alcanza su punto máximo en personas con trastornos previos que implican riesgo de neuropatía, como diabetes, abuso de alcohol o malnutrición. En dichos enfermos habrá que pensar en la administración profiláctica de 25 a 50 mg de piridoxina.

Resistencia

Aparece *M. tuberculosis* con mutaciones causantes de resistencia a la isoniazida en uno de cada 10^5 a 10^6 microorganismos. Se conocen en detalle los sitios de la molécula donde asienta esa resistencia. Casi todas las cepas resistentes a este fármaco presentan cambios de aminoácidos en el gen de la catalasa-peroxidasa (*katG*) o en un locus de dos genes denominado *inhA*. Las mutaciones de sentido equivocado o la deleción del *katG* se asocian también a una menor actividad de la catalasa y la peroxidasa. En Estados Unidos, los índices de resistencia primaria a la isoniazida en enfermos no tratados son mucho más altos en las poblaciones inmigrantes.

Pirazinamida

La pirazinamida es un importante fármaco bactericida derivado del ácido nicotínico que se emplea en las pautas terapéuticas antituberculosas de breve duración.

Mecanismo de acción

La pirazinamida es similar a la isoniazida en su reducido espectro de actividad antibacteriana que abarca exclusivamente a *M. tuberculosis*. Este fármaco tiene acción bactericida contra los microorganismos de metabolismo lento que se encuentran en el medio ácido de los fagocitos o de los granulomas caseosos; actúa sólo a pH <6.0. Se considera que la pirazinamida es un profármaco que se convierte en ácido pirazinoico, su forma activa, por acción del bacilo tuberculoso. Se piensa que el objetivo de este compuesto es un gen de sintasa de ácido graso (*fasI*). Las cepas sensibles de *M. tuberculosis* son inhibidas por concentraciones del fármaco del orden de 20 µg/mililitro.

Farmacología

La pirazinamida administrada por vía oral (PO) se absorbe bien y alcanza concentraciones en plasma de 20 a 60 µg/ml 1 a 2h después de tomar 15 a 30 mg/kg (máximo 2 g/día), distribuyéndose homogéneamente por todo el cuerpo. Se obtienen niveles excelentes en el LCR que ascienden a 50 a 100% de los alcanzados en el suero. La vida media sérica de este fármaco es de 9 a 11 h. El metabolismo de la pirazinamida tiene lugar en el hígado, siguiendo por lo menos dos vías metabólicas principales y una menos importante; sus diversos metabolitos son el ácido pirazinoico, la 5-hidroxipirazinamida y el ácido 5-hidroxipirazinoico. La pirazinamida no existe en formulación para uso parenteral.

Efectos secundarios

(cuadro 149-3) Con las dosis altas que se usaban anteriormente, los efectos hepatotóxicos de la pirazinamida eran una complicación importante; la frecuencia de lesiones hepáticas no supera la del tratamiento combinado con isoniazida y rifampicina. Aunque las asociaciones internacionales contra la tuberculosis aconsejan el empleo sistemático de pirazinamida durante el embarazo, en Estados Unidos no es así porque no existen datos suficientes sobre su posible poder teratógeno (cuadro 149-1). En fecha reciente se ha demostrado que la combinación de rifampicina-pirazinamida recomendada alguna vez para tratar la tuberculosis latente, ocasiona un índice inaceptablemente alto de hepatitis. La hiperuricemia es un efecto secundario frecuente del tratamiento con pirazinamida y su incidencia probablemente disminuye administrando rifampicina al mismo tiempo. Sólo rara vez se observa cuadro clínico de gota. Son frecuentes las poliartralgias, pero no guardan relación con la hiperuricemia.

Resistencia

En la resistencia a la pirazinamida se observa pérdida de actividad de la pirazinamidasa, de modo que la pirazinamida ya no se convierte en ácido pirazinoico. Más de 90% de los microorganismos aislados con unas MIC de >100 µg/ml tienen mutaciones del gen *pncA* que codifica la pirazinamidasa. Todas las cepas de *M. bovis* muestran resistencia natural a la pirazinamida y tienen una mutación puntual en el gen *pncA*.

Fármacos complementarios de primera línea

Etambutol

El etambutol es un compuesto hidrosoluble, derivado de la etilenodiamina, que exclusivamente posee actividad contra las micobacterias. Las especies sensibles son *M. tuberculosis, M. marinum, M. kansasii* y *M. avium intracellulare* (MAI). De todos los fármacos de primera línea, el etambutol es el menos potente contra *M. tuberculosis*. Se emplea principalmente junto con la rifampicina para tratar la tuberculosis de los pacientes que no toleran la isoniazida, o cuando se sospecha o se sabe que el paciente está infectado por microorganismos resistentes a la isoniazida.

Mecanismo de acción

El etambutol posee acción bacteriostática contra las micobacterias que proliferan rápidamente. Su principal mecanismo de acción parece ser la inhibición de las arabinosiltransferasas que intervienen en la polimerización de la arabinosa para formar los arabinogalactanos de la pared celular.

Farmacología

Después de administrar etambutol por vía oral, entre 75 y 80% de la dosis se absorbe en el tubo digestivo. Los niveles séricos máximos de 2 a 4 µg/ml se alcanzan 2 a 4 h después de administrar una dosis de 15 mg/kg. El fármaco se distribuye en grado suficiente por todo el cuerpo, salvo en el LCR, donde sólo alcanza concentraciones bajas. Sin embargo, en el LCR el etambutol puede alcanzar concentraciones hasta 50% mayores que en el plasma, si se administra en una dosis diaria de 25 mg/kg (que se puede dar una vez al día) en los primeros dos meses, que más adelante se disminuye a 15 mg/kg. En casos de tuberculosis resistente a fármacos, o si se necesita repetir el tratamiento, puede administrarse la dosis más alta durante el tiempo necesario. En el tratamiento intermitente la dosis es de 50 mg/kg dos veces por semana o 30 mg/kg tres veces por semana. Dicha cantidad se disminuirá en sujetos con insuficiencia renal (depuración de creatinina <50 ml/min), para evitar que el medicamento se acumule y genere efectos tóxicos.

Efectos secundarios

(cuadro 149-3) El etambutol suele tolerarse bien. El efecto secundario más grave es la neuritis óptica retrobulbar; la neuritis central o axil (única forma descrita en los pacientes que tomaban dosis <30 mg/kg diarios) afecta a los haces de las fibras papilomaculares y provoca una menor agudeza visual, un escotoma central y ceguera para el color verde. En general, los efectos tóxicos en la visión aparecen meses después de emprender el tratamiento, pero se han descrito casos de neuritis óptica de comienzo rápido. El riesgo de neuritis óptica depende de la dosis y de la duración del tratamiento; se observa en un 5% de los pacientes tratados con 25 mg/kg, pero en menos de 1% de quienes toman dosis diarias de 15 mg/kg. Los pacientes que reciben la dosis menor deben someterse a un examen de la agudeza visual y de la visión discriminatoria para el color verde en condiciones basales y siempre que adviertan cambios visuales subjetivos; y los pacientes que toman la dosis mayor deben ser examinados en condiciones basales, cada mes, y siempre que sufran cambios visuales subjetivos. La administración intermitente (tres veces por semana) de etambutol, a razón de 25 mg/kg por dosis, parece mejor tolerada que la dosis diaria de 15 mg/kg de peso, en particular en ancianos tratados por infecciones del complejo *M. avium*. La neuritis óptica que conlleva pérdida visual suele ser reversible, pero la recuperación puede tardar más de seis meses.

En ciertos casos surgen otros efectos adversos del etambutol. Se observa hiperuricemia, pero suele ser asintomática. En casos raros se advierte neuropatía sensorial periférica. Pocas veces ocurre neuritis óptica con las dosis pequeñas que son usuales en niños; sin embargo, el empleo de etambutol en niños de muy corta edad ocasiona problemas, porque en ellos es difícil identificar y

vigilar las complicaciones visuales.

Resistencia

La resistencia de *M. tuberculosis* al etambutol depende con mayor frecuencia de mutaciones de sentido equivocado en el gen *embB* que codifica la arabinosiltransferasa. Las mutaciones en cuestión se han identificado en 70% de las cepas resistentes y comprenden sustituciones de aminoácidos en las posiciones 306 o 406 en aproximadamente 90% de los casos. Las especies de NTM que poseen resistencia intrínseca al etambutol muestran aminoácidos variables en la región del gen, en tanto que las especies susceptibles tienen las mismas secuencias de aminoácidos que *M. tuberculosis*.

Estreptomicina

La estreptomicina es un aminoglucósido aislado de *Streptomyces griseus* del que sólo existen preparados inyectables por vía intramuscular o intravenosa. En Estados Unidos es el fármaco complementario de primera línea que menos se usa en la tuberculosis debido a sus efectos tóxicos, a la dificultad para obtener niveles suficientes en el LCR y a la incomodidad que supone su administración parenteral. Sin embargo, en los países en vías de desarrollo se usa con frecuencia porque es barata. Este fármaco actúa contra las cepas no tratadas de *M. tuberculosis, M. kansasii* y *M. marinum,* y algunas cepas de MAI en unas concentraciones séricas que se obtienen fácilmente.

Mecanismo de acción

La estreptomicina inhibe la síntesis de las proteínas alterando la función de los ribosomas.

Farmacología

Después de inyectar una dosis de estreptomicina de 1.0 g se obtienen niveles séricos máximos de 25 a 40 µg/ml. La estreptomicina es bactericida frente a las micobacterias extracelulares de rápida multiplicación, pero es ineficaz en el medio ácido que predomina dentro de los macrófagos. Atraviesa escasamente las meninges y en los pacientes con meningitis sólo en el LCR alcanza niveles de 20% respecto a los que se obtienen en el suero.

La dosis habitual de estreptomicina, de un paciente de 70 kg de peso, es de 0.5 a 1.0 g (10 a 15 mg/kg) diariamente por vía intramuscular, o cinco veces por semana; en los niños se administran 20 a 40 mg/día, con un máximo de 1 g/día. Como la estreptomicina se elimina casi exclusivamente por los riñones, es preciso reducir la cuantía y la frecuen-cia de las dosis (a sólo dos o tres veces por semana) en casi todos los pacientes de más de 50 años de edad y en cualquier paciente con insuficiencia renal (cuadro 149-1) o peso bajo. Esta estrategia no ha recibido la aprobación de la FDA, pero la estreptomicina puede aplicarse por vía intravenosa.

Efectos secundarios

(cuadro 149-3) En un 10 a 20% de los pacientes la estreptomicina produce reacciones nocivas, destacando por su mayor frecuencia y gravedad sus efectos ototóxicos y nefrotóxicos. Estos últimos

suelen consistir en insuficiencia renal sin oliguria, y son menos frecuentes con la estreptomicina que con otros aminoglucósidos de uso habitual, como la gentamicina. La otoxicosis se caracteriza por sordera y, sobre todo, por trastornos vestibulares que producen pérdida del equilibrio, vértigo y acúfenos. Es preciso vigilar meticulosamente estos efectos secundarios en los pacientes tratados con estreptomicina. Otras reacciones menos graves son parestesias, eosinofilia, erupciones y fiebre de origen farmacológico.

Resistencia

Uno de cada 10^5 a 10^7 microorganismos muestra resistencia espontánea a la estreptomicina. En dos tercios de las cepas de *M. tuberculosis* resistentes a la estreptomicina se han detectado mutaciones en uno de estos dos genes: el gen rRNA 16S (*rrs*) y el gen que codifica la proteína ribosómica S12 (*rpsL*). Se supone que ambos genes intervienen en la unión de la estreptomicina a los ribosomas. No se ha encontrado ninguna mutación en el otro tercio de cepas resistentes. Las cepas de *M. tuberculosis* que son resistentes a la estreptomicina no presentan resistencia cruzada a la capreomicina ni a la amikacina.

Fármacos de segunda línea

Los fármacos de segunda línea y los nuevos antituberculosos se emplean cuando la tuberculosis es resistente a los fármacos de primera línea o cuando no se cuenta con medicamentos complementarios de primera línea. Seguidamente se estudiarán los fármacos de segunda línea más importantes por orden descendente de eficacia/utilidad.

Quinolonas

Se está obteniendo y estudiando un número sorprendentemente alto de quinolonas fluoradas que inhiben las micobacterias. Con seguridad su mecanismo de acción consiste en evitar la síntesis de DNA inhibiendo a la girasa de DNA. La ofloxacina, levofloxacina, ciprofloxacina, gatifloxacina y moxifloxacina son eficaces contra muchas micobacterias, como *M. tuberculosis, M. leprae, M. marinum, M. kansasii* y *M. fortuitum*. Estos fármacos se absorben bien por vía oral, alcanzan niveles séricos altos y se distribuyen de manera homogénea por los tejidos y los líquidos corporales. La ofloxacina, aunque no está autorizada como antituberculoso en Estados Unidos, se ha utilizado junto con la isoniazida y la rifampicina para tratar la tuberculosis pulmonar, y en los primeros ensayos se ha comprobado que es tan eficaz e innocua como el etambutol. Sus efectos secundarios son bastante infrecuentes, aparecen en un 0.5 a 10% de los casos y consisten ante todo en reacciones benignas como intolerancia digestiva, erupciones, mareos y cefalalgias. No obstante, también se han descrito efectos más graves como confusión mental, convulsiones, nefritis intersticial, vasculitis cutánea e insuficiencia renal aguda. Las quinolonas han pasado rápidamente a estar entre los fármacos más importantes y eficaces para tratar la tuberculosis resistente a los medicamentos esenciales de primera línea. Algunos expertos las clasifican como agentes suplementarios de primera elección. También se pueden administrar por vía intravenosa.

La resistencia de las micobacterias a las fluoroquinolonas se desarrolla rápidamente. Sus bases

moleculares son complejas: sólo algunas cepas muestran mutaciones de sentido equivocado en la subunidad A (gen *gyrA*) de la girasa de DNA. La tuberculosis resistente a las fluoroquinolonas es un problema cada vez más preocupante. El tratamiento de la tuberculosis con quinolonas debe reservarse para los pacientes con resistencia a muchos fármacos o que no toleran los tuberculostáticos de primera línea.

Capreomicina

La capreomicina es un polipéptido cíclico complejo obtenido de *Streptomyces capreolus*, y es similar a la estreptomicina en su dosificación, mecanismo de acción, farmacología y efectos tóxicos. Se administra sólo por vía intramuscular en dosis de 10 a 15 mg/kg diariamente o cinco veces por semana (dosis diaria máxima, 1 g), con las que se obtienen niveles máximos en sangre de 20 a 40 μg/ml. Al cabo de dos a cuatro meses hay que reducir la dosis a 1 g dos o tres veces por semana. Es frecuente la resistencia cruzada con la kanamicina y la amikacina, pero no con la estreptomicina. Después de la estreptomicina, la capreomicina es el fármaco inyectable más útil para tratar la tuberculosis.

Rifabutina

La rifabutina es un derivado semisintético de la espiropiperidil rifamicina, que conserva muchas de las propiedades de la rifampicina, incluida su acción contra *M. tuberculosis*. La rifabutina también resulta eficaz contra algunas cepas de *M. tuberculosis* resistentes a la rifampicina y es más activa que ésta contra complejo *M. avium* y otras micobacterias no tuberculosas. Hasta ahora la rifabutina ha sido útil ante todo en la profilaxis de la infección diseminada por MAI y en el tratamiento de la tuberculosis resistente a otros fármacos. Como parece ser más activa que la rifampicina *in vitro* y en los animales, es preciso evaluar sus posibles ventajas sobre la rifampicina en el ámbito clínico. En un ensayo multinacional donde se administraron rifampicina (600 mg/día) o rifabutina (150 mg/día) junto con isoniazida más una pauta de dos meses con pirazinamida y etambutol, se comprobó que, en la tuberculosis pulmonar recién diagnosticada, las dos rifampicinas tenían la misma eficacia y tolerancia. Para tratar a los individuos VIH-positivos que están tomando un inhibidor de las proteasas se aconseja usar la rifabutina en lugar de la rifampicina, debido a que su efecto en esos agentes es menos pronunciado (cuadro 149-2).

Mecanismo de acción

La rifabutina, lo mismo que la rifampicina, inhibe la polimerasa de RNA dependiente del DNA en *Escherichia coli* y *Bacillus subtilis*. Se supone que actúa de la misma manera frente a las micobacterias.

Farmacología

La farmacología de la rifabutina es enormemente distinta de la correspondiente a la rifampicina. Administrando una sola dosis de 300mg por vía oral, la rifabutina se absorbe fácilmente y alcanza niveles séricos máximos (0.35 μg/ml) en 2 a 4 h. La distribución de este fármaco lipófilo en los

tejidos es óptima: las concentraciones hísticas son cinco a 10 veces más altas que en el plasma. En el LCR se miden concentraciones de 30 a 70% de las obtenidas en el plasma de los individuos infectados por el VIH que padecen meningitis. La lenta depuración del fármaco por el hígado y su eliminación por el riñón dan lugar a una vida media sérica media de 45 h, mucho más prolongada que la vida media de 3 a 5 h de la rifampicina. La claritromicina (pero no la azitromicina) y el fluconazol al parecer inhiben el metabolismo de la rifabutina en el hígado, con la consiguiente elevación de sus concentraciones séricas. Cuando la rifabutina se toma con alimentos disminuye la velocidad pero no la cuantía de su absorción. No suele ser necesario corregir la dosificación en los ancianos ni en los pacientes con deterioro de la función hepática o renal (cuadro 149-1).

Efectos secundarios

La mayor parte de los efectos secundarios de la rifabutina dependen de la dosis y aparecen con mayor frecuencia en los pacientes que toman >300 mg diarios. Se ha publicado un 16% de casos de suspensión del tratamiento a causa de los efectos secundarios de este fármaco frente a 8% en quienes tomaban un placebo. Los síntomas más frecuentes son los originados por intolerancia digestiva; otras reacciones son erupciones, cefalalgia, astenia, dolor precordial, mialgias e insomnio. Lo mismo que con la rifampicina, en la mayoría de los pacientes que toman rifabutina la orina y otros líquidos corporales se tiñen de color anaranjado o bronceado. Otros efectos secundarios menos frecuentes consisten en fiebre, escalofríos, un síndrome seudogripal, hepatitis, diarrea vinculada a *Clostridium difficile*, un síndrome de polimialgia difusa y una coloración amarilla de la piel ("seudoictericia"). Después de una dosis de 450 a 600 mg de rifabutina tomada junto con claritromicina se han publicado casos de uveítis anterior hasta en un 40% de los pacientes; en dosis altas como ésas son frecuentes también la hiperpigmentación y el síndrome de polimialgias/artralgias. Todas estas manifestaciones son reversibles cuando se suspende el tratamiento. Entre los datos de laboratorio se observan neutropenia, leucopenia, trombopenia y elevación de los niveles de las enzimas hepáticas.

La rifabutina induce las enzimas del citocromo P450 en el hígado, pero mucho menos que la rifampicina. La rifabutina apremia el metabolismo de los fármacos siguientes: quinidina, anticoagulantes, anticonceptivos orales, sulfonilureas, analgésicos, dapsona, narcóticos, glucocorticoides, claritromicina, zidovudina y los glucósidos cardíacos.

Resistencia

La resistencia a la rifabutina se atribuye al mismo mecanismo que opera en la rifampicina, es decir, a mutaciones del gen *rpoB*; sin embargo, de los 14 alelos *rpoB* mutantes que dotan de resistencia a la rifampicina sólo nueve confieren resistencia intensa a la rifabutina, y los cinco restantes únicamente producen pequeños cambios en la MIC de la rifabutina que sigue siendo del orden de ≤0.5 μg/ml. La MIC de la rifabutina frente a las cepas sensibles de *M. tuberculosis* es baja (<0.06 μg/ml), y a efectos clínicos se considera que este fármaco posee actividad contra las cepas parcialmente resistentes que son inhibidas por unos niveles plasmáticos de ≤0.5 μg/ml. Por tanto, la

rifabutina inhibe una cuarta parte de las cepas de *M. tuberculosis* resistentes a la rifampicina.

Amikacina

Este aminoglucósido destruye, con carácter bactericida, a microorganismos extracelulares. Muestra actividad contra *M. tuberculosis* y algunas de las especies no tuberculosas de *Mycobacterium*, como las micobacterias de proliferación rápida *M. kansasii, M. leprae* y el complejo de *M. avium*. La dosis usual para el adulto es de 7 a 10 mg/kg por vías intramuscular o intravenosa tres a cinco veces por semana (por lo general sin exceder de 500 a 750 mg/día). La resistencia proviene de un solo cambio en los pares de bases A → G en posición 1 408 del gen de RNA del ribosoma 16S.

Etionamida

Lo mismo que la isoniazida y la pirazinamida, la etionamida es un derivado del ácido isonicotínico. Esta sustancia es bacteriostática contra *M. tuberculosis* y algunas micobacterias no tuberculosas en fase de actividad metabólica. Sirve principalmente para tratar la tuberculosis resistente a muchos fármacos, pero se usa poco por la frecuencia de sus efectos secundarios y tóxicos que consisten en intensas molestias digestivas (anorexia, vómito, disgeusia), reacciones neurológicas graves, hepatitis reversible (5% de casos), reacciones de hipersensibilidad e hipotiroidismo. La etionamida se absorbe bien por vía oral y se distribuye ampliamente por todo el cuerpo, incluido el líquido cefalorraquídeo.

Ácido paraaminosalicílico

El PAS, en forma de sal cálcica o sódica, inhibe el crecimiento de *M. tuberculosis* alterando la síntesis de folato, pero rara vez está indicado para tratar la tuberculosis debido a su escasa actividad antituberculosa y a la intensidad de sus efectos secundarios en el tubo digestivo (náusea, vómito y diarrea). El PAS en forma de gránulos con cubierta intestinal (4 g cada 8 h) se tolera mejor que otros preparados y alcanza niveles terapéuticos más altos en sangre. El PAS se absorbe bien por vía oral pero en el LCR sólo alcanza unas concentraciones bajas. La vida media de este fármaco es breve (1 h) y 80% de la dosis se elimina por la orina.

Cicloserina

La cicloserina (D-4-amino-3-isoxazolidinona) se obtiene a partir de *Streptomyces orchidaceus* y tiene actividad contra un amplio espectro de bacterias, incluida *M. tuberculosis*. Se absorbe bien después de administrarla por vía oral y se distribuye homogéneamente por todos los líquidos corporales, incluido el LCR. Sus intensos efectos secundarios disminuyen su utilidad, ya que este fármaco provoca psicosis (en algunos casos con suicidio), convulsiones, neuropatía periférica, cefalalgia, somnolencia y reacciones alérgicas. La cicloserina no debe administrarse a los pacientes con epilepsia o insuficiencia renal, a los que consumen alcohol en exceso, ni a quienes tienen antecedentes de depresión o psicosis.

Antituberculosos nuevos

En la actualidad está en fase de evaluación la actividad antituberculosa de algunos medicamentos;

el grupo incluye rifapentina, las nuevas 8-metoxifluoroquinolonas gatifloxacina y moxifloxacina, la claritromicina, el linezolid y otras oxazolidinonas y rifampicinas, aunque no han sido aprobados por la FDA (como es el caso de KRM-1648 [benzoxazinorrifamicina]).

Rifapentina

Este antibiótico, una ciclopentil rifamicina semisintética, ha sido autorizado pronto por la FDA para el tratamiento de la tuberculosis. Es el primer fármaco nuevo que se aprueba en 25 años en Estados Unidos para la tuberculosis. Aunque es similar a la rifampicina, la rifapentina es lipófila y tiene una acción más prolongada (propiedad que ayuda al paciente a cumplir el tratamiento) pudiendo administrarse en dosis de 600 mg una o dos veces por semana. Resulta eficaz contra *M. tuberculosis* pero sólo ha sido sometida a un mínimo de pruebas frente a las micobacterias no tuberculosas. La rifapentina todavía no ha sido autorizada para tratar a los pacientes con VIH porque los pacientes VIH-positivos a menudo presentan monorresistencia a la rifapentina/ rifampicina cuando toman isoniazida más rifapentina semanal. Al igual que la rifampicina, la rifapentina resulta eficaz contra muchos microorganismos no micobacterianos, como *Haemophilus influenzae, Bordetella pertussis, B. parapertussis,* especies de *Brucella,Legionella* y *Neisseria*, estreptococos y estafilococos.

En un estudio aleatorizado comparativo se administró isoniazida junto con rifapentina o con rifampicina a 672 pacientes chinos. Los que tomaron isoniazida/rifapentina tuvieron más recidivas que los tratados con isoniazida/rifampicina (10 frente al 5%). Sin embargo, esta desventaja se consideró admisible, ya que el grupo tratado con isoniazida/rifapentina experimentó menos efectos secundarios y no necesitaba una posología tan frecuente.

Mecanismo de acción

La rifapentina es bactericida y actúa inhibiendo la polimerasa de RNA dependiente de DNA en las bacterias sensibles. La MIC de la rifapentina en las cepas de *M. tuberculosis* sensibles a la rifampicina oscila entre 0.03 y 0.12 μg/ml.

Farmacología

Los alimentos aumentan la absorción de la rifapentina tomada por vía oral, mientras que los antiácidos disminuyen su absorción. Después de una dosis de rifapentina con alimentos, el fármaco alcanza concentraciones séricas máximas a las 5 o 6 h y se obtiene el estado de equilibrio en 10 días. La vida media de la rifapentina y de la 25-desacetil rifapentina, su metabolito activo, es de aproximadamente 13 h. La mayor parte de la dosis administrada se elimina a través del hígado (70%). La depuración del fármaco tomado por vía oral es más rápida en los varones que en las mujeres (2.51 frente a 1.69 L/h), pero se desconoce el significado clínico de esta diferencia.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios de la rifapentina son parecidos a los de la rifampicina. Estos dos fármacos muchas veces producen hiperuricemia cuando se administran junto con pirazinamida, y una

elevación de las enzimas hepatocelulares en un 3 o 4% de los pacientes cuando se administran con otros antituberculosos. En los pacientes que toman rifapentina hay que vigilar los niveles de las enzimas hepáticas si antes ya las tenían elevadas o si se sabía que padecían una hepatopatía. Lo mismo que la rifampicina, la rifapentina produce una coloración rojizo-anaranjada de los líquidos corporales, como la orina, la saliva y las lágrimas, y también tiñe las lentes de contacto.

La rifapentina activa en el hígado a las enzimas CYP3A4 y 2C8/9 del citocromo P450. En los estudios actuales sobre esta inducción enzimática se señala que la posible interacción fármaco-fármaco puede ser menor que la de la rifampicina pero mayor que la de la rifapentina. En el cuadro 149-2 se citan otros fármacos cuya acción posiblemente se afecte si se administra simultáneamente rifapentina.

La rifapentina se halla en el grupo C sobre el uso de fármacos en el embarazo (cuadro 149-1) puesto que es teratógena en las ratas y los conejos. No hay datos suficientes sobre el uso de este fármaco en embarazadas y madres lactantes.

Resistencia

Las cepas de *M. tuberculosis* resistentes a la rifapentina, la rifampicina y la rifabutina presentan mutaciones puntuales espontáneas del gen *rpoB*. Todas las cepas resistentes a la rifampicina lo son también a la rifapentina.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lepra (enfermedad de Hansen)

El tratamiento de la lepra sigue siendo difícil, en particular en los países en vías de desarrollo, debido a la larga duración del tratamiento, a su alto precio, a la escasa disponibilidad de gran parte de los fármacos, a la frecuencia de los efectos secundarios de esos medicamentos, a la aparición de resistencia a los mismos y a las dificultades para dictaminar la duración o curación de la enfermedad, así como para efectuar las pruebas de sensibilidad, ya que todavía no se ha conseguido el crecimiento de *M. lepraein vitro*. Existen muchos fármacos activos contra *M. leprae*, pero sólo la dapsona, la rifampicina, la clofazimina y la etionamida son eficaces para tratar la lepra. El comienzo del tratamiento polifarmacéutico ha disminuido el problema de resistencia activa a fármacos, que surgía a menudo con la monoterapia a base de dapsona.

Rifampicina

Se considera que la rifampicina es el fármaco más eficaz para combatir la lepra. El único inconveniente para su empleo en todo el mundo es su alto precio. Este fármaco tiene una acción bactericida intensa contra *M. leprae* y disminuye el número de bacilos viables en los tejidos del paciente más rápidamente que cualquier otro medicamento. Para evitar resistencias es preciso combinar la rifampicina con otros fármacos antileprosos. Debido a su precio, fuera de Estados Unidos se administra en dosis de 600 mg una vez al mes (bajo vigilancia), pero en Estados Unidos la dosis es diaria. Los detalles sobre la farmacología, los efectos secundarios y la resistencia se encontrarán en las secciones sobre "Tuberculosis". La nefritis intersticial alérgica es una complicación rara pero grave del uso de la rifampicina en la lepra.

Dapsona

La dapsona (4,4'-diaminodifenilsulfona) inhibe la síntesis del ácido fólico por parte de las bacterias. Se considera hoy en día como el segundo fármaco preferente (después de la rifampicina) para tratar la mayor parte de los casos de la enfermedad de Hansen gracias a su amplia difusión, su bajo precio, sus escasos efectos secundarios y la sensibilidad que muestran las cepas de *M. leprae* no tratadas en concentraciones bajas.

Farmacología

La dapsona tomada por vía oral se absorbe y se distribuye bien por todo el organismo. La dosis diaria habitual es de 100 mg en los adultos y de 0.9 a 1.4 mg/kg en los niños. Las concentraciones

máximas en el plasma se obtienen al cabo de 1 a 3 h. La mediana de la vida media de eliminación es de 22 h. La dapsona se depura por acetilación en el hígado, y este proceso muestra variaciones genéticas parecidas a las que produce la acetilación de la isoniazida. Un 70% de la dosis de dapsona administrada circula unida a las proteínas del plasma. En las dosis diarias habituales se obtienen concentraciones séricas de 10 a 15 µg/ml, que exceden en mucho la MIC de *M. leprae* (0.01 a 0.001 µg/ml).

Efectos secundarios

Son efectos adversos frecuentes de la dapsona la hemólisis y la metahemoglobinemia. Para evitar la hemólisis inducida por el fármaco, los pacientes deben someterse a pruebas de detección selectiva en busca de un déficit de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato. Sin embargo, casi todos los pacientes toleran bien el tratamiento con dapsona con una correcta vigilancia clínica y analítica. Otros efectos secundarios son intolerancia digestiva, cefalalgia, prurito, neuropatías periféricas, síndrome nefrítico, fiebre y erupciones. En la lepra limítrofe y en la forma lepromatosa puede aparecer eritema nudoso debido a la lepra (*erythema nodosum leprosum*, ENL). Esta reacción puede ser difícil de distinguir de las reacciones medicamentosas y del síndrome afín a la mononucleosis infecciosa debido a la dapsona.

Clofazimina

Este colorante iminoquinónico del grupo de las fenazinas posee una débil acción bactericida contra *M. leprae*. Es útil para tratar la lepra resistente a la dapsona y puede atenuar la intensidad del ENL. Su mecanismo de acción se conoce mal, pero posiblemente impide la unión del fármaco al DNA. Se absorbe por vía oral y se distribuye por los tejidos grasos y el sistema reticuloendotelial. Su vida media en el suero es de unos 60 a 70 días; sólo una pequeña parte de la dosis administrada se elimina diariamente por la orina o la bilis. Su acción bactericida es muy lenta y se manifiesta unos 50 días después de administrarla. Para tratar el ENL los adultos deben tomar 50 a 100 mg/día, 100mg tres veces por semana, o bien 300 mg/día. Entre los efectos secundarios están el cambio de coloración de la piel y, con menos frecuencia, la intolerancia digestiva. Se ha publicado un caso de efectos tóxicos sobre el corazón involucrado a la clofazimina que se manifestó por arritmia ventricular. Aunque sólo excepcionalmente se han descrito formas de lepra resistentes a la monoterapia con clofazimina, este fármaco debe utilizarse junto con otros antibióticos eficaces. La clofazimina posee actividad *in vitro* contra algunas especies de micobacterias no tuberculosas, como MAI, *M. kansasii, M. simiae* y *M. abscessus*.

Etionamida

Aunque la FDA no ha autorizado el empleo de la etionamida (250 mg/día) para tratar la lepra, en Estados Unidos algunas veces se ha utilizado junto con la rifampicina (600 mg/día) para combatir la lepra resistente a la dapsona en los pacientes que no aceptan la despigmentación cutánea que produce la clofazimina. Como la resistencia a la etionamida aparece pronto cuando se administra sola, se debe dar junto con otros medicamentos eficaces. En los pacientes tratados con etionamida

(en particular si toman también rifampicina) es preciso vigilar estrechamente la aparición de efectos secundarios en el hígado y suspender el tratamiento si los valores de la ALT superan 2.5 veces lo normal. La protionamida, un análogo de la etionamida que no está comercializada en Estados Unidos, tiene propiedades farmacológicas parecidas a las de la etionamida y se utiliza mucho en todo el mundo.

Otros agentes

Otros agentes tienen notable actividad contra *M. leprae*, pero no se cuenta con experiencia clínica en su uso. En la actualidad la FDA estadounidense ha aprobado el uso de talidomida para tratar ENL. El fármaco es sedante y extraordinariamente teratógeno y *nunca* debe administrarse a mujer alguna que esté embarazada o pueda estarlo. Los médicos que deseen administrar dicho medicamento deben registrarse en el System for Thalidomide Education and Prescription Safety (S. T.E.P.S), al teléfono 1-888-423-5436 (Corporación Celgene); las únicas excepciones a esa norma de registro se refieren a los mé-dicos que trabajan en leprosarios y clínicas contra la enfermedad de Hansen, que reciben apoyo medicamentoso del programa nacional contra dicha enfermedad. Es importante destacar que ENL puede ser el signo inicial de la enfermedad de Hansen *antes* del tratamiento. No se le considera como una reacción adversa medicamentosa, pero puede confundirse con reacciones de este tipo.

Se ha comprobado que los nuevos antibióticos macrólidos (en particular la claritromicina), la minociclina (una tetraciclina de acción prolongada) y varias fluoroquinolonas (ofloxacina, esparfloxacina y pefloxacina) tienen una promisoria acción bactericida contra *M. leprae*. Se está estudiando el empleo de ciclos breves de ofloxacina y minociclina, junto con rifampicina, para tratar la lepra lepromatosa. Todos estos nuevos fármacos antileprosos tienen un perfil de efectos secundarios escasos, unos mecanismos de acción distintos a los de los medicamentos consagrados, y una acción bactericida potente contra *M. leprae*. Sin embargo, su actividad bactericida es menor que la de la rifampicina.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Micobacterias no tuberculosas

Las micobacterias no tuberculosas son menos patógenas que *M. tuberculosis* pero pueden producir infecciones pulmonares, cutáneas, de los huesos y las articulaciones, de los ganglios linfáticos y de los tejidos blandos, así como una enfermedad diseminada en los hospedadores inmunodeprimidos, como los enfermos de SIDA. Las dos micobacterias no tuberculosas que con mayor frecuencia producen infecciones pulmonares son MAI y *M. kansasii*. Hasta 40% de los enfermos de SIDA con número de linfocitos CD4+ menor de 50 células/μl terminan por mostrar enfermedad diseminada causada por *M. avium*, salvo que reciban fármacos profilácticos específicos contra dicha especie patógena.

Claritromicina

La claritromicina (6-*O*-metileritromicina) es un nuevo macrólido que por su mecanismo de acción es similar a la eritromicina. Se absorbe bien con o sin alimentos y en dosis bajas provoca poca intolerancia digestiva. La claritromicina se distribuye homogéneamente en los tejidos y los líquidos corporales y se concentra mucho en los macrófagos. Este fármaco se metaboliza en el hígado y, aproximadamente un 30% de la dosis administrada, se elimina por la orina. Las dosis deben reducirse si el aclaramiento de creatinina es ≤30 ml/ min. Al igual que la eritromicina, la claritromicina se une a las proteínas del plasma (65 a 70%) y puede aumentar las concentraciones de otros fármacos como la teofilina y la carbamazepina. Las concentraciones séricas de claritromicina disminuyen si se administra al mismo tiempo rifampicina, y en menor grado, rifabutina; el tratamiento con claritromicina eleva los niveles séricos de rifabutina y de algunos antihistamínicos (como la terfenadina), agravando así sus efectos secundarios. La claritromicina y, probablemente, la azitromicina son los fármacos más eficaces para tratar las infecciones debidas al MAI; se considera esencial que uno de esos fármacos forme parte de cualquier pauta instaurada con esa finalidad. Sin embargo, dada la resistencia al fármaco que generan las mutaciones, la claritromicina debe administrarse junto con otros medicamentos, como el etambutol y la rifampicina o la rifabutina. La claritromicina es también muy eficaz contra todas las demás micobacterias no tuberculosas, a saber, *M. marinum, M. kansasii, M. haemophilum, M. genavense, M. xenopi, M. abscessus, M. chelonae* y gran parte de las cepas de *M. fortuitum*. Las dosis corrientes de productos contra micobacterias han sido de 500 mg dos veces al día o, en el caso de neumopatía por MAI, tres veces por semana. Las reacciones adversas más comunes de las dosis altas comprenden náusea, vómito y, a veces, anormalidades en las pruebas de la función hepática. Con las dosis

corrientes es frecuente que surja incluso un regusto amargo. Casi todos los efectos adversos en vías gastrointestinales se pueden llevar al mínimo por medio de disminución de la dosis. La claritromicina es teratógena en animales de laboratorio y pertenece a la categoría C para utilizar en embarazadas (cuadro 149-1). La resistencia surge por mutaciones puntuales que incluyen a la adenina en posiciones 2 058 o 2 059 en el sitio de unión del macrólido, en el gen de RNA ribosómico 23S. La resistencia mutacional aparece en un caso por 10^8 a 10^9 microorganismos y surge con la monoterapia, en particular en el caso de todas las especies de proliferación lenta y las que proliferan rápidamente, como *M. chelonae* y *M. abscessus*, que tienen una sola copia de los genes ribosómicos.

Azitromicina

La azitromicina es un macrólido perteneciente a la familia de las azalidas. Alcanza niveles séricos mucho menores que la claritromicina (por lo común ≤0.5 µg/ml), pero relativamente altos en los tejidos y los macrófagos, y tiene una vida media prolongada, lo que sugiere la posibilidad de emplearlo en administración intermitente. Apenas tiene interacciones farmacológicas, ya que no afecta al sistema del citocromo P450. Las dosis usuales son de 250 a 500 mg tres veces por semana (terapéutica contra MAI) o 1 200 mg una vez por semana (profilaxis contra *M. avium* diseminado). No es preciso modificar la dosis aunque exista insuficiencia renal. Los efectos secundarios más frecuentes son molestias digestivas y sordera reversible. La azitromicina parece ser menos activa que la claritromicina en la tuberculosis pulmonar y en la infección diseminada por MAI. La resistencia a la azitromicina al parecer tiene el mismo mecanismo que el de la claritromicina, por lo que hay resistencia cruzada entre ambos macrólidos.

Terapéutica contra infecciones por NTM específicas

MAI

El tratamiento de la neumopatía por MAI en el adulto suele consistir en la administración de claritromicina (500 mg en la mañana y en la noche), etambutol (25 mg/kg de peso) y rifampicina (600 mg) en un esquema de lunes, miércoles y viernes. En general, el tratamiento continúa hasta que se obtiene negatividad en los cultivos durante 12 meses.

En el caso de la enfermedad diseminada en el SIDA, se considera que la administración diaria de uno de los macrólidos nuevos (claritromicina o azitromicina) y de etambutol (15 mg/kg de peso) es componente esencial de cualquier régimen terapéutico y se utiliza a menudo como tercer fármaco la rifabutina (300 mg). Otros medicamentos a los que se puede recurrir son estreptomicina y amikacina. La clofazimina parece incrementar la tasa de mortalidad, así que es mejor evitarla. Para una eventual profilaxis contra la diseminación de una enfermedad por MAI, los resultados de investigaciones clínicas comparativas han mostrado eficacia de fármacos como rifabutina (300 mg/día), claritromicina (500 mg dos veces al día) y azitromicina (1 200 mg una vez por semana). La azitromicina, administrada una vez por semana, es el fármaco más utilizado.

Mycobacterium kansasii

M. kansasii suele ser sensible a la mayor parte de los antituberculosos, salvo a la pirazinamida. La ATS recomienda actualmente que la enfermedad pulmonar por *M. kansasii* se trate durante 18 a 24 meses con isoniazida (300 mg), rifampicina (600 mg) y etambutol (15 mg/kg). En los pacientes que toman inhibidores de las proteasas, la rifampicina debe ser sustituida por rifabutina (150 mg/día) o claritromicina (500 mg dos veces al día). No se han estudiado las posibles ventajas de la intensa eficacia de la rifabutina y de los nuevos macrólidos en los pacientes inmunodeprimidos.

Micobacterias de proliferación rápida

El grupo de *M. fortuitum, M. abscessus* y *M. chelonae* causa más de 80% de los casos de enfermedad clínica originada por micobacterias de proliferación rápida. Estos microorganismos son resistentes a los antifímicos distintos de la amikacina, pero muestran sensibilidad variable a algunos antibióticos "tradicionales". La claritromicina ha cambiado impresionantemente la estrategia terapéutica contra la infección por tales microorganismos, porque inhibe la actividad de todas las micobacterias de proliferación rápida (excepto 20% de cepas de *M. fortuitum* y casi todas las de *M. smegmatis*), en concentraciones de 4 µg/ml o menores. Otros medicamentos con actividad satisfactoria son amikacina (que inhibe 80 a 100% de las cepas), cefoxitina (80% de las cepas de *M. abscessus* y *M. fortuitum*); doxiciclina (50% de las cepas de *M. fortuitum*), imipenem (100% de cepas de *M. fortuitum*; 70% de las cepas de *M. chelonae* y 70% de las cepas de *M. abscessus*); las quinolonas fluoradas (100% de las cepas de *M. fortuitum*), las sulfonamidas (90% de las cepas de *M. fortuitum*) y el linezolid (más de 90% de *M. chelonae* y *M. fortuitum* aisladas).

Mycobacterium marinum

Este microorganismo, que es causa de infecciones postraumáticas cutáneas circunscritas, típicamente es sensible a minociclina, rifampicina, etambutol, claritromicina y trimetoprim-sulfametoxazol y resistente a la isoniazida.

Mycobacterium haemophilum

La infección por *M. haemophilum* casi siempre produce una infección diseminada en los pacientes inmunodeprimidos con o sin SIDA. Las cepas suelen ser resistentes *in vitro* a la mayor parte de los fármacos, pero pueden ser muy sensibles a la rifampicina, la rifabutina, las quinolonas y la claritromicina.

Mycobacterium xenopi

En Estados Unidos se conoce a *M. xenopi* como la causa de seudoinfecciones nosocomiales que dependen de la contaminación del sistema de agua caliente de algunos hospitales. La farmacoterapia para combatir dicha infección es difícil. *M. xenopi* suele ser resistente a los antifímicos de primera línea, pero susceptible a macrólidos nuevos, quinolonas, estreptomicina y etionamida. Las personas suelen mejorar con regímenes polifarmacéuticos que incluyen claritromicina, pero son frecuentes las recidivas.

Mycobacterium genavense

Esta micobacteria es un microorganismo trofoespecífico que prolifera sólo en medios líquidos como BACTEC 12B o 13A después de un lapso duradero de incubación. Infecta casi exclusivamente a personas con SIDA, origina enfermedad diseminada y se aísla en cultivos de sangre, médula ósea, hígado ganglios linfáticos, bazo e intestino. El perfil de sensibilidad *in vitro* de *M. genavense* no se ha definido con exactitud. Algunas cepas son susceptibles a amikacina, claritromicina, ofloxacina, rifampicina y rifabutina y por lo común reaccionan a regímenes que contienen macrólidos, en forma similar a como se usan contra la infección diseminada por *M. avium*.

Mycobacterium simiae

M. simiae es causa de neumopatía crónica, particularmente en Texas y otros estados de la región suroeste de Estados Unidos. Muestra gran resistencia a los fármacos y aún no se ha definido un tratamiento satisfactorio de la infección que causa.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Alangaden GJ, Lerner SA: The clinical use of fluoroquinolones for the treatment of mycobacterial disease. Clin Infect Dis 25:1213, 1997 [PMID: 9402384]

American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 167:603–622, 2003 [special issue]

American Thoracic Society: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 161:S221, 2000

Bock NN et al: A prospective, randomized, double-blind study of the tolerability of rifapentine 600, 900, and 1,200 mg plus isoniazid in the continuation phase of tuberculosis treatment. Am J Respir Crit Care Med 165:1526, 2002 [PMID: 12045127]

Jasmer RM et al: Short-course rifampin and pyrazinamide compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: A multicenter clinical trial. Ann Intern Med 137:640, 2002 [PMID: 12379063]

McEvoy GK (ed): AHFS Drug Information 1999. Bethesda, MD, American Society of Health-System Pharmacists, 1999, pp 464-502

Morlock GP et al: Phenotypic characterization of pncA mutants of *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrob Agents Chemother 44:2291, 2000 [PMID: 10952570]

Musser JM: Antimicrobial agent resistance in mycobacteria: Molecular genetic insights. Clin Microbiol Rev 8:496, 1995 [PMID: 8665467]

Ramaswamy SV et al: Molecular genetic analysis of nucleotide polymorphisms associated with ethambutol resistance in human isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrob Agents Chemother 44:326, 2000 [PMID: 10639358]

WHO Expert Committee on Leprosy: Seventh Report. Geneva, World Health Organization, 1998, Technical Report Series, No. 874

Wallace RJ Jr et al: American Thoracic Society Statement: Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med 156:S1, 1997

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Definición

La tuberculosis, una de las enfermedades más antiguas que afectan al ser humano, es causada por bacterias pertenecientes al complejo de *Mycobacterium tuberculosis*. Esta enfermedad suele asentar en los pulmones, pero en 33% de los casos afecta a otros órganos. Si se trata correctamente, la tuberculosis debida a cepas sensibles a ciertos fármacos se cura prácticamente en todos los casos, pero sin tratamiento más de la mitad de los enfermos pueden morir en un plazo de cinco años. El contagio suele ocurrir por vía aérea, a través de las gotitas que expulsan los pacientes con tuberculosis pulmonar contagiosa.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

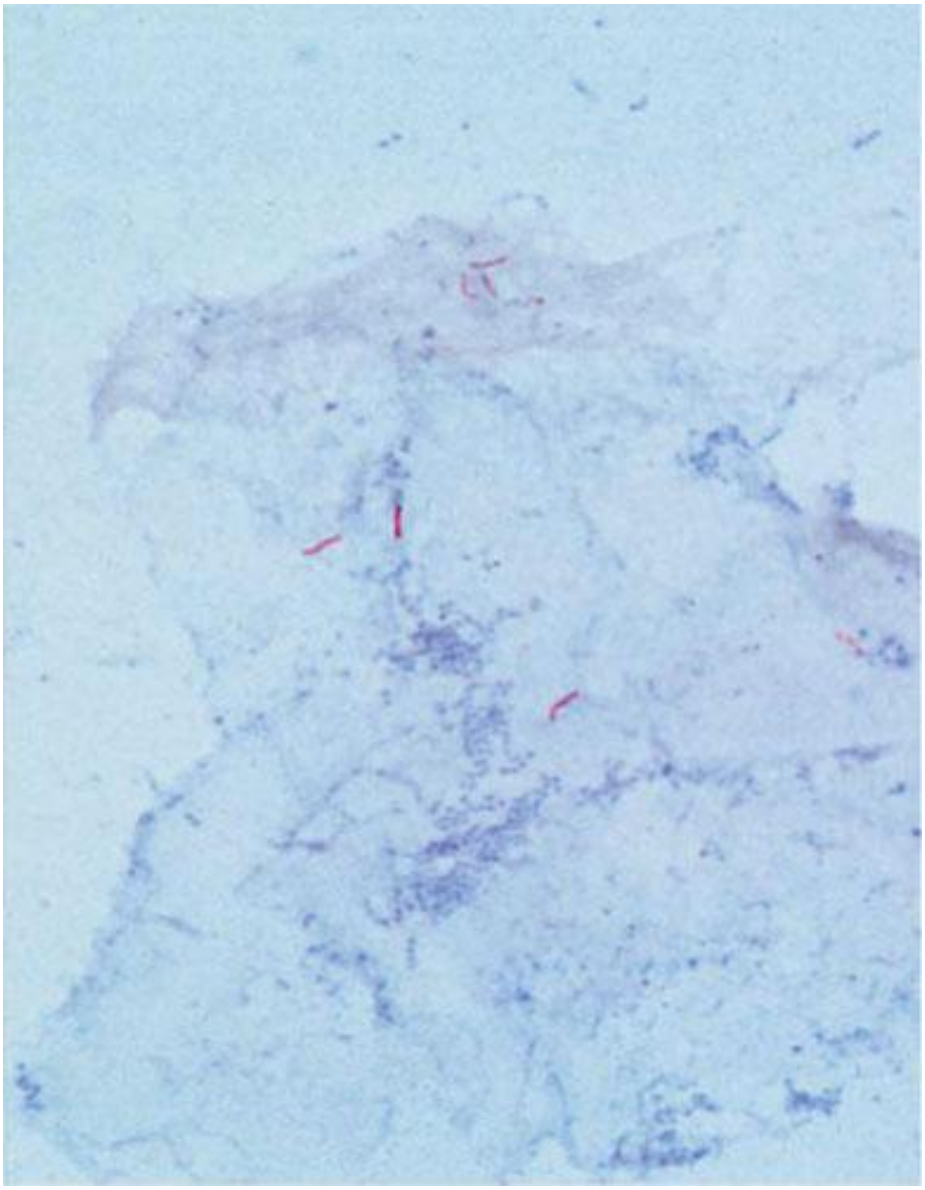
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Agente causal

Las micobacterias pertenecen a la familia Mycobacteriaceae y al orden Actinomycetales. De las especies patógenas que forman parte del complejo de *M. tuberculosis*, el agente más importante y frecuente de enfermedad en seres humanos es *M. tuberculosis*. El complejo incluye *M. bovis* (el bacilo de la tuberculosis bovina, que alguna vez fue causa importante de la enfermedad transmitida por leche no pasteurizada y que en la actualidad origina un pequeño porcentaje de casos en países en desarrollo); *M. africanus* (aislado de pacientes en las regiones occidental, central y oriental de África); *M. microti* (el "bacilo de los roedores", que es un microorganismo menos virulento y poco común) y *M. canettii* (microorganismo aislado sólo en raras ocasiones, en pacientes africanos).

Mycobacterium tuberculosis es una bacteria aerobia fina, no esporógena, cilíndrica, que mide 0.5 por 3 µm. Las micobacterias, incluida la cepa mencionada, suelen no captar el colorante de Gram (son neutras). Sin embargo, una vez teñidos, los bacilos no pueden cambiar de color con el alcohol ni los ácidos, una propiedad que los caracteriza como bacilos acidorresistentes ([*acid-fast bacilli*, AFB]; fig. 150-1). Esa resistencia a la coloración se debe principalmente a que estos microorganismos tienen en la pared celular gran cantidad de ácidos micólicos, de ácidos grasos de cadena larga y enlaces cruzados, y de otros lípidos. Hay otros microorganismos distintos de las micobacterias que son también acidoresistentes, como las especies de *Nocardia* y *Rhodococcus, Legionella micdadei*, y los protozoarios *Isospora* y *Cryptosporidium*. En la pared celular de las micobacterias, los lípidos (p. ej., los ácidos micólicos) están unidos a los arabinogalactanos y a los peptidoglucanos subyacentes. Esta estructura es responsable de la escasísima permeabilidad de la pared celular y, por tanto, de la ineficacia que muestran contra este microorganismo la mayor parte de los antibióticos. Otra molécula que forma parte de la pared de las micobacterias, el lipoarabinomanan, interviene en la patogenia de la interacción agente patógeno-hospedador y favorece la supervivencia de *M. tuberculosis* en el interior de los macrófagos. Entre las distintas proteínas características de *M. tuberculosis* se encuentran las del derivado proteínico purificado (*purified protein derivative*, PPD) de la tuberculina, un precipitado de moléculas sin especificidad de especie que se obtiene por filtración de los extractos concentrados de los cultivos en caldo esterilizados por el calor. La secuencia completa del genoma de *M. tuberculosis* comprende alrededor de 4 000 genes y contiene gran cantidad de guanina-más-citosina. Una gran proporción de los genes se dedican a producir enzimas que intervienen en el metabolismo de la pared celular.

FIGURA 150-1.



Frotis para la detección de bacilos acidorresistentes (*AFB*) en que se identifican bacilos de *M. tuberculosis.* (Por cortesía de *CDC, Atlanta.*)

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

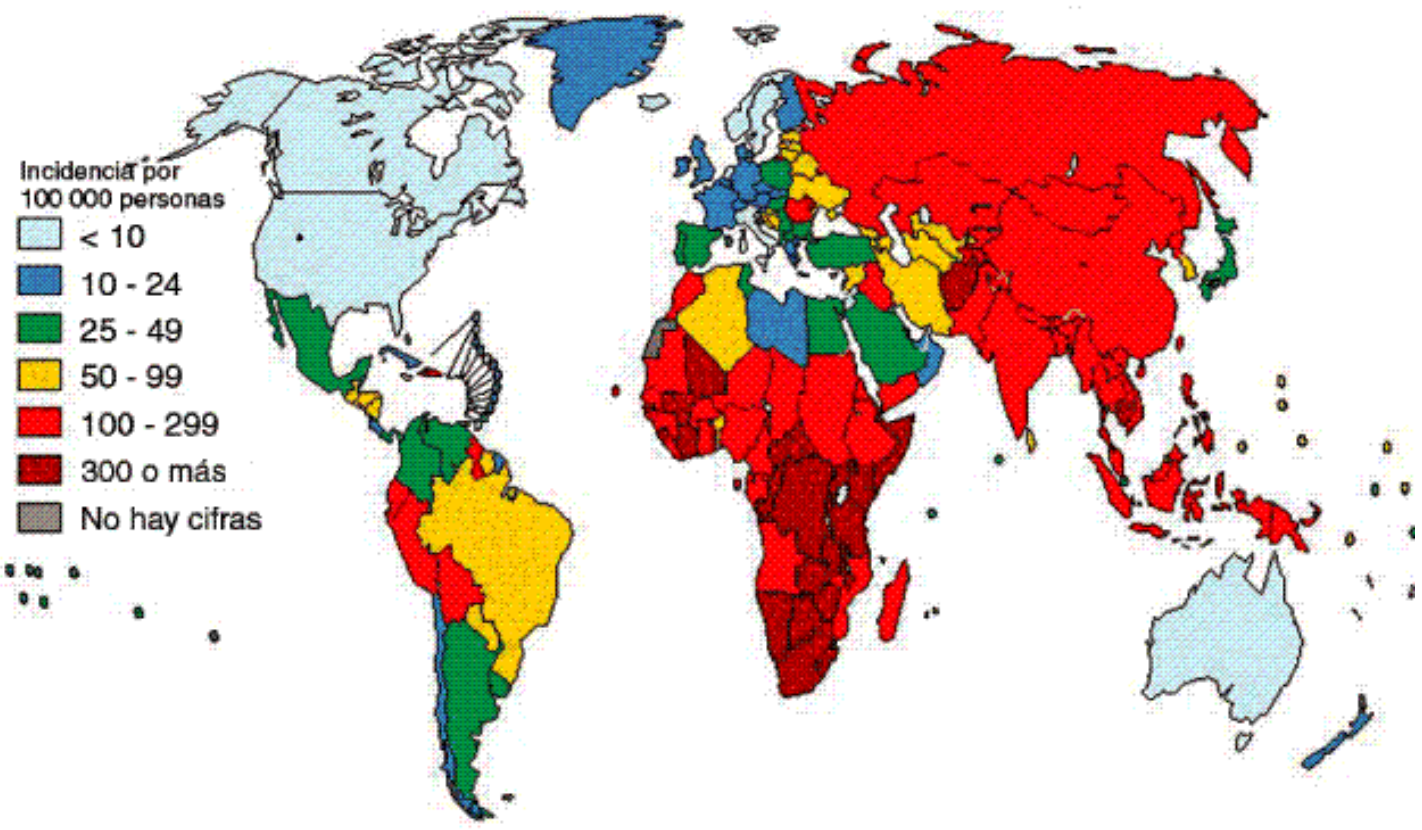
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Epidemiología

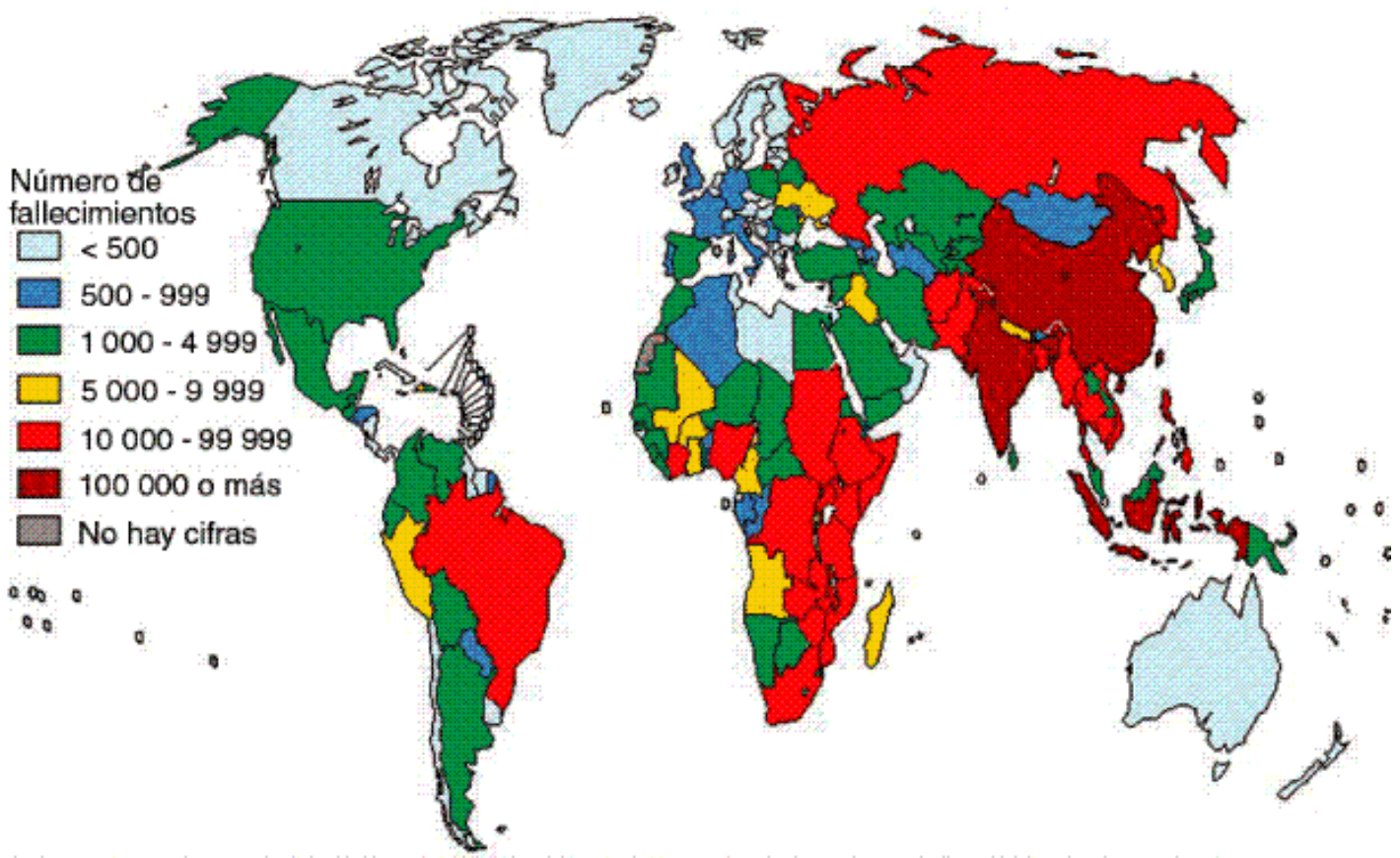
En el año 2001 se informó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) de más de 3.8 millones de casos nuevos de tuberculosis que incluyeron todas las formas (pulmonar y extrapulmonar), y 90% de este total provenían de países en desarrollo. Sin embargo, ante el bajo nivel de detección y los informes incompletos, los casos registrados representan sólo una fracción del total. Se ha calculado que en 2001 se produ-jeron en el mundo 8.5 millones de casos nuevos de la enfermedad, 95% de los cuales surgieron en países en desarrollo de Asia (cinco millones), África (dos millones), Oriente Medio (0.6 millones) y América Latina (0.4 millones). También se ha estimado que en el año 2000 se produjeron 1.8 millones de fallecimientos por tuberculosis, 98% de los cuales se produjeron en países en desarrollo. La incidencia estimada de tuberculosis (por 100 000 personas) y el número de fallecimientos causados por ésta en 2001 se resumen en las figuras 150-2 y 150-3, respectivamente.

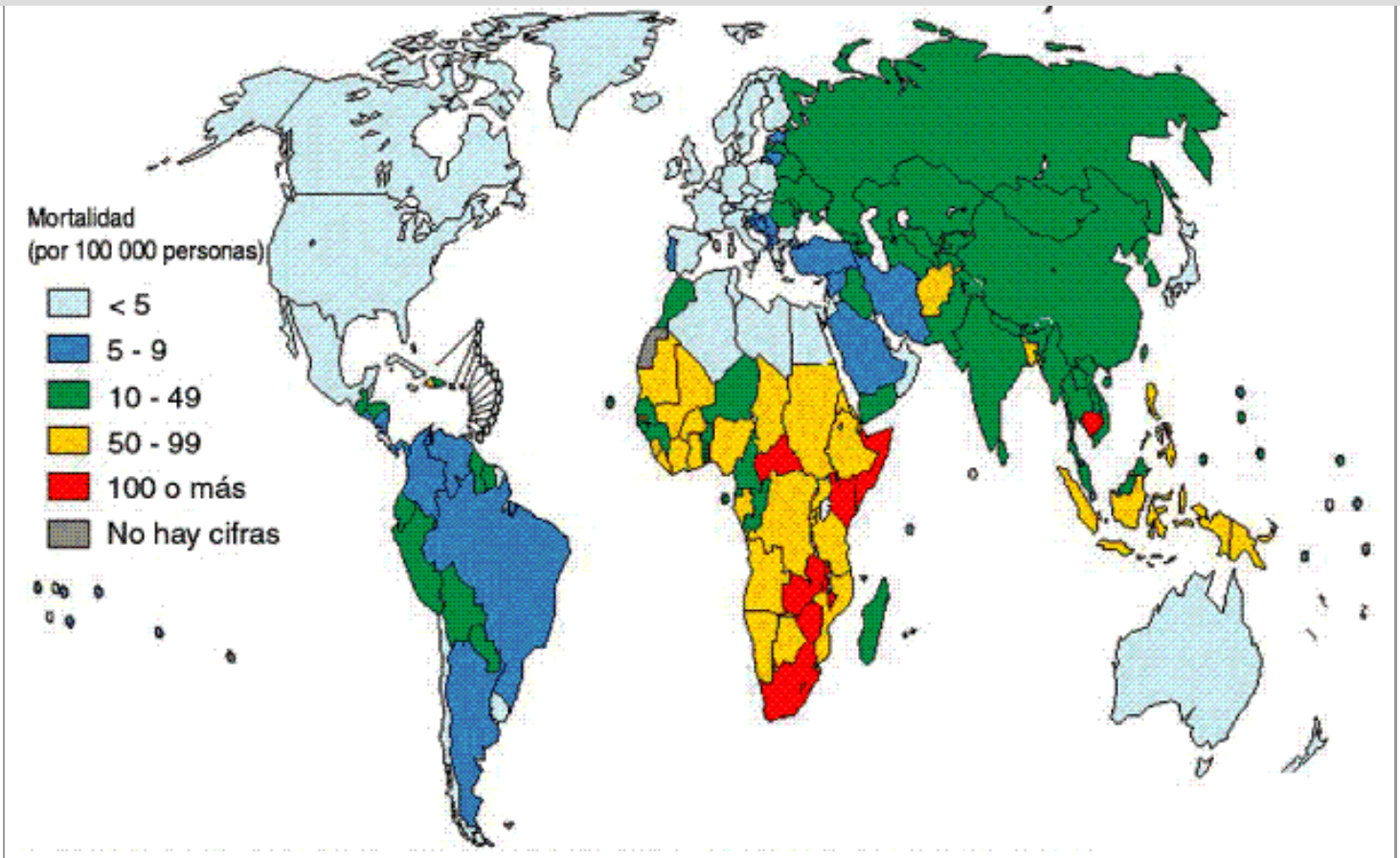
FIGURA 150-2.



Mapas continentales en que se muestran las cifras estimadas de incidencia de tuberculosis (por 100 000 personas) en 2001. Las designaciones utilizadas y la presentación del material del mapa no denotan ninguna opinión de parte de la OMS en lo que se refiere al estado legal de ningún país, territorio, ciudad o sector, ni sobre sus autoridades ni en cuanto a la delimitación por fronteras o límites. Las líneas en los mapas representan la posición aproximada de las fronteras, si bien no hay aceptación unánime al respecto. (Por cortesía de *Stop TB Department, WHO.*)

FIGURA 150-3.





Mapas que indican el número estimado de fallecimientos por tuberculosis y las cifras calculadas de mortalidad por la enfermedad en 2001. (Véase también el pie de la fig. 150-2. Cortesía de *Stop TB Department, WHO.*)

Después del aumento en la frecuencia observado a fines del decenio de 1980, el número de casos ha disminuido en los últimos años en algunos países industrializados, incluido Estados Unidos. Los incrementos en esas fechas dependieron en gran medida de la inmigración de personas de países en los que existe alta prevalencia de la enfermedad, infección por VIH, problemas sociales como pobreza, indigencia, consumo de drogas y desorganización de los servicios antituberculosos. En Estados Unidos, al entrar en vigor programas más rigurosos, la disminución se reanudó en 1993. En 2002, los Centers for Disease Control and Pre-vention (CDC) recibieron notificación de 15 075 casos de tuberculosis (5.2 casos por 100 000 habitantes), lo que representa una disminución de 43% respecto de la cifra máxima de 1992.

En Estados Unidos la tuberculosis es poco frecuente entre los jóvenes adultos de origen europeo, que sólo rara vez han estado expuestos durante los últimos decenios a la infección por *M. tuberculosis*. En cambio, debido al alto riesgo que existió tiempo atrás, la prevalencia de la infección tuberculosa es bastante alta entre los ancianos de origen caucásico, quienes siguen estando más expuestos a padecer una tuberculosis activa. En Estados Unidos, la tuberculosis es también una enfermedad propia de adultos jóvenes infectados por el VIH, de inmigrantes, o de una población indigente/marginada. Del mismo modo, la tuberculosis ha reaparecido en Europa causando un importante problema de salud pública, debido ante todo a los casos registrados en inmigrantes procedentes de países con una gran prevalencia de la enfermedad.

Las tendencias recientes de la enfermedad en países en desarrollo denotan estabilidad, casi sin disminución de la frecuencia, con dos excepciones. En primer lugar, en los países africanos del sur del

Sahara la epidemia cada vez más amplia de infección por VIH ha hecho que se duplique y aun se triplique el número de casos de tuberculosis registrados en los últimos 15 años. En segundo lugar, en países de la antigua Unión Soviética y en Rumania el número de casos ha mostrado un aumento al doble o triple en los últimos 10 años, principalmente a causa del deterioro de la situación socioeconómica y de la infraestructura asistencial.

De la exposición a la infección

M. tuberculosis se transmite casi siempre desde un paciente con tuberculosis pulmonar contagiosa a otras per-sonas por medio de las gotitas respiratorias que la tos, el estornudo o la fonación convierten en un aerosol. Estas gotas diminutas se secan pronto; las menores (<10 μm de diámetro) pueden permanecer suspendidas en el aire durante horas y alcanzar las vías respiratorias terminales al ser inhaladas. Con cada golpe de tos se pueden expulsar nada menos que 3 000 gotitas contagiosas. Las demás vías de contagio del bacilo tuberculoso, como la piel o la placenta, son raras y no tienen significación epidemiológica.

Las probabilidades de entrar en contacto con un caso de tuberculosis, la duración e intimidad de ese contacto, el grado de contagiosidad y el ambiente que se comparte con la persona enferma son, todos ellos, factores importantes para la transmisión. En varios estudios sobre la intimidad de los contactos se ha demostrado claramente que los pacientes tuberculosos cuyos esputos contienen AFB visibles con el microscopio son los que más influyen en la propagación de la infección. Estos pacientes suelen padecer una tuberculosis pulmonar cavitaria, o una tuberculosis de las vías respiratorias (tuberculosis endobronquial o laríngea) y eliminan esputos que contienen nada menos que 10^5 AFB/ml. Los pacientes tuberculosos con frotis del esputo negativo y cultivo positivo son menos contagiosos, y los enfermos con tuberculosis pulmonar y extrapulmonar con cultivos negativos carecen prácticamente de contagiosidad. La ausencia frecuente de cavidades en personas con infección por VIH puede aminorar su infecciosidad. Uno de los factores más importantes para la transmisión de los bacilos tuberculosos es el apiñamiento en espacios mal ventilados, porque intensifica el contacto con el enfermo.

En resumen, el riesgo de adquirir la infección tuberculosa depende principalmente de factores exógenos. Debido al retraso en acudir al médico y en diagnosticar la enfermedad, se calcula que cada caso AFB-positivo habrá contagiado a 20 personas antes de que haya podido ser diagnosticado en localidades con gran prevalencia de la enfermedad.

De la infección a la enfermedad

A diferencia de lo que ocurre con el riesgo de adquirir la infección por *M. tuberculosis*, el riesgo de enfermar después de infectarse depende ante todo de factores endógenos, como la predisposición natural a la enfermedad y la eficacia funcional de la inmunidad celular. Las manifestaciones clínicas que aparecen inmediatamente después de la infección se denominan *tuberculosis primaria* y se observan con frecuencia en los niños de hasta cuatro años de edad. Esta forma puede ser grave y generalizada, pero no suele ser contagiosa. Cuando la infección se adquiere a edades más tardías hay mayor probabilidad de que el sistema inmunitario la contenga, por lo menos temporalmente. La mayoría de los individuos infectados que acaban enfermando de tuberculosis lo hace en el primero o segundo año después de la infección. Sin embargo, pueden quedar bacilos en estado latente durante años antes de

que se reactiven y produzcan la *tuberculosis secundaria* (o *posprimaria*), que suele ser contagiosa. En conjunto, se calcula que alrededor de 10% de las personas infectadas acabará padeciendo una tuberculosis activa. Sin embargo, el riesgo aumenta en grado considerable entre personas con infección por VIH. La reinfección de una persona anteriormente infectada, que probablemente es algo frecuente en las regiones con tasas altas de transmisión de la tuberculosis, puede contribuir también al desarrollo de la enfermedad. La tipificación molecular y la comparación de las cepas de *M. tuberculosis* sugieren que incluso 33% de los casos de tuberculosis activa del centro de las ciudades de Estados Unidos se debe a contagios recientes más que a la reactivación de infecciones latentes.

Otro factor importante que influye en el riesgo de enfermar después de la infección es la edad. Entre las personas infectadas, la incidencia de la tuberculosis es máxima al final de la adolescencia y comienzos de la edad adulta; las razones de esto no se conocen bien. En las mujeres se observa una incidencia máxima entre los 25 y 34 años de edad. En este grupo de edad, la incidencia es mayor en las mujeres que en los varones, pero a edades más avanzadas ocurre lo contrario. El riesgo de enfermar puede ser mayor en los ancianos debido posiblemente al deterioro de la inmunidad y a la coexistencia de otras enfermedades.

Hay varias enfermedades y condiciones que favorecen el desarrollo de una tuberculosis activa (cuadro 150-1). El factor de riesgo más importante es sin duda la infección simultánea por el VIH, que suprime la inmunidad celular. El riesgo de que una infección latente por *M. tuberculosis* se convierta en un proceso activo depende directamente del grado de inmunodepresión del paciente. En un estudio de personas PPD-positivas infectadas por el VIH ese riesgo osciló entre 2.6 y 13.3 casos por 100 personas y año, dependiendo del número de células CD4+.

Cuadro 150-1. Factores de riesgo de tuberculosis activa en personas infectadas por bacilos de la tuberculosis

Factor	Riesgos relativos y posibilidades[a]
Infección reciente (menos de un año)	12.9
Lesiones fibróticas (que curaron espontáneamente)	2-20
Otros trastornos coexistentes	
Infección por VIH	100
Silicosis	30
Insuficiencia renal crónica o hemodiálisis	10-25
Diabetes	2-4
Consumo de drogas intravenosas	10-30
Tratamiento inmunosupresor	10
Gastrectomía	2-5
Derivación yeyunoileal	30-60
Periodo ulterior al trasplante (renal o cardíaco)	20-70

Malnutrición y gran reducción de peso	2

[a] Infección antigua = 1.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Evolución natural de la enfermedad

Los estudios que se realizaron en varios países antes de la introducción de la quimioterapia demostraron claramente que la tuberculosis no tratada suele ser letal. Alrededor de 33% de los pacientes fallecía en el primer año tras el diagnóstico, y la mitad en los cinco años posteriores al mismo. Los pacientes con frotis del esputo positivo tuvieron un mortalidad a los cinco años de 65%. Alrededor de 60% de quienes sobrevivían a los cinco años consiguió una remisión espontánea, pero los demás seguían expulsando bacilos tuberculosos.

Si los pacientes se someten a quimioterapia eficaz, oportuna y adecuada, tienen gran posibilidad de curar. Sin embargo, el uso inapropiado de antifímicos, a pesar de que disminuye la cifra de mortalidad, también origina un gran número de casos infecciosos crónicos, a menudo con bacilos farmacorresistentes.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patogenia e inmunidad

La interacción de *M. tuberculosis* con el hospedador humano comienza cuando las gotitas infecciosas de los pacientes contagiosos son inhaladas por alguna persona. La mayor parte de los bacilos quedan atrapados en las vías respiratorias superiores y son expulsados por el barrido ciliar de las células de la mucosa, pero una parte de ellos, por lo general menos de 10%, llegan hasta los alvéolos. Allí son englobados inespecíficamente por los macrófagos alveolares. Esta invasión de los macrófagos por las micobacterias puede deberse en parte a la unión del C2a a la pared celular bacteriana, seguida de la opsonización de las bacterias por el C3b y de su reconocimiento por los macrófagos. El equilibrio entre la actividad bactericida del macrófago y la virulencia del bacilo (esta última ligada parcialmente a la riqueza en lípidos de la pared celular y a su cápsula glucolipídica, sustancias ambas que confieren a la bacteria su resistencia al complemento y a los radicales libres del fagocito) es el que determina los fenómenos que siguen a la fagocitosis.

Se conocen varios genes que, según se supone, confieren virulencia a *M. tuberculosis*. El gen *katG* codifica la catalasa, una enzima protectora frente a las agresiones oxidativas; el *rpoV* es el principal factor sigma que inicia la transcripción de varios genes. Los defectos de estos dos genes provocan la pérdida de la virulencia. También contribuye a la virulencia el gen *erp*, que codifica una proteína necesaria para la multiplicación del microorganismo. Los brotes de tuberculosis surgidos entre 1994 y 1996 en Tennessee y Kentucky son ejemplo de la forma en que la infección por cepas virulentas incrementa la transmisión, y con ello los índices de enfermedad. Se han detectado cepas de la familia del genotipo Beijing/W en brotes surgidos en diversos sitios y circunstancias en el mundo, y se han acompañado de cifras altas de mortalidad y de resistencia a fármacos.

Hay varias observaciones que indican que los factores genéticos desempeñan un papel esencial en la resistencia natural (sin intervención de la inmunidad) a la infección por *M. tuberculosis*. Así lo sugiere el distinto grado de sensibilidad a la tuberculosis que muestran las distintas poblaciones. En los ratones, un gen llamado *Nramp1* (proteína 1 de los macrófagos vinculada a la resistencia natural [*natural resistance-associated macrophage protein 1*]) tiene un papel regulador de la resistencia/ sensibilidad a las micobacterias. NRAMP1, homólogo humano clonado del cromosoma 2q, puede ser un elemento determinante en la predisposición a tuberculosis, según se deduce de estudios realizados de África occidental.

En la primera fase de interacción entre el hospedador y la bacteria puede ocurrir que los

macrófagos con bacilos englobados inhiban su multiplicación gracias a la producción de enzimas proteolíticas y citocinas, o que los bacilos comiencen a multiplicarse. Si se produce esto último, su proliferación acaba por matar y lisar a los macrófagos. Los monocitos no activados que llegan a la lesión vehiculados por la sangre y atraídos por varios factores quimiotácticos fagocitan a los bacilos que fueron liberados por los macrófagos lisados. Estas primeras etapas de la infección suelen ser asintomáticas.

Unas dos a cuatro semanas después de la infección se producen dos nuevas respuestas del hospedador frente a *M. tuberculosis:* una que es lesiva para los tejidos y otra que induce la activación de los macrófagos. La *respuesta de lesión hística* se debe a la reacción de hipersensibilidad retardada (*delayed-type hypersensitivity*, DTH) a diversos antígenos bacilares y destruye los macrófagos no activados que albergan a los bacilos en fase de multiplicación. La *reacción de activación de los macrófagos* es un fenómeno mediado por células que activa los macrófagos y les confiere la capacidad de destruir y digerir a los bacilos tuberculosos. Estas dos clases de respuesta pueden inhibir el crecimiento de las micobacterias, pero el equilibrio entre ambas determinará la forma de tuberculosis que ulteriormente se desarrollará.

Cuando se adquiere la inmunidad específica y se acumulan muchos macrófagos activados en el sitio de la lesión primaria aparecen las lesiones granulomatosas (tubérculos). Estas lesiones están formadas por linfocitos y macrófagos activados, como las células epitelioides y las células gigantes. Al principio, la respuesta denominada lesión hística que acaba de producirse es el único cambio capaz de contrarrestar la prolifera-ción de las micobacterias dentro de los macrófagos. Esta respuesta, que está mediada por varios productos bacterianos, no sólo destruye a los macrófagos, sino que también causa una necrosis sólida precoz en el centro del tubérculo. Los bacilos pueden seguir vivos, pero su proliferación queda inhibida en este ambiente necrótico debido a la escasa tensión de oxígeno y al pH bajo. En este momento, algunas lesiones pueden curar por fibrosis y calcificación, mientras que otras siguen evolucionando.

La inmunidad celular en esta primera fase es esencial. En la mayoría de las personas infectadas los macrófagos locales se activan cuando los antígenos bacilares procesados por los macrófagos estimulan los linfocitos T para que liberen diversas linfocinas. Estas células activadas se acumulan rodeando la lesión y neutralizan eficazmente los bacilos tuberculosos sin provocar nuevas destrucciones hísticas. En el centro de la lesión, el material necrótico se asemeja al queso blando *(necrosis caseosa)*, fenómeno también observado en otras enfermedades, como las neoplasias. Aunque se produzca la curación hay bacilos viables que permanecen en estado latente dentro de los macrófagos o del material necrótico durante años o incluso durante toda la vida del paciente. Estas lesiones "curadas" del parénquima pulmonar y de los ganglios hiliares pueden calcificarse más adelante.

En una minoría de casos, la respuesta de activación de los macrófagos es débil y la proliferación micobacteriana sólo puede ser inhibida si se intensifica la reacción de DTH, que provoca destrucción hística. En ese caso, la lesión tiende a aumentar de tamaño y a extenderse cada vez más al tejido

circundante. En el centro de la lesión, el material caseoso se licua. Se produce entonces la invasión y destrucción de las paredes bronquiales y de los vasos sanguíneos, seguido de la formación de cavidades. El material caseoso licuado, abundante en bacilos, se expulsa a través de los bronquios. Dentro de las cavernas, los bacilos se multiplican y propagan por las vías respiratorias y se expulsan con la expectoración.

En las primeras fases de la infección muchos macrófagos transportan a los bacilos hasta los ganglios linfáticos regionales, desde donde se difunden ampliamente a muchos órganos y tejidos. Las lesiones resultantes pueden evolucionar de la misma forma que las pulmonares, aunque gran parte tiene tendencia a curar. En los niños pequeños, con escasa inmunidad natural, la diseminación hematógena puede acabar en una tuberculosis miliar letal o en una meningitis tuberculosa.

La inmunidad celular confiere una protección parcial frente a *M. tuberculosis*, mientras que la inmunidad humoral no tiene un claro papel protector. Hay dos clases de células que son esenciales: los macrófagos que fagocitan directamente a los bacilos tuberculosos y las células T (principalmente linfocitos CD4+) que ejercen un papel protector gracias a la producción de linfocinas, en particular interferón gamma (IFN-γ).

Después de la infección por *M. tuberculosis*, los macrófagos alveolares segregan varias citocinas: interleucina (IL) 1, que contribuye a la aparición de fiebre; IL-6 contribuye a la hiperglobulinemia, y el factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor*, TNF-α), que favorece la destrucción de las micobacterias, la formación de granulomas, y varios efectos generales, como la fiebre y el adelgazamiento. Los macrófagos también son esenciales para procesar y presentar los antígenos a los linfocitos T; el resultado es una proliferación de los linfocitos CD4+, que son fundamentales para la defensa del hospedador. Los defectos cualitativos y cuantitativos de las células CD4+ explican la incapacidad de los sujetos infectados por el VIH para detener la proliferación de las micobacterias. Los linfocitos CD4+ reactivos generan citocinas de tipo T_H1 y participan en la destrucción (restringida por el complejo de histocompatibilidad mayor [*major histocompatibility complex*, MHC] de la clase II) de las células infectadas por *M. tuberculosis*. Las células CD4+ T_H1 producen interferón gamma e IL-2, que estimulan la inmunidad celular. Las células T_H2 generan IL-4, IL-5 e IL-10 y favorecen la inmunidad humoral. La interrelación de estas diversas citocinas y su regulación cruzada determinan la respuesta del hospedador. No está totalmente aclarada la utilidad de las citocinas en la destrucción intracelular de las micobacterias. El IFN-γ puede inducir la liberación de óxido nítrico y el TNF-γ también parece ser importante. Observaciones realizadas en ratones transgénicos sugieren que otros subgrupos de células T (en particular CD8+) restringidos por otras moléculas presentadoras de antígenos que contienen la subunidad de microglobulina β_2, pudieran tener gran importancia. Los lípidos han sido incluidos en el reconocimiento micobacteriano por el sistema inmunitario innato, y finalmente se ha demostrado que las lipoproteínas son señales de desencadenamiento potente a través de receptores de tipo Toll. Por último, es probable que en la protección intervenga un subgrupo de linfocitos T des-cubierto recientemente, capaz de reconocer

los elementos lipídicos del bacilo que presentan las moléculas CD1.

Mycobacterium tuberculosis posee varias proteínas que actúan como antígenos. Algunas se encuentran en el citoplasma y la pared celular; otras se segregan. Estas últimas tienen más importancia como estimulantes de la reacción de los linfocitos T, como lo sugieren los experimentos que han demostrado la aparición de inmunidad protectora en los animales después de inmunizarlos con micobacterias vivas secretoras de la proteína. Entre los antígenos dotados de un posible papel protector se encuentra el antígeno de 30 kDa (u 85B) y el ESAT-6. Probablemente, la inmunidad protectora es el resultado de la capacidad de reacción frente a muchos antígenos micobacterianos distintos.

Coincidiendo con la aparición de la inmunidad, surge la DTH a *M. tuberculosis*. Esta reactividad sirve de base a la prueba cutánea del PPD que, hoy en día, es la única prueba fidedigna que detecta la infección por *M. tuberculosis* en las personas sin síntomas. Los mecanismos celulares responsables de la reacción a la PPD guardan relación principalmente con los linfocitos CD4+ antes sensibilizados, que son atraídos hacia la región cutánea donde se realiza la prueba. Allí proliferan y producen sus citocinas.

Aunque la DTH se vincula con la inmunidad protectora (las personas PPD-positivas son menos sensibles a una nueva infección por *M. tuberculosis* que las personas PPD-negativas), en modo alguno confiere un papel protector ante una reactivación. De hecho, algunos casos de tuberculosis activa conllevan reacciones intensamente positivas a la prueba cutánea con derivado proteínico purificado.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

La tuberculosis suele dividirse en pulmonar y extrapulmonar. Antes de que se conociera la infección por el VIH, más de 80% de todos los casos de tuberculosis se localizaban en los pulmones. Sin embargo, hasta dos tercios de los pacientes infectados por el VIH y que enferman de tuberculosis pueden padecer una enfermedad tuberculosa pulmonar y extrapulmonar, o sólo extrapulmonar.

Tuberculosis pulmonar

La tuberculosis pulmonar puede ser primaria o posprimaria (secundaria).

Tuberculosis primaria

La tuberculosis pulmonar primaria es la que aparece consecutivamente a la infección inicial por el bacilo tuberculoso. En las regiones con gran prevalencia de la tuberculosis, esta forma suele afectar a los niños y a menudo se localiza en los campos medios e inferiores de los pulmones. Después de la infección suele aparecer una lesión periférica que conlleva adenopatías hiliares o paratraqueales que pueden pasar inadvertidas en la radiografía de tórax. En la mayor parte de los casos, la lesión cura espontáneamente y más tarde puede descubrirse por un pequeño nódulo calcificado (*lesión de Ghon*).

En los niños y en las personas inmunodeprimidas, como en los casos de desnutrición o de infección por el VIH, la tuberculosis pulmonar primaria puede agravarse rápidamente y producir manifestaciones clínicas. La lesión inicial se agranda y puede evolucionar de distintas maneras. Una manifestación frecuente es el derrame pleural, que se debe a la penetración en el espacio pleural de los bacilos procedentes de un foco subpleural adyacente. En los casos graves, la lesión primaria aumenta pronto de tamaño, se necrosa en su parte central, y forma pronto una cavidad (tuberculosis primaria progresiva). En los niños pequeños, la tuberculosis casi siempre conlleva adenopatías hiliares o mediastínicas que aparecen tras la propagación de los bacilos desde el parénquima pulmonar a los vasos linfáticos. Los ganglios afectados y agrandados pueden comprimir los bronquios, obstruyéndolos y produciendo seguidamente un colapso segmentario o lobular. Si la obstrucción es parcial puede aparecer un enfisema obstructivo posiblemente seguido de la formación de bronquiectasias. La diseminación hematógena, un acontecimiento frecuente y muchas veces asintomático, puede ser la manifestación más grave de la infección primaria por *M. tuberculosis*. Los bacilos pasan desde la lesión pulmonar o los ganglios linfáticos al torrente

sanguíneo y con ello se diseminan por varios órganos, donde producen lesiones granulomatosas. Aunque la curación es frecuente, las personas inmunodeprimidas (p. ej., las infectadas por el VIH), a veces sufren una tuberculosis miliar, una meningitis tuberculosa, o lo uno y lo otro.

Tuberculosis posprimaria

Llamada también tuberculosis secundaria, de reactivación, o de tipo adulto, la forma posprimaria se debe a la reactivación endógena de una infección tuberculosa latente, y suele localizarse en los segmentos apicales y posteriores de los lóbulos superiores, donde la gran concentración de oxígeno favorece el crecimiento de las micobacterias. También suelen afectarse los segmentos superiores de los lóbulos inferiores. El grado de afección parenquimatosa varía mucho, desde pequeños infiltrados hasta un proceso cavitario extenso. Al formarse las cavernas, su contenido necrótico y licuado acaba pasando a las vías respiratorias, dando lugar a lesiones parenquimatosas satélites que también pueden acabar cavitándose (fig. 150-4). Cuando, debido a la confluencia de varias lesiones, se afecta masivamente un segmento o lóbulo pulmonar, el resultado es una neumonía tuberculosa. Si bien se señala que hasta 33% de los pacientes con tuberculosis pulmonar grave fallece pocas semanas o meses después del comienzo, otros experimentan un proceso de remisión espontánea o siguen una evolución crónica cada vez más debilitante ("consunción"). En esas circunstancias, algunas lesiones pulmonares se vuelven fibrosas y más tarde pueden calcificarse, pero las cavidades persisten en otras zonas de los pulmones. Los individuos que padecen estas formas crónicas siguen expulsando bacilos tuberculosos al exterior. La mayoría de los pacientes responde al tratamiento con desaparición de la fiebre, disminución de la tos, aumento de peso y mejoría y bienestar general en varias semanas.

FIGURA 150-4.



Radiografía de tórax en que se identifican infiltrados bilaterales en lóbulos superiores y cavidades en un sujeto con tuberculosis activa. (Por cortesía de *L. Richeldi, G. Ferrera y L. M. Fabbri, University of Modena and Reggio Emilia, Italy.*)

En las primeras fases evolutivas de la enfermedad las manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas e insidiosas, consistiendo ante todo en fiebre y sudores nocturnos, pérdida de peso, anorexia, malestar general y debilidad. Sin embargo, casi siempre acaba apareciendo tos (que al principio puede ser seca y después se acompaña de expectoración purulenta). Con frecuencia se advierten estrías de sangre en el esputo. A veces aparece una hemoptisis masiva ocasionada por la erosión de un vaso por completo permeable situado en la pared de una caverna, o bien consecutivamente a la rotura de un vaso dilatado en una caverna *(aneurisma de Rasmussen)* o a la formación de un aspergiloma en una caverna antigua. En los pacientes con lesiones parenquimatosas subpleurales a veces existe dolor precordial de tipo pleurítico, pero también puede deberse a la sobrecarga muscular causada por la tos persistente. Las formas extensas de la enfermedad pueden producir disnea y, en ocasiones, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda del adulto (*adult respiratory distress syndrome*, ARDS).

Los signos físicos son poco útiles en la tuberculosis pulmonar. Muchos pacientes no tienen cambios

detectables en la exploración del tórax; en otros se oyen estertores inspiratorios en las zonas afectadas, especialmente después de toser. En ocasiones pueden oírse roncus originados por la obstrucción parcial de los bronquios, y el clásico soplo anfórico en las zonas con cavernas grandes. Entre los síntomas generales están la fiebre, a menudo ligera e intermitente, y la consunción. En algún caso aparecen palidez y acropaquias. Los datos hematológicos más frecuentes son anemia ligera y leucocitosis. También se ha descrito hiponatremia debida al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (*syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone,* SIADH).

Tuberculosis extrapulmonar

Fuera del pulmón, los sitios donde con mayor frecuencia se localiza la tuberculosis son, por orden de frecuencia: ganglios linfáticos, pleura, aparato genitourinario, huesos y articulaciones, meninges y peritoneo. Pero prácticamente todos los órganos y aparatos pueden resultar afectados. Dada la diseminación hematógena en los individuos infectados por el VIH, la tuberculosis extrapulmonar es más frecuente hoy en día que tiempo atrás.

Tuberculosis ganglionar (adenitis tuberculosa)

La variedad más frecuente de tuberculosis extrapulmonar, que se observa en más de 25% de los casos, es la forma ganglionar, que afecta ante todo a los pacientes infectados por el VIH. En Estados Unidos, los niños y las mujeres (ante todo si no son de origen caucásico) parecen particularmente vulnerables. La linfadenitis tuberculosa, que en la actualidad es producida con mayor frecuencia por *M. tuberculosis,* alguna vez fue causada esencialmente por *M. bovis*. El ataque ganglionar tuberculoso tiene como manifestación inicial la hinchazón indolora de los ganglios linfáticos, con gran frecuencia los cervicales y supraclaviculares (trastorno conocido con el nombre de e*scrófula*). Al comienzo del proceso los ganglios suelen ser pequeños, pero después pueden inflamarse y formar fístulas por donde se expulsa el material caseoso. En general, los síntomas generales se observan sólo en pacientes con infección por VIH, lo que a veces concurre con lesiones pulmonares. El diagnóstico se confirma realizando una punción-aspiración con aguja fina o una biopsia quirúrgica. Se descubren AFB hasta en un 50% de los casos, los cultivos son positivos en un 70 a 80% y el examen histológico revela lesiones granulomatosas, salvo en los pacientes infectados por el VIH, que no suelen tener granulomas. El diagnóstico diferencial hay que realizarlo con diversos procesos infecciosos y con las enfermedades neoplásicas, como los linfomas o las metástasis de un carcinoma.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16267410]

Tuberculosis pleural

Las lesiones de la pleura son frecuentes en la tuberculosis primaria y se deben a la penetración de algunos bacilos tuberculosos en el espacio pleural. Según la capacidad de reacción del hos-pedador el derrame puede ser escaso o pasar inadvertido y desaparecer espontáneamente, o ser lo bastante profuso como para producir síntomas como fiebre, dolor precordial de tipo pleurítico y disnea. En la

exploración física se encuentran los signos de un derrame pleural: matidez con la percusión y abolición del murmullo vesicular. La radiografía de tórax revela el derrame, y en cerca de 33% de los casos también se ve la lesión parenquimatosa. El líquido es de color pajizo y a veces hemorrágico; es un exudado cuya concentración de proteínas es >50% de la del suero, la glucosa es normal o baja, el pH suele ser <7.2 y por lo común contiene de 500 a 2 500 leucocitos/μl. Al principio pueden predominar los neutrófilos, pero más adelante es frecuente encontrar mononucleares. No suele haber células mesoteliales. Sólo en raras ocasiones son visibles los AFB en una extensión directa, pero los cultivos en busca de *M. tuberculosis* pueden ser positivos hasta en 33% de los casos. Para establecer el diagnóstico suele necesitarse una biopsia pleural con aguja donde se encuentran granulomas y cuyo cultivo resulta positivo hasta en un 70% de los casos. Esta forma de tuberculosis pleural responde bien a la quimioterapia y puede resolverse espontáneamente. La utilidad de los glucocorticoides es tema de controversia.

El empiema tuberculoso es una complicación menos frecuente de la tuberculosis pulmonar. Suele deberse a la rotura de una caverna con paso de abundantes microorganismos al espacio pleural, o a la formación de una fístula broncopleural a partir de una lesión pulmonar. En la radiografía de tórax puede aparecer un pioneumotórax con un nivel aire-líquido. El derrame es espeso y purulento, muy rico en linfocitos, y es frecuente que el examen microscópico de un frotis del derrame en busca de AFB sea positivo, lo mismo que el cultivo del líquido pleural. Por lo general se necesita un drenaje quirúrgico como complemento de la quimioterapia. El empiema tuberculoso puede producir fibrosis pleural intensa acompañada de insuficiencia respiratoria restrictiva.

Tuberculosis de las vías respiratorias superiores

Estas formas de tuberculosis casi siempre son una complicación de la tuberculosis pul-monar cavitaria avanzada y pueden afectar a la laringe, la faringe y la epiglotis. Los síntomas consisten en ronquera y disfagia, además de tos y expectoración crónicas. Los signos dependen de la localización, pudiendo verse úlceras en la laringoscopia. El esputo suele contener AFB, pero a veces se necesita biopsia para confirmar el diagnóstico. El cáncer puede causar manifestaciones parecidas, pero no suele producir dolores.

Tuberculosis genitourinaria

La tuberculosis genitourinaria representa alrededor de 15% de todos los casos de tuberculosis extrapulmonar, puede afectar a cualquier tramo del aparato genitourinario, y suele deberse a la siembra hematógena que sigue a la infección primaria. Produce síntomas predominantemente locales, siendo más frecuentes la polaquiuria, la disuria, la hematuria y el dolor en la fosa renal. Sin embargo, hay pacientes asintomáticos en los que la enfermedad sólo se descubre después de producirse graves lesiones destructivas de los riñones. En un 90% de los casos el análisis de orina es anormal, existiendo piuria y hematuria. El signo de piuria con cultivos negativos en una orina ácida debe hacer sospechar una tuberculosis. La pielografía intravenosa ayuda a establecer el diagnóstico: son signos sospechosos la presencia de calcificaciones y de estrecheces ureterales. Se

obtiene un diagnóstico seguro en cerca de 90% de los casos cultivando tres muestras de la primera orina de la mañana. Las estrecheces ureterales intensas pueden producir hidronefrosis y lesiones renales.

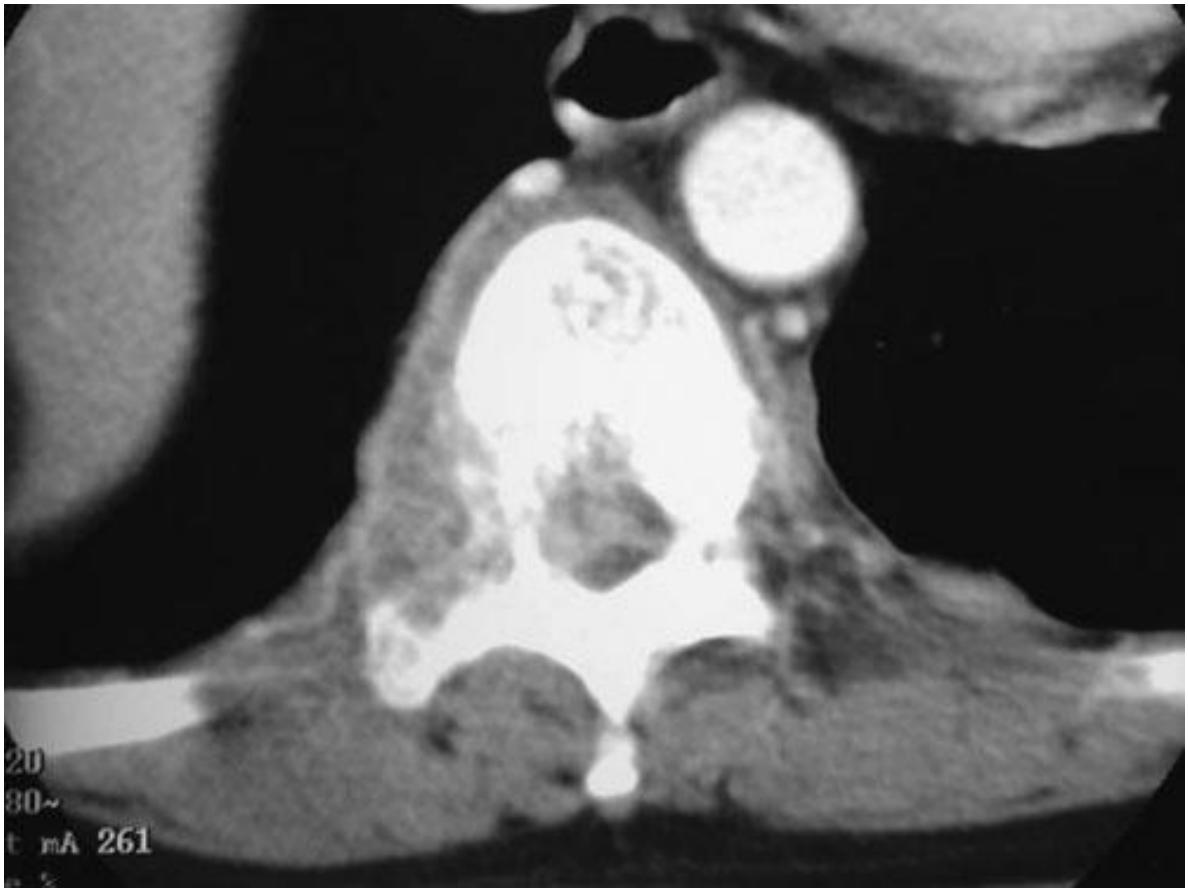
La tuberculosis genital se diagnostica con mayor frecuencia en las mujeres que en los varones. En las mujeres afecta a las trompas de Falopio y al endometrio, pudiendo causar esterilidad, dolores pélvicos y trastornos menstruales. Para establecer el diagnóstico se necesitan biopsias o el cultivo de muestras obtenidas por dilatación y legrado. En los varones, la tuberculosis afecta preferentemente al epidídimo, donde indu-ce la formación de una tumoración ligeramente dolorosa que puede abrirse y drenar a través de una fístula; también puede haber orquitis y prostatitis. En casi 50% de los casos de tuberculosis genitourinaria hay también lesiones de las vías urinarias. La tuberculosis genitourinaria responde bien a la quimioterapia.

Tuberculosis osteoarticular

En Estados Unidos, la tuberculosis de huesos y articulaciones es responsable de casi 10% de los casos de enfermedad extrapulmonar. La patogenia de la tuberculosis osteoarticular guarda relación con la reactivación de focos hematógenos o con una diseminación procedente de los ganglios linfáticos paravertebrales próximos. Las articulaciones que soportan el peso (columna, caderas y rodillas, por este orden) son las que más se afectan. La tuberculosis vertebral (enfermedad de Pott o espondilitis tuberculosa; fig. 150-5) suele afectar a dos o más cuerpos vertebrales adyacentes. En los niños, la columna dorsal alta es la localización más frecuente de la tuberculosis vertebral, pero en los adultos se afectan más la región dorsal baja y las vértebras lumbares superiores. Desde el ángulo superoanterior o inferoanterior del cuerpo vertebral la lesión alcanza al cuerpo vertebral inmediato y destruye también el disco intervertebral. En fases avanzadas del proceso, el colapso de los cuerpos vertebrales provoca una cifosis o *giba*. También se puede formar un absceso "frío" paravertebral. Cuando este absceso está a la altura de la parte superior de la columna puede deslizarse por la pared del tórax formando una masa; cuando se forma en la parte baja de la columna puede llegar a los ligamentos inguinales o manifestarse como un absceso del psoas. La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) son capaces de descubrir esta lesión característica y permiten sospechar su causa, aunque hay que hacer el diagnóstico diferencial con otras infecciones y con los tumores. La punción-aspiración del absceso o una biopsia ósea ayudan a confirmar la causa tuberculosa, lo mismo que los cultivos, que suelen ser positivos, y los datos histológicos, que a menudo lo son también. Una complicación catastrófica de la enfermedad de Pott es la paraplejía, que suele deberse a un absceso o a una lesión que comprime la médula espinal. La paraparesia debida a un gran absceso es una urgencia médica que obliga al drenaje inmediato. La tuberculosis de la cadera produce dolor y cojera; la tuberculosis de la rodilla provoca dolor e hinchazón, a veces después de un traumatismo. Si no se diagnostican estos procesos, las articulaciones pueden quedar destruidas. La tuberculosis ósea responde a la quimioterapia, pero los casos graves exigen la intervención quirúrgica.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16750957]

FIGURA 150-5.



Tomografía computadorizada en que se observa destrucción del pedículo derecho de la décima vértebra torácica, por enfermedad de Pott. La paciente, de 70 años y de origen asiática, tuvo como cuadro inicial dorsalgia y baja de peso, y en la biopsia se corroboró la presencia de tuberculosis. (Por cortesía de *Charles L. Daley, M.D., University of California, San Francisco.*)

Meningitis tuberculosa y tuberculoma

La tuberculosis del sistema nervioso central representa cerca de 5% de los casos de tuberculosis extrapulmonar. Es más frecuente en los niños pequeños, pero también afecta a los adultos, en particular a los infectados por el VIH. La meningitis tuberculosa se debe a una diseminación hematógena de la lesión pulmonar primaria o posprimaria, o a la rotura de un tubérculo subependimario en el espacio subaracnoideo. En más de 50% de los casos en la radiografía de tórax se observan signos de una antigua lesión tuberculosa pulmonar o un patrón miliar. La enfermedad puede manifestarse en forma sutil por cefalalgia y trastornos mentales, o de forma aguda con confusión mental, letargo, alteración del sensorio y rigidez de nuca. La enfermedad suele evolucionar en una a dos semanas, un curso más prolongado que el de la meningitis bacteriana. Un signo frecuente es la paresia de algunos pares craneales (en especial los oculomotores), y la afección de las arterias cerebrales puede producir zonas de isquemia focal. Muchas veces hay hidrocefalia. La punción lumbar resulta esencial para establecer el diagnóstico. En general, el análisis del líquido cefaloraquídeo (LCR) muestra un recuento alto de leucocitos (al principio con predominio de neutrófilos y más tarde de linfocitos), una cantidad de proteínas de 1 a 8 g/L (100 a

800 mg/100 ml), y una concentración baja de la glucosa; sin embargo, cualquiera de estos parámetros puede estar dentro de los límites normales. Sólo en un 20% de los casos en los frotis del sedimento del LCR se encuentran AFB directamente, pero las punciones lumbares repetidas elevan esa cifra. El cultivo del LCR permite establecer el diagnóstico hasta en un 80% de los casos. Los estudios de imagen (CT y MRI) pueden demostrar hidrocefalia y refuerzo anormal de las cisternas basales o del epéndimo. Si no se diagnostica, la meningitis tuberculosa es sistemáticamente mortal; sin embargo, este proceso responde a la quimioterapia, si bien se registran secuelas neu-rológicas en un 25% de los casos tratados, la mayor parte de ellas originadas por demoras en el diagnóstico. Los ensayos clínicos han demostrado que el aumento de presión y las alteraciones del LCR se normalizan con bastante más rapidez en los pacientes que reciben glucocorticoides como tratamiento coadyuvante. La administración de glucocorticoides como fármacos complementarios (p. ej., dexametasona, incluso 12 mg/día durante cuatro a seis semanas) aumenta la probabilidad de supervivencia y aminora la frecuencia de secuelas neurológicas.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 15942897]

El tuberculoma es una forma poco frecuente de la tuberculosis, que consiste en la formación de una o más lesiones ocupantes de espacio, las cuales suelen manifestarse por convulsiones y signos neurológicos focales. La CT o la MRI muestran lesiones anulares con refuerzo del contraste, pero para confirmar el diagnóstico es necesaria la biopsia.

Tuberculosis digestiva

Cualquier tramo del tubo digestivo puede resultar afectado por la tuberculosis al intervenir diversos mecanismos: deglución de los esputos con la consiguiente siembra directa, diseminación hematógena, o bien, infrecuente en la actualidad, la ingestión de la leche de vacas enfermas de tuberculosis bovina. Los sitios que con mayor frecuencia se afectan son el íleon terminal y el ciego. Los signos de comienzo habituales son dolor abdominal, parecido a veces al de la apendicitis; diarrea; obstrucción; hematoquezia y una tumoración palpable en el abdomen. También suele haber fiebre, pérdida de peso y sudores nocturnos. Al afectar a la pared intestinal y formarse úlceras y fístulas, esta forma de tuberculosis puede confundirse con la enfermedad de Crohn. La presencia de fístulas anales obliga a descartar inmediatamente una tuberculosis rectal. Como la mayor parte de las veces es necesaria la intervención quirúrgica, el diagnóstico se puede confirmar realizando un estudio histológico y cultivando las muestras obtenidas en el acto operatorio.

La peritonitis tuberculosa aparece después de una siembra directa de bacilos tuberculosos procedentes de los órganos intraabdominales o de unos ganglios linfáticos rotos, o bien a causa de una siembra hematógena. La peritonitis tuberculosa debe sospecharse en presencia de dolores abdominales inespecíficos, fiebre y ascitis. El diagnóstico se complica si coexiste una cirrosis (cap. 288). En la peritonitis tuberculosa, la paracentesis da salida a un líquido exudativo, rico en proteínas y con leucocitosis, donde abundan los linfocitos, aunque en ocasiones predominan los

neutrófilos. Pocas veces se descubren AFB en los frotis y los cultivos; el cultivo de un gran volumen de líquido ascítico puede aumentar el número de casos positivos, pero muchas veces se necesita una biopsia peritoneal para confirmar el diagnóstico.

Tuberculosis pericárdica (pericarditis tuberculosa)

Bien por extensión directa desde un foco primario situado en el pericardio, por reactivación de un foco latente o por la rotura de un ganglio linfático contiguo, la tuberculosis pericárdica muchas veces ha sido una enfermedad propia de los ancianos en los países con una prevalencia escasa de la tuberculosis, pero se observa con frecuencia en los pacientes infectados por el VIH. En algunas series, las tasas de mortalidad llegan hasta 40%. El comienzo puede ser subagudo, pero también puede manifestarse de forma aguda con fiebre, dolor sordo retroesternal y roce pericárdico. En muchos casos acaba apareciendo un derrame que, en último término, puede causar los síntomas y signos cardiovasculares de un taponamiento cardíaco (cap. 222). Cuando en la radiografía de tórax se detecta un derrame hay que sospechar una posible tuberculosis, siempre que el paciente pertenezca a una población de alto riesgo para esta enfermedad (personas infectadas por el VIH o procedentes de países de prevalencia alta), cuando existan pruebas de haber padecido anteriormente una tuberculosis de otros órganos, o si la ecocardiografía muestra filamentos espesos que atraviesan el espacio pericárdico. El diagnóstico resulta más sencillo si se efectúa una pericardiocentesis bajo control ecocardiográfico. El líquido pericárdico debe ser enviado para realizar análisis bioquímicos y un estudio citológico y microbiológico. El derrame es un exudado rico en leucocitos, con predominio de los mononucleares; también es frecuente el derrame hemorrágico. El cultivo del líquido en cerca de 30% de los casos descubre a *M. tuberculosis*, pero la biopsia aumenta el número de positividades. Los niveles altos de adenosina desaminasa e IFN-γ pueden también sugerir un origen tuberculoso. Sin tratamiento, la tuberculosis pericárdica suele ser letal. Incluso con tratamiento, pueden aparecer complicaciones, como pericarditis constrictiva crónica con engrosamiento del pericardio, fibrosis y a veces calcificación pericárdica, que a veces se detecta en una radiografía de tórax. Un ciclo de corticoterapia (p. ej., prednisona, 20 a 60 mg/día hasta por seis semanas) es útil para tratar la enfermedad aguda, aplacar los derrames, facilitar la recuperación hemodinámica y con ello disminuirla tasa de mortalidad. Sin embargo, al parecer este tratamiento no modifica la evolución, que culmina en pericarditis constrictiva crónica.

Tuberculosis miliar o diseminada

La tuberculosis miliar consiste en una siembra hematógena de bacilos tuberculosos. En los niños suele deberse a una infección primaria reciente, pero en los adultos puede ser secundaria tanto a una infección reciente como a la reactivación de focos diseminados antiguos. Las lesiones suelen consistir en granulomas amarillentos de 1 o 2 mm de diámetro que son similares a las semillas de mijo (de ahí el término *miliar*, acuñado por los anatomopatólogos del siglo XIX).

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y variadas, dependiendo de la localización predominante. En la mayor parte de los casos los primeros síntomas son fiebre, sudores nocturnos,

anorexia, debilidad y pérdida de peso. A veces hay tos y otros síntomas respiratorios originados por la participación pulmonar, y también puede haber molestias abdominales. En la exploración física se encuentran hepatomegalia, esplenomegalia y adenopatías. En un 30% de los casos el examen ocular puede descubrir tubérculos en la coroides que son patognomónicos de la tuberculosis miliar. Hay meningismo en menos de 10% de los casos.

Es necesario sospechar siempre este proceso para diagnosticar la tuberculosis miliar. A menudo, en la radiografía de tórax se observa un dibujo reticulonodular miliar (más fácilmente visible en las radiografías poco penetradas), pero en las primeras fases del proceso y en los pacientes infectados por el VIH quizá no se encuentre ninguna alteración radiográfica precoz. Otros signos radiológicos consisten en infiltrados extensos; infiltración intersticial, ante todo en los pacientes infectados por el VIH, y derrames pleurales. El frotis del esputo es negativo en un 80% de los casos. Puede haber varias alteraciones hemáticas, como anemia con leucopenia, leucocitosis por neutrófilos y reacciones leucemoides, así como policitemia. Se han descrito casos de coagulación intravascular diseminada. En los pacientes con afección hepática intensa hay niveles altos de la fosfatasa alcalina y de otras pruebas funcionales hepáticas. La prueba del PPD puede ser negativa hasta en cerca de 50% de los casos, pero durante la quimioterapia antituberculosa puede recuperarse la reactividad. Lo más probable es que el lavado broncoalveolar y la biopsia transbronquial confirman bacteriológicamente el diagnóstico; además, en muchos pacientes se encuentran granulomas en las muestras de biopsia del hígado o de la médula ósea. Si no se diagnostica, la tuberculosis miliar es mortal; pero si el tratamiento es correcto se consigue la curación.

Una forma poco frecuente de presentarse la enfermedad en los ancianos es la *tuberculosis miliar críptica,* que tiene una evolución crónica caracterizada por febrícula intermitente, anemia y, en último término, afección meníngea que precede a la muerte. Muy rara vez se observa también una forma septicémica aguda, la *tuberculosis miliar arreactiva,* que se debe a una diseminación hematógena masiva de bacilos tuberculosos. En esta forma, que lleva pronto a la muerte, es frecuente la pancitopenia. En la necropsia se descubren múltiples lesiones necróticas pero sin la formación de granulomas ("arreactivas").

Formas extrapulmonares menos frecuentes

La tuberculosis puede producir coriorretinitis, uveítis, panoftalmía y conjuntivitis flictenular dolorosa por reacción de hipersensibilidad. La otitis tuberculosa es rara y produce sordera, otorrea y perforación del tímpano. La tuberculosis nasofaríngea puede confundirse con la granulomatosis de Wegener. Las manifestaciones cutáneas de la tuberculosis comprenden la infección primaria debida a inoculación directa, abscesos, úlceras crónicas, escrofulodermia, lupus vulgar, lesiones miliares y eritema nudoso. La tuberculosis suprarrenal es un signo de enfermedad avanzada que provoca síntomas de insuficiencia suprarrenal. Por último, la tuberculosis congénita consiste en la infección del feto por el paso de los bacilos tuberculosos a través de la placenta o por la deglución de líquido amniótico contaminado. Es una enfermedad rara que afecta al hígado, el bazo, los ganglios linfáticos y otros órganos.

Tuberculosis aunada a VIH

(véase también el cap. 173) La tuberculosis es una enfermedad oportunista importante en personas con infección por VIH en todo el mundo. En algunos países de África, la frecuencia de infección por dicho virus en tuberculosos puede llegar a ser de 70 a 80% en algunos núcleos urbanos. Cuando una persona con infección por VIH adquiere una infección por *M. tuberculosis* que se corrobora por cutirreacciones, el riesgo anual de que desarrolle tuberculosis activa es de 3 a 15 por ciento.

La tuberculosis aparece en cualquier fase de la infección por VIH, y el cuadro inicial varía según el estadio de la enfermedad. Cuando sólo hay deterioro parcial de la inmunidad mediada por células, la tuberculosis pulmonar aparece con sus características típicas (fig. 150-4) que incluyen infiltrados y cavidades en los lóbulos superiores, sin linfadenopatía notable ni derrame pleural. En etapas tardías de la infección por VIH es más frecuente observar un perfil similar a tuberculosis primaria con infiltrados intersticiales o miliares difusos, escasa o nula cavitación y linfadenopatía intratorácica. En forma global la frecuencia de positividad en frotis de esputo puede ser menor entre tuberculosos con infección por VIH, que en quienes no tienen la infección; de este modo, el diagnóstico de tuberculosis puede ser extraordinariamente difícil, en particular ante la presencia de muy diversos trastornos pulmonares vinculados con VIH, que remedan tuberculosis.

La tuberculosis extrapulmonar es frecuente en personas con infección por VIH. En algunas series de casos la presencia de esta enfermedad, sola o junto con alguna neumopatía, fue corroborada en 40 a 60% de todos los casos en sujetos que también tenían infección por VIH. Las formas más frecuentes son la linfática, la diseminada, la pleural y la pericárdica. También son comunes la micobacteriemia y la meningitis, particularmente en la fase avanzada de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

El diagnóstico de tuberculosis en las personas con infección por VIH puede ser difícil, no sólo por la mayor frecuencia de negatividad en los frotis de esputo (de hasta 40% en casos de afección pulmonar demostrada por cultivo), sino también por los signos radiográficos atípicos, la ausencia de granulomas clásicos en las etapas tardías, y los resultados negativos en las cutirreacciones con PPD. Los retrasos del tratamiento pueden tener consecuencias desastrosas.

En los párrafos siguientes se harán recomendaciones sobre la prevención y el tratamiento de la tuberculosis en personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

Lo esencial para diagnosticar la tuberculosis es mantener siempre un alto índice de sospecha sobre esta enfermedad. El diagnóstico no es difícil en los pacientes de alto riesgo, por ejemplo, en un alcohólico sin hogar que presenta los síntomas habituales y una radiografía de tórax con las lesiones típicas de infiltrados y cavernas en los lóbulos superiores (fig. 150-4). En cambio, el proceso puede pasar inadvertido en un anciano que habita en una residencia o centro de atención, o en un adolescente que presenta un infiltrado focal.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16709993]

Muchas veces el diagnóstico se sospecha cuando se encuentra una radiografía de tórax anormal en un paciente que se está estudiando a causa de unos síntomas respiratorios. Si no hay ningún otro proceso o complicación que favorezca la inmunodepresión, en la radiografía de tórax pueden encontrarse los signos característicos: infiltrados y cavernas de los lóbulos superiores (fig. 150-4). Cuanto más tiempo transcurre entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico, más probable es el dato de una forma cavitaria de la enfermedad. En cambio, los pacientes inmunodeprimidos, como los infectados por el VIH, pueden tener signos "atípicos" en la radiografía de tórax, por ejemplo, infiltrados en los campos inferiores sin formación de cavernas.

Examen microscópico de los AFB

Muchas veces el diagnóstico se plantea por vez primera ante el dato de AFB en un frotis realizado con una muestra de esputo o de tejido (p. ej., la biopsia de un ganglio linfático) obtenido con fines diagnósticos. Los laboratorios más modernos que analizan muchas muestras utilizan la tinción de auramina-rodamina y el microscopio de fluorescencia. El método más clásico, como es el examen con microscopio óptico de muestras teñidas con los colorantes de fucsina básica de Kinyoun o de Ziehl-Neelsen es apropiado, pero exige más tiempo. Cuando se sospecha una tuberculosis pulmonar, el paciente debe recoger tres muestras de esputos, preferentemente por la mañana temprano, y enviarlas al laboratorio para realizar un frotis en busca de AFB y un cultivo microbiológico. Si se ha obtenido una muestra de tejido, resulta esencial que la parte destinada al cultivo no se recoja en formaldehído. El empleo del microscopio óptico para investigar AFB en la orina o el líquido de lavado gástrico tiene limi-taciones, porque esos líquidos contienen micobacterias comensales que pueden dar lugar a resultados positivos falsos.

Cultivo de las micobacterias

El diagnóstico definitivo depende del aislamiento e identificación de *M. tuberculosis* en una muestra con valor diagnóstico (casi siempre el esputo de un paciente con tos productiva). Las muestras pueden inocularse en algún medio con huevo o agar (p. ej., de Löwenstein-Jensen o de Middlebrook 7H10) e incubarse a 37°C con CO_2 al 5%. Como la mayor parte de las especies de micobacterias, incluido *M. tuberculosis*, crecen lentamente, pueden necesitarse de cuatro a ocho semanas antes de que pueda detectarse el crecimiento. Aunque es posible identificar supuestamente a *M. tuberculosis* basándose en el tiempo que tarda en crecer y en la forma y pigmentación de las colonias, clásicamente se han usado varias pruebas bioquímicas para identificar la especie aislada en el cultivo para micobacterias. En los laboratorios actuales, los métodos tradicionales de aislamiento en medios sólidos y de identificación de especies mediante pruebas bioquímicas han sido sustituidos por el uso de medios líquidos para el aislamiento y, para la identificación de especie, por el uso de sondas de ácidos nucleicos o cromatografía de líquidos a alta presión para la valoración de ácidos micólicos. Estos métodos nuevos han reducido entre dos y tres semanas el lapso necesario para la confirmación bacteriológica.

Amplificación de ácido nucleico

En este método se aplican sistemas analíticos basados en la amplificación del ácido nucleico de micobacterias. Estos sistemas proporcionan el diagnóstico de tuberculosis incluso en cues-tión de horas. Sin embargo, se emplean poco, por su escasa sensibilidad (menor que la del cultivo, pero mayor que la del estudio microscópico de frotis en busca de AFB) y por su alto coste. Hoy en día los procedimientos en cuestión son más útiles para la confirmación rápida de tuberculosis en un sujeto cuyo esputo tiene bacilos acidorresistentes. Sin embargo, también han sido provechosos para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar sin presencia de AFB, en pacientes escogidos.

Valoración de la sensibilidad a fármacos (antibioticograma)

En términos generales, es necesario valorar la sensibilidad de *M. tuberculosis* aislado al principio, a productos como isoniazida, rifampicina y etambutol. Además, son indispensables los métodos "ampliados" de sensibilidad si se detecta resistencia a uno o más de estos fármacos o el enfermo no reacciona al tratamiento inicial o tiene una recidiva después de terminar el tratamiento (véase más adelante en el presente capítulo). Los estudios de sensibilidad pueden realizarse en forma directa (con la muestra clínica) o indirecta (por medio de cultivos de micobacterias) en medios sólidos o líquidos. Los resultados se obtienen más rápidamente empleando métodos directos en medios sólidos, y el tiempo promedio para la obtención de los resultados es de tres semanas. Con los métodos indirectos en un medio sólido es posible que los resultados tarden ocho semanas o más en llegar al médico. Los métodos moleculares para la identificación rápida de resistencia en fármacos se utilizan con frecuencia creciente. Una de las aplicaciones más promisorias de la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) es la detección de mutaciones en el gen *rpoB*, vinculado con la resistencia a la rifampicina.

Técnicas radiográficas

Como se señaló anteriormente, la tuberculosis pulmonar se sospecha al principio por los signos anormales visibles en la radiografía de tórax de un paciente que presenta síntomas respiratorios. Aunque la imagen "clásica" es la presencia de infiltrados y cavidades en los lóbulos superiores (fig. 150-4), en la práctica puede verse cualquier patrón radiográfico (desde una radiografía normal o un nódulo solitario pulmonar, hasta infiltrados alveolares difusos en un paciente con ARDS). En la época del SIDA ninguna imagen radiográfica anormal puede considerarse patognomónica.

Cutirreacciones con PPD y diagnóstico de infección tuberculosa latente

En 1891 Robert Koch descubrió los componentes de *M. tuberculosis* en un medio líquido de cultivo concentrado. Más adelante dio el nombre de "tuberculina vieja" (*old tuberculin*, OT) a este material, del cual se pensó al principio que podría ser útil en el tratamiento de la tuberculosis (idea que más tarde fue descartada). Pronto se supo que OT podía desencadenar una reacción cutánea si se inoculaba por inyección subcutánea a pacientes tuberculosos. En 1932, Seibert y Munday purificaron el producto, mediante precipitación con sulfato de amonio. Obtuvieron así una fracción proteínica activa denominada *tuberculina PPD.* Sin embargo, la complejidad y diversidad de los constituyentes de PPD dificultaron su estandarización. Se seleccionó como norma internacional PPD-S, obtenido en 1941 por Seibert y Glenn. Más tarde la OMS y la UNICEF auspiciaron la producción a gran escala de un lote modelo de PPD llamado *RT23* y se le distribuyó para uso general. La mayor limitación de PPD es que no posee especificidad de especie micobacteriana, situación que depende del gran número de proteínas que posee, conservadas netamente en las especies de micobacterias.

La prueba cutánea con PPD se emplea mucho para la detección sistemática de la infección por *M. tuberculosis* (véase después en este capítulo). Tiene poco valor para diagnosticar una tuberculosis activa dada su escasa sensibilidad y especificidad. Los resultados negativos falsos son frecuentes en los pacientes inmunodeprimidos y en los afectados por una tuberculosis fulminante. Se obtienen reacciones positivas en los pacientes infectados por *M. tuberculosis* pero sin lesiones activas y en las personas sensibilizadas a las micobacterias no tuberculosas (cap. 152) o que fueron vacunadas con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Aunque esta vacuna no suele utilizarse en Estados Unidos, hay muchos inmigrantes que la han recibido. Si falta el antecedente de vacunación con la BCG, una prueba cutánea positiva es un dato más en favor del diagnóstico de tuberculosis en los casos donde el cultivo sea negativo.

Al parecer, los resultados de pruebas de anergia en poblaciones con infección por VIH no son útiles para que los clínicos tomen decisiones en cuanto a las medidas preventivas, porque dichos métodos basados en otros antígenos DTH han dejado de contarse entre los estudios recomendados para la detección sistemática (cribado) de la tuberculosis en personas infectadas por dicho virus. Sin embargo, algunos expertos apoyan el empleo de las pruebas de anergia para orientar las decisiones individuales en cuanto a medidas preventivas, y algunos recomiendan practicar la cutirreacción con PPD en sujetos clasificados previamente como anérgicos, cuando las pruebas indican que su sistema inmunitario ha reaccionado a la administración de antirretrovíricos (antirretrovirales).

Cuantificación de la liberación de citocinas

En Estados Unidos, la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el uso del producto QuantiFERON-TB (Cellestis Ltd) para análisis cuantitativo en sangre entera (practicable en laboratorios comerciales), como método auxiliar para el diagnóstico de infección tuberculosa latente. El análisis requiere incubar una muestra de sangre periférica durante toda una noche con PPD y antígenos testigo, para después medir el IFN-ɣ liberado por los linfocitos sensibilizados, mediante prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA). Un estudio multicéntrico realizado por esa institución de salud estadounidense señaló concordancia satisfactoria entre los datos de tal cuantificación y la cutirreacción con PPD, aunque se desconoce la capacidad del método cuantitativo para pronosticar el surgimiento de tuberculosis activa. En la actualidad se recomienda utilizar QuantiFERON-TB para la detección de infección tuberculosa latente en poblaciones con riesgo bajo o moderado de presentar tuberculosis. Están en marcha estudios para evaluar el rendimiento de la prueba en la investigación de contactos, en personas en quienes se sospecha enfermedad tuberculosa, en sujetos infectados por VIH y en niños. Es posible que el rendimiento de la prueba mejore con el empleo de antígenos como ESAT-6 y CPF-10 presentes en *M. tuberculosis*, pero que no lo están en las cepas BCG ni en muchas de las bacterias no tuberculosas.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16631911]

Otras técnicas diagnósticas

Cuando se sospecha una tuberculosis pulmonar se pueden emplear otras técnicas diagnósticas. La nebulización ultrasónica de una solución salina hipertónica que es inhalada por el paciente favorece la expectoración de los pacientes que no obtienen esputos espontáneamente. A menudo, los pacientes con signos radiográficos anormales compatibles con otros procesos afectados (p. ej., carcinoma broncógeno) deben someterse a una broncoscopia de fibra óptica acompañada de cepillado bronquial o de una biopsia transbronquial de la lesión sospechosa. También puede efectuarse el lavado broncoalveolar del segmento pulmonar donde se encuentra la lesión. En todos los casos resulta esencial remitir muestras para buscar los AFB en los frotis y para cultivar las micobacterias. Para diagnosticar la tuberculosis pulmonar en los niños, que expectoran con dificultad, muchas veces se recurre a obtener muestras del lavado gástrico extraído por la mañana temprano, donde pueden obtenerse cultivos positivos.

Las técnicas diagnósticas invasoras están indicadas en los pacientes con presunta tuberculosis extrapulmonar. Además de tomar muestras de los sitios afectados (p. ej., LCR en la meningitis tuberculosa, líquido pleural y biopsia pleural en las formas de tuberculosis pleural), muchos casos de tuberculosis diseminada (miliar) se diagnostican mediante biopsia y cultivo del hígado y de la médula ósea, en particular en los pacientes infectados por el VIH, en quienes también se observa un gran número de hemocultivos positivos.

En algunos casos, los cultivos serán negativos, y el diagnóstico de tuberculosis deberá apoyarse en

pruebas epidemiológicas firmes (p. ej., el antecedente de un contacto íntimo con un paciente contagioso), en la prueba cutánea del PPD positiva y en la mejoría clínica y radiográfica obtenida con un tratamiento de prueba. En Estados Unidos y otros países industrializados, donde la incidencia de tuberculosis es baja, algunos pacientes con pocos signos radiográficos y un esputo AFB-positivo están infectados por el complejo de *M. avium* o por *M. kansasii* (cap. 152). Los factores que apoyan el diagnóstico de un proceso debido a micobacterias no tuberculosas son la ausencia de factores de riesgo para la tuberculosis, una prueba cutánea del PPD negativa y una enfermedad pulmonar obstructiva crónica subyacente.

Los pacientes con tuberculosis vinculada al VIH plantean varios problemas diagnósticos, como ya se mencionó a propósito de las manifestaciones clínicas. Es más, los pacientes infectados por el VIH con AFB y cultivo del esputo positivos pueden tener una radiografía de tórax normal. Al contar con el tratamiento con antirretrovíricos muy activos (*highly active antiretroviral therapy*, HAART), ha disminuido mucho la frecuencia de enfermedad por complejo de *M. avium* diseminada, que pueda confundirse con tuberculosis.

Pruebas diagnósticas complementarias

Se ha estudiado el valor de varias pruebas complementarias además de los datos habituales de laboratorio. El método más estudiado es el diagnóstico serológico, basado en la demostración de anticuerpos contra diversos antígenos micobacterianos. Sin embargo, las pruebas para gran parte de esos antígenos tienen poco valor predictivo cuando se aplican a una población que se supone tiene pocas probabilidades de padecer la enfermedad. Las pruebas de detección de los antígenos micobacterianos por métodos serológicos carecen de la sensibilidad suficiente para resultar útiles.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

Los dos objetivos principales del tratamiento antifímico son interrumpir la transmisión de la tuberculosis combatiendo la infección en los enfermos (de modo que no infecten a otros) y evitar las complicaciones y la muerte curando a los que ya tienen la enfermedad. El tratamiento farmacológico de la tuberculosis pudo iniciarse cuando se descubrió la estreptomicina, a mediados de 1940. Los ensayos clínicos aleatorizados indicaron claramente que la administración de estreptomicina a los pacientes con tuberculosis crónica disminuía la mortalidad y en la mayor parte de los casos lograba la curación. Sin embargo, esta monoterapia iba seguida muchas veces de la aparición de resistencia a la estreptomicina y del consiguiente fracaso terapéutico. Tras el descubrimiento del ácido paraaminosalicílico (*para-aminosalicylic acid*, PAS) y de la isoniazida, se estableció el axioma de que para curar la tuberculosis era necesario administrar simultáneamente dos fármacos, como mínimo, a los que fuera sensible el microorganismo. Más tarde, los primeros ensayos clínicos demostraron que era preciso un tratamiento de larga duración (es decir, de 12 a 24 meses) para evitar las recidivas.

Con la introducción de la rifampicina a comienzos de 1970 se inició la época de una quimioterapia eficaz de breve duración (<12 meses). El descubrimiento de que la pirazinamida, utilizada por primera vez en 1950, aumentaba la potencia de las pautas de isoniazida-rifampicina dio paso al ciclo terapéutico habitual de seis meses con estos tres fármacos.

FÁRMACOS

Se considera que cuatro fármacos importantes son los agentes de primera línea para tratar la tuberculosis: isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol (cuadro 150-2). Todos ellos se absorben satisfactoriamente por la vía oral, y entre 2 y 4 h después de su ingestión alcanzan niveles séricos máximos, para ser eliminados casi por completo en un plazo de 24 h. Estos agentes se han recomendado por su actividad bactericida (capacidad de disminuir rápidamente el número de microorganismos viables y tornar al paciente no infeccioso); su actividad esterilizante (capacidad de destruir todos los bacilos y con ello esterilizar el órgano afectado, lo cual se mide por su capacidad de evitar recidivas), y la cifra pequeña de inducción de resistencia a fármacos. En Estados Unidos existen también la rifapentina y la rifabutina, dos fármacos afines a la rifampicina que son útiles en determinados pacientes. → ***En el capítulo 149 podrá encontrarse un análisis detallado de los fármacos utilizados para tratar la tuberculosis.***

Cuadro 150-2. Dosis recomendadas para el tratamiento inicial de la tuberculosis en adultos[a]

	Dosis	
Fármaco	**Dosis diaria**	**Dosis administrada tres veces por semana[b]**
Isoniazida	5 mg/kg, máximo 300 mg	15 mg/kg, máximo 900 mg
Rifampicina	10 mg/kg, máximo 600 mg	10 mg/kg, máximo 600 mg
Pirazinamida	20-25 mg/kg, máximo 2 g	30-40 mg/kg, máximo 3 g
Etambutol[c]	15-20 mg/kg	25-30 mg/kg

[a] Las dosis para niños son semejantes, salvo que algunas autoridades recomiendan aumentar la de isoniazida (10-15 mg/kg en administración diaria; 20-30 mg/kg en administración intermitente) y la de rifampicina (10-20 mg/kg).

[b] El régimen de administración de dos veces por semana es el mismo para isoniazida y para rifampicina, pero es más alto en lo que se refiere a la pirazinamida (50 mg/kg con un máximo de 4 g/día) y el etambutol (40-50 mg/día).

[c] En algunas situaciones, en la fase inicial del tratamiento el etambutol puede sustituirse por estreptomicina (15 mg/kg al día, con una dosis máxima de 1 g; o 25-30 mg/kg tres veces por semana, con una dosis máxima de 1.5 g). Sin embargo, instituciones estadounidenses como ATS, IDSA o los CDC no consideran ya la estreptomicina como fármaco de primera línea.

Fuente: Datos de la American Thoracic Society, la Infectious Diseases Society of America, y los Centers for Disease Control and Prevention.

Diversos fármacos de segunda línea, por su menor eficacia e intolerabilidad y efectos tóxicos mayores, suelen utilizarse solamente para tratar a personas con tuberculosis que sea resistente a los fármacos de primera línea. Este grupo incluye productos inyectables como la estreptomicina (que era agente de primera línea), la kanamicina, la amikacina y la capreomicina y las formulaciones orales de etionamida, cicloserina y PAS. En fecha reciente los fármacos de segunda línea más utilizados han sido los antibióticos del tipo de las fluoroquinolonas. De los agentes disponibles el más usual es la ofloxacina, pero los más activos son levofloxacina, gatifloxacina y moxifloxacina. Entre otros fármacos de eficacia dudosa que se han utilizado para tratar casos resistentes a casi todos los agentes de primera y segunda líneas están clofacimina, amitiozona (tiacetazona, que aún se utiliza en países de bajos recursos pero que no se consigue en Estados Unidos ni en Europa), amoxicilina-ácido clavulánico y linezolid.

REGÍMENES

Los regímenes breves se dividen en los que tienen una fase inicial o bactericida, otra fase de continuación, y una fase esterilizante. En la fase inicial, se destruye la mayor parte de los bacilos tuberculosos, hay resolución de los síntomas y el paciente se torna no infeccioso. La fase de continuación es necesaria para eliminar las micobacterias persistentes y evitar recidivas.

El régimen terapéutico más indicado contra casi todas las formas de tuberculosis en adultos y niños consiste en una fase inicial con duración de dos meses en la que se administran isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, seguida de una fase de continuación (cuatro meses) con el uso de isoniazida y rifampicina (cuadro 150-3). La administración de los fármacos puede ser diaria durante todo el ciclo o intermitente (tres veces por semana durante todo el ciclo o dos veces por semana después de la fase inicial del tratamiento diario). La fase de continuación, consistente en rifapentina e isoniazida una vez por semana, es igualmente eficaz en individuos VIH-seronegativos con tuberculosis pulmonar no cavitaria, cuyos cultivos de esputo son negativos a los dos meses. El tratamiento intermitente es de particular utilidad en pacientes sometidos a tratamiento bajo observación directa (véase más adelante en este capítulo). En personas con tuberculosis pulmonar cavitaria y retraso en la conversión del cultivo de esputo (es decir, aquéllos en quienes el cultivo sigue siendo positivo a los dos meses), se ampliará el tratamiento tres meses más, con un ciclo total de nueve meses. En pacientes con tuberculosis pulmonar cuyo cultivo de esputo es negativo, la duración del tratamiento puede disminuirse hasta un total de cuatro meses. Para evitar la neuropatía por isoniazida, habrá que agregar al régimen 10 a 25 mg/día de piridoxina, en personas muy propensas a sufrir deficiencia de vitamina B6 (como los alcohólicos y desnutridos, las embarazadas, mujeres que amamantan y pacientes con trastornos como insuficiencia renal crónica, diabetes e infección por VIH o SIDA, que también conllevan riesgo de neuropatía). El ciclo completo de tratamiento se define con mayor precisión por el número total de dosis recibidas que por la duración del régimen. En Estados Unidos, la American Thoracic Society (ATS), la Infectious Diseases Society of America (IDSA) y los CDC han publicado conjuntamente recomendaciones específicas sobre el número necesario de dosis en cada uno de los regímenes terapéuticos.

Cuadro 150-3. Regímenes de tratamiento antituberculosis recomendados

	Fase inicial		Fase de continuación	
Indicación	**Duración, en meses**	**Fármacos**	**Duración en meses**	**Fármacos**
Casos con positividad reciente en el frotis o el cultivo	2	HRZE[a,b]	4	HR[a,c,d]
Casos con negatividad reciente en cultivos	2	HRZE[a]	2	HR[a]
Embarazo	2	HRE[c]	7	HR
Ineficacia y recidiva[f]	—	—	—	—
Resistencia (o intolerancia) a H	Todo el período (6)	RZE[g]		
Resistencia a H + R	Todo el período (18-24)	ZEQ + S (u otro agente inyectable[h]) un agente inyectable[h] + tres de los cuatro mencionados:		

Resistencia a todos los fármacos de primera línea	Todo el período (24)	etionamida, cicloserina, Q, PAS		
Repetición del tratamiento estandarizado(no se cuenta con métodos para valoración de la sensibilidad)	3	HRZES[i]	5	HRE
Intolerancia medicamentosa a R	Todo el período (12)[J]	HZE		
Intolerancia medicamentosa a Z	2	HRE	7	HR

[a] Todos los fármacos pueden administrarse en un esquema diario o intermitente (tres veces por semana en todo el ciclo o dos veces por semana después de dos a ocho semanas de uso diario durante la fase inicial).

[b] Puede usarse estreptomicina en vez de etambutol, pero ATS-IDSA-CDC no se considera ya fármaco de primera línea.

[c] La fase de continuación se ampliará a siete meses en el caso de personas con tuberculosis pulmonar cavitaria que siguen mostrando positividad en el cultivo de esputo después de la fase inicial del tratamiento.

[d] Los sujetos VIH-negativos que tienen tuberculosis pulmonar no cavitaria y negatividad en los frotis de esputo en busca de AFB después de la fase inicial de tratamiento, pueden recibir rifapentina-isoniazida una vez por semana en la fase de continuación.

[e] Es probable que el régimen semestral de la pirazinamida pueda usarse sin riesgo en el embarazo, y lo recomiendan la OMS y la International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Si el régimen inicial no incluyó pirazinamida, la duración mínima del tratamiento será de nueve meses.

[f] El régimen se adapta a los resultados de las evaluaciones de sensibilidad a fármacos.

[g] Una fluoroquinolona (Q) puede reforzar el régimen en individuos con enfermedad extensa.

[h] Amikacina, kanamicina o capreomicina. El uso de los tres agentes debe interrumpirse después de dos a seis meses, según la tolerancia y la reacción a ellos.

[i] Será mejor interrumpir la estreptomicina después de dos meses. Este régimen es menos eficaz en quienes ha sido infructuoso el tratamiento, ya que es más probable que hayan sido infectados por micobacterias resistentes a rifampicina. En tales casos el nuevo régimen terapéutico debe incluir fármacos de segunda línea, seleccionados con base en el perfil posible de resistencia a fármacos.

[j] La adición de estreptomicina en los dos meses iniciales o una fluoroquinolona, debe reforzar el régimen en el caso de pacientes con enfermedad extensa.

Abreviaturas: H, isoniazida; R, rifampicina; Z, pirazinamida; E, etambutol; S, estreptomicina; Q, antibiótico quinolónico; PAS, ácido paraaminosalicílico.

El incumplimiento de los regímenes terapéuticos, observado en todo el mundo, constituye el impedimento más importante para la curación. Además, los bacilos tuberculosos tienden más a la farmacorresistencia en las personas que no cumplen el régimen. La observancia terapéutica puede verse perturbada por factores tanto del paciente como del personal de salud. Entre los primeros

están la incredulidad de que la enfermedad sea grave o la de que el tratamiento será beneficioso; la coexistencia de otros trastornos médicos (en particular el consumo de estupefacientes); la falta de una red de apoyo social y la pobreza, ligada al desempleo y la indigencia. Entre los factores propios de los prestadores de servicios que mejoran el cumplimiento y la observancia terapéuticos están la enseñanza y el aliento brindado a los pacientes, el ofrecimiento de horarios cómodos para la atención clínica y la procuración de incentivos y otras provisiones, como alimentos y dinero para el transporte.

Además de medidas específicas contra el incumplimiento, se aplican otras dos estrategias: tratamiento bajo observación directa (ver que el paciente se lo administre) y uso de combinaciones farmacológicas en dosis fijas (*fixed-drug combination*, FDC). Ya que es difícil prever qué pacientes cumplirán con el tratamiento, se hace necesaria la supervisión directa en el momento en que lo reciben, particularmente en la fase inicial. En Estados Unidos, los programas de erradicación de la tuberculosis aplicados por las autoridades locales de salud pública incluyen la supervisión del tratamiento. Esta previsión ha incrementado la proporción de pacientes que completan sus regímenes y ha aminorado enormemente la probabilidad de recidiva y resistencia adquirida a fármacos. Se cuenta con productos FDC (como isoniazida-rifampicina, isoniazida-rifampicina-pirazinamida e isoniazida-rifampicina-pirazinamida-etambutol) (excepto la combinación de cuatro fármacos en Estados Unidos), que se han recomendado decididamente para llevar al mínimo la probabilidad de errores de prescripción y la aparición de resistencia favorecida por la monoterapia. En algunos de estos preparados mixtos se ha observado que la biodisponibilidad de la rifampicina es inferior a la normalizada. En Estados Unidos y en Europa, las autoridades competentes aseguran que los preparados mixtos son de buena calidad, pero esta clase de vigilancia no es posible garantizar en países con menos recursos. En el cuadro 150-3 se recogen otras pautas dirigidas a los pacientes que presentan intolerancia o efectos secundarios a los fármacos. Sin embargo, es raro que los efectos secundarios desfavorables obliguen a interrumpir cualquiera de los fármacos de primera línea y a sustituirlos por estas otras pautas alternativas.

VIGILANCIA DE LA RESPUESTA AL Tratamiento Y LOS EFECTOS TÓXICOS

El estudio bacteriológico es la mejor manera de vigilar la respuesta al tra-tamiento de la tuberculosis. El esputo de los pacientes con lesiones pulmonares debe analizarse mensualmente hasta que los cultivos se vuelvan negativos. Con el régimen recomendado de seis meses, el esputo se negativiza en más de 80% de los pacientes al final del segundo mes de tratamiento. Y al final del tercero, los cultivos de esputo deberán ser negativos prácticamente en todos los enfermos. En algunos, en particular los que tienen una forma cavitaria extensa y abundantes microorganismos, el cultivo se negativiza antes que el frotis del esputo. Este fenómeno se debe probablemente a que en la expectoración (y con el microscopio) se encuentran bacilos muertos. Como se señaló en párrafos anteriores, requerirá tratamiento ampliado todo individuo con enfermedad cavitaria en quien no se logre la conversión del cultivo de esputo en dos meses. Cuando los cultivos del esputo siguen siendo positivos pasados tres o más meses debe sospecharse resistencia a los fármacos y fracaso

del tratamiento (véase más adelante en el presente ca-pítulo). Al final del tratamiento debe recogerse una muestra del esputo para verificar que se haya conseguido la curación. Si hay dificultades para cultivar las micobacterias, la vigilancia deberá cumplirse examinando el esputo en busca de AFB a los dos, cinco y seis meses. Los frotis positivos pasados cinco meses indican que el tratamiento ha fracasado.

La vigilancia bacteriológica de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar es más difícil y a menudo no se consigue. En esos casos, la respuesta al tratamiento hay que enjuiciarla a través de la clínica.

No se aconseja vigilar la respuesta al tratamiento durante la quimioterapia mediante radiografías de tórax seriadas, ya que las lesiones radiográficas pueden ir por detrás de la respuesta bacteriológica y tienen poca sensibilidad. Una vez finalizado el tratamiento no se recomienda mantener la vigilancia por medio del esputo ni de la radiografía de tórax. Ahora bien, al terminar el tratamiento se puede obtener una radiografía de tórax para utilizarla con fines comparativos en el caso de que el paciente presentara síntomas de recidiva de la tuberculosis meses o años después. Hay que pedir a los pacientes que informen inmediatamente y pidan ayuda médica en el caso de que vuelvan a tener síntomas.

Durante el tratamiento hay que vigilar la posible aparición de efectos secundarios originados por los fármacos (cuadro 149-3). La reacción secundaria más importante es la hepatitis. Los pacientes deben conocer en detalle los síntomas de la hepatitis inducida por los fármacos (p. ej., orina oscura, pérdida de apetito), y siempre que aparezcan esos síntomas hay que aconsejarles que interrumpan inmediatamente el tratamiento y acudan a su médico. Aunque no se aconseja sistemáticamente la vigilancia bioquímica, todos los pacientes adultos deben tener unos valores basales de las pruebas funcionales hepáticas (p. ej., análisis de las aminotransferasas hepáticas y de la bilirrubina sérica). Los pacientes mayores, los que tienen antecedente de hepatopatía y los que consumen alcohol a diario deben estar vigilados estrictamente (es decir, cada mes), con determinaciones repetidas de las aminotransferasas durante la primera fase del tratamiento. Hasta un 20% de los pacientes experimenta ligeras elevaciones de la aminotransferasa de aspartato (de hasta el triple del límite superior de la normalidad) pero sin síntomas asociados ni consecuencia alguna. El tratamiento debe interrumpirse en los pacientes con síntomas de hepatitis y en los que tienen elevaciones intensas (cinco o seis veces lo normal) de la aminotransferasa de aspartato, para volver a administrar los fármacos, uno a uno, después de que la función hepática se haya normalizado.

Las reacciones de hipersensibilidad suelen obligar a suspender todos los fármacos y a probar nuevamente su tolerancia para descubrir al medicamento responsable. Puesto que hay muchas pautas terapéuticas, no suele ser necesario desensibilizar al paciente (aunque se puede hacer). La hiperuricemia y las artralgias causadas por la pirazinamida en general se pueden tratar con ácido acetilsalicílico; sin embargo, la pirazinamida debe suspenderse si aparece artritis gotosa. Los pacientes que presentan trombocitopenia autoinmunitaria secundaria al tratamiento con rifampicina no deben tomar ese fármaco en lo sucesivo. Igualmente, la aparición de neuritis óptica debida al

etambutol y de lesión del octavo par craneal a causa de la estreptomicina son signos que obligan a interrumpir definitivamente los fármacos correspondientes. Otras manifestaciones frecuentes de intolerancia a los fármacos, como el prurito y las molestias digestivas, se pueden tratar como de costumbre sin necesidad de interrumpir el tratamiento.

FRACASOS TERAPÉUTICOS Y RECIDIVAS

Como ya se ha señalado, el fracaso del tratamiento se debe sospechar cuando el cultivo del esputo del paciente sigue siendo positivo al cabo de tres meses, o cuando en los frotis del esputo sigue habiendo AFB después de cinco meses de tratamiento. Para poder tratar a estos pacientes es indispensable probar la sensibilidad de la cepa aislada en ese momento frente a los fármacos de primera y segunda línea. Si se supone que los resultados de esas pruebas de sensibilidad se conocerán en pocas semanas, se puede posponer la nueva pauta terapéutica hasta ese momento. Pero si la situación clínica del paciente se deteriora, quizá convenga realizar un primer cambio de pauta. En este último caso se añade siempre, por norma, más de un fármaco a la pauta que ha fracasado; se deben añadir dos o, mejor aún, tres fármacos nuevos no utilizados anteriormente. El paciente puede seguir tomando isoniazida y rifampicina junto con los nuevos fármacos hasta que se obtengan los resultados de las pruebas de sensibilidad.

Es menos probable que aparezca resistencia frente a las cepas de micobacterias que infectan a los pacientes que han sufrido una recidiva después de un tratamiento aparentemente satisfactorio (véase después en el presente capítulo) que a las cepas de los pacientes en los que el tratamiento ha fracasado. Ahora bien, si la pauta administrada al principio no contenía rifampicina (y por tanto no es una pauta de duración breve), es muy probable que exista resistencia a la isoniazida. La resistencia adquirida es rara en los pacientes que recaen tras finalizar un ciclo terapéutico breve. Sin embargo, es prudente empezar a tratar todas las recidivas con cinco fármacos de primera línea mientras se esperan los resultados de las pruebas de sensibilidad. En los países con pocos recursos y que carecen de instalaciones para realizar cultivos y pruebas de sensibilidad a los fármacos se debe usar una pauta normalizada en todos los casos de recidiva y de fracaso terapéutico (cuadro 150-3).

TUBERCULOSIS QUE ACOMPAÑA A INFECCIÓN POR VIH

En términos generales, los regímenes terapéuticos estándar son igualmente eficaces en individuos con ataque por VIH y sin él. Sin embargo, las reacciones medicamentosas adversas pueden ser más intensas en personas con infección por VIH. Tales efectos pueden comprender reacciones cutáneas graves o incluso fatales a la amitiozona (tiacetazona), razón por la cual la OMS recomienda no emplear dicho fármaco, que en países en desarrollo se utilizaba en vez del etambutol.

Se han planteado tres consideraciones importantes en el tratamiento antifímico de pacientes infectados por VIH: la mayor frecuencia de reacciones paradójicas, de interacciones medicamentosas entre HAART y las rifamicinas, y la aparición de monorresistencia a la rifampicina con la administración intermitente demasiado espaciada. Las exacerbaciones de los síntomas,

signos y datos radiográficos y de laboratorio de la tuberculosis (las llamadas *reacciones paradójicas*), han dependido de la aplicación de regímenes con HAART. La supuesta patogenia de las reacciones paradójicas es una reacción inmunitaria a los antígenos liberados conforme los bacilos son destruidos por los quimioterapéuticos efica-ces. En individuos a quienes hace poco tiempo se les empezó a apli-car HAART, las reacciones paradójicas pueden deberse a mejoría de la fución inmunitaria. La prioridad en el tratamiento de las posibles reac-ciones de ese tipo es verificar que el síndrome clínico no represente ineficacia del tratamiento antifímico ni el inicio de otra infección. Las reacciones paradójicas benignas pueden tratarse con medidas sintomáticas. Se han utilizado glucocorticoides en las reacciones más graves, aunque esta modalidad no se ha evaluado formalmente en seres humanos.

En la mayoría de pacientes tuberculosos infectados por VIH está indicada la administración de HAART, aunque no hay acuerdo en cuanto al momento óptimo para emprender la administración de antirretrovíricos. La rifampicina, inductor potente de enzimas del sistema de citocromo P450, disminuye los niveles séricos de muchos inhibidores de proteasa de VIH y de otros inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, esencialmente los fármacos utilizados en regímenes a base de HAART. En los casos mencionados se ha recomendado usar rifabutina, que posee una actividad inductora de enzimas mucho menor, en vez de la rifampicina. Sin embargo, se requiere ajustar las dosis de rifabutina y de los antirretrovíricos, según el caso. Las recomendaciones suelen actualizarse frecuentemente, por lo cual es recomendable consultar la página de los CDC (http://www.cdc.gov/nchstp/tb).

En algunos estudios de tuberculosos que también tenían ataque de VIH se observó que los pacientes con inmunodepresión avanzada (número de linfocitos CD4+ menor de 100), mostraron más fácilmente ineficacia terapéutica y recidiva por microorganismos resistentes a rifampicina cuando fueron sometidos a regímenes que contenían rifampicina en un esquema "altamente intermitente" (administrada una o dos veces por semana). En consecuencia, se ha recomendado que durante todo el ciclo terapéutico esos enfermos reciban todos los días el fármaco o, como mínimo, tres veces por semana.

TUBERCULOSIS RESISTENTE A LOS FÁRMACOS

La resistencia de una cepa de *M. tuberculosis* a un determinado fármaco se adquiere a través de mutaciones puntuales espontáneas que se producen en el genoma de la micobacteria, un fenómeno que ocurre con una frecuencia escasa, pero previsible. Como no existe resistencia cruzada entre los fármacos de uso habitual, las probabilidades de que una cepa sea resistente a dos medicamentos se pueden calcular multiplicando las probabilidades de resistencia a cada fármaco por separado y, por tanto, serán bajas. La aparición de tuberculosis resistente a los fármacos se debe siempre al uso de la monoterapia (es decir, a que el médico no ha prescrito por lo menos dos medicamentos con actividad contra el bacilo tuberculoso) o a que el paciente no ha tomado correctamente el tratamiento prescrito.

La resistencia de la tuberculosis a los fármacos puede ser primaria o adquirida. La resistencia primaria es la que tiene una cepa al infectar a un paciente todavía sin tratar. La resistencia adquirida es la que se desarrolla cuando se sigue una pauta terapéutica deficiente. En Estados Unidos y Europa la resistencia primaria es poco frecuente, siendo más habitual la que aparece frente a la isoniazida. En Estados Unidos, si bien la resistencia primaria a la isoniazida se mantuvo dentro de límites de 7 y 8% entre 1993 y 2002, el índice de tuberculosis primaria resistente a múltiples fármacos (*multidrug-resistant*, MDR) disminuyó de 2.5 a 1%. La resistencia es más frecuente en los inmigrantes y en los pacientes infectados por el VIH. La tuberculosis con MDR es un problema grave en todo el mundo, especialmente en la antigua Unión Soviética y en ciertas partes de Asia. Como se indicó anteriormente, la tuberculosis resistente se puede evitar cumpliendo los principios fundamentales del tratamiento: empleo de dos fármacos bactericidas por lo menos a los que el microorganismo es sensible (en la práctica suelen darse cuatro fármacos durante la primera fase) y comprobación de que los pacientes cumplen el tratamiento durante el período prescrito.

El régimen de seis meses que se reseña en el cuadro 150-3 suele ser eficaz en pacientes cuya enfermedad fue resistente a la isoniazida en un principio, pero es prudente incluir el etambutol y la pirazinamida durante los seis meses completos. En tales casos la isoniazida probablemente no contribuya a un resultado satisfactorio y será mejor omitirla. La tuberculosis de tipo MDR es más difícil de tratar que la causada por un microorganismo farmacosensible, en particular porque es muy frecuente la resistencia a otros productos de primera línea y también a la isoniazida y la rifampicina. En el caso de cepas resistentes a estos dos últimos productos, puede lograrse eficacia con combinaciones de una fluo-roquinolona, etambutol, pirazinamida y estreptomicina (o, en individuos resistentes también a estreptomicina, otro agente inyectable, como amikacina), administrados durante 18 a 24 meses y, como mínimo, nueve meses después de la conversión del cultivo (negativización) del esputo. En los pacientes con bacilos resistentes a todos los fármacos de primera línea se puede obtener la curación administrando cuatro fármacos de segunda línea, uno de ello inyectable (cuadro 150-3). En estos casos se desconoce la duración más idónea del tratamiento, pero se recomienda mantenerlo hasta 24 meses. En los pacientes con lesiones circunscritas y con reserva pulmonar suficiente pueden resultar útiles la lobectomía o la neumectomía. Como el tratamiento de los pacientes con tuberculosis MDR es complicado al intervenir factores de índole médica y social, la asistencia de estos casos debe quedar reservada a los especialistas y a las campañas de lucha antituberculosa.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16670134]

SITUACIONES CLÍNICAS ESPECIALES

Aunque hay pocos ensayos clínicos comparativos sobre el tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar, las pruebas disponibles indican que gran parte de las formas de esta enfermedad pueden tratarse con la pauta de seis meses de duración que se aconseja a los pacientes con tuberculosis pulmonar. La American Academy of Pediatrics recomienda que los niños con

tuberculosis osteoarticular, meningitis tuberculosa o tuberculosis miliar se traten por lo menos durante nueve a 12 meses.

El tratamiento de la tuberculosis puede complicarse si coexisten otros problemas médicos subyacentes que exigen atención especial (cuadro 149-1). En general, a los pacientes con insuficiencia renal crónica no se les deben administrar aminoglucósidos, y el etambutol sólo debe utilizarse si se pueden vigilar los niveles séricos de este fármaco. La isoniazida, la rifampicina y la pirazinamida se pueden prescribir en las dosis habituales cuando la insuficiencia renal es leve o moderada, pero las dosis de isoniazida y pirazinamida deben reducirse en todos los pacientes con insuficiencia renal grave, salvo en los sometidos a hemodiálisis. Los pacientes con hepatopatía plantean un problema especial dada la hepatotoxicidad de la isoniazida, la rifampicina y la pirazinamida. Los pacientes con hepatopatías graves pueden ser tratados con etambutol y estreptomicina y, si es necesario, con isoniazida y rifampicina bajo estrecha vigilancia. La pirazinamida debe evitarse en los pacientes con insuficiencia hepática. La silicotuberculosis obliga a prolongar el tratamiento otros dos meses como mínimo. La mejor pauta para las embarazadas (cuadros 149-1 y 150-3) consiste en nueve meses de tratamiento con isoniazida y rifampicina complementados con etambutol durante los dos primeros meses. También puede administrarse pirazinamida, si se necesita, aunque no hay datos sobre su innocuidad durante la gestación. La estreptomicina está contraindicada porque se sabe que lesiona el octavo par craneal del feto. El tratamiento de la tuberculosis no es una contraindicación para la lactancia; la mayor parte de los fármacos administrados aparecen en pequeñas cantidades en la leche materna, pero en concentraciones tan bajas que carecen de utilidad profiláctica o terapéutica para el niño.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Prevención

La mejor forma de evitar la tuberculosis es, con mucho, diagnosticar a la brevedad los casos infecciosos e instaurar el tratamiento apropiado hasta lograr la curación. Otras estrategias consisten en la vacunación con BCG y el tratamiento de la infección tuberculosa latente en los individuos muy proclives a avanzar hasta la enfermedad activa.

Vacunación con BCG

La BCG se obtuvo de una cepa atenuada de *M. bovis* y se administró por primera vez al ser humano en 1921. Ahora existen muchas vacunas BCG en todo el mundo, obtenidas todas ellas de la cepa original, pero cuya eficacia es variable. En realidad, según se desprende de los ensayos aleatorizados controlados con placebo, se calcula que su eficacia oscila entre 0 y 80%. En los recientes estudios de observación (estudios de casos y testigos, de cohortes antiguas y de sección de la muestra) se ha encontrado una gama igualmente amplia de eficacia en las regiones donde los lactantes son vacunados al nacer. Estos estudios también han demostrado que, con la vacunación, los lactantes y los niños pequeños quedan muy protegidos frente a las formas relativamente graves de la tuberculosis, como la meningitis tuberculosa y la tuberculosis miliar.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16616560]

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16243089]

La vacuna BCG es innocua y rara vez causa complicaciones graves. La respuesta hística local comienza dos o tres semanas después de la vacunación, con formación de cicatrices y curación en un plazo de tres meses. En 1 a 10% de las personas vacunadas aparecen efectos secundarios; el más frecuente una úlcera en el sitio de la vacunación y una adenitis regional. Las cepas de las vacuna han producido osteomielitis casi una vez por cada millón de dosis, aproximadamente. La infección diseminada y la muerte debida a la BCG han ocurrido en uno a 10 casos por cada 10 millones de dosis administradas, aunque estos problemas han afectado casi exclusivamente a las personas con déficit inmunitarios, como los niños con el síndrome de inmunodeficiencia combinada grave o los adultos infectados por el VIH. Tras la vacunación con BCG aparece positividad a la prueba del PPD, que tiende a desvanecerse con el tiempo. La positividad o el tamaño de las reacciones cutáneas a la PPD que se observan después de la vacunación no permiten prever el grado de protección conseguida.

En los países con gran prevalencia de tuberculosis se aconseja la vacunación sistemática con BCG al nacer. Pero en Estados Unidos, dado el escaso riesgo de transmisión de la tuberculosis y al carácter inseguro de la protección conferida por la BCG, nunca se ha recomendado su empleo generalizado. Los CDC han aconsejado que los adultos y los niños infectados por el VIH no se vacunen con BCG, aunque la OMS ha recomendado que los niños asintomáticos infectados por el VIH que habitan en zonas de endemia tuberculosa sean vacunados con el bacilo de Calmette-Guérin.

Tratamiento de la infección tuberculosa latente

Una parte importante del control de la tuberculosis en Estados Unidos consiste en el tratamiento de aquellas personas que han sido seleccionadas por padecer formas latentes de la infección tuberculosa con el fin de evitar que la enfermedad se manifieste clínicamente. Esta medida (conocida al principio como quimioterapia preventiva o quimioprofilaxis) se basa en los resultados obtenidos en gran número de ensayos clínicos aleatorizados con placebo donde se ha demostrado que un ciclo de seis a 12 meses de isoniazida disminuye en ≥90% el riesgo de que las personas infectadas padezcan una tuberculosis activa. Cuando se analizan los datos disponibles se observa que la duración óptima del tratamiento es de nueve a 10 meses. Si no hay reinfecciones, se supone que el efecto protector durará toda la vida. Los ensayos clínicos han demostrado también que la isoniazida disminuye los casos de tuberculosis entre las personas PPD-positivas infectadas por el VIH. Los estudios realizados en los pacientes infectados por el VIH han demostrado la eficacia de un breve ciclo terapéutico basado en la rifampicina.

En la mayor parte de los casos, los sujetos que requieren tratamiento de tuberculosis latente (cuadro 150-4) se descubren en ciertos grupos de población gracias a la ejecución de la prueba cutánea del PPD. Para realizar dicha prueba deben inyectarse por vía intradérmica 5 U de tuberculina del PPD estabilizado con polisorbatos en la superficie de flexión del antebrazo (técnica de Mantoux). Para esta finalidad no se aconseja la prueba de las punciones múltiples que, en cambio, puede servir para la detección sistemática en poblaciones muy numerosas. Toda reacción positiva a la prueba de las punciones múltiples debe confirmarse con la técnica de Mantoux. Las reacciones se leen a las 48 a 72 h midiendo en milímetros el diámetro de la induración; el tamaño del eritema no se tiene en cuenta. En algunas personas, la reactividad al PPD se va perdiendo con el tiempo, pero se puede recuperar practicando una segunda prueba cutánea pasada una semana o más de la primera (es decir, la prueba en dos tiempos). En las personas que se someten periódicamente a la prueba del PPD, como los profesionales sanitarios o los individuos ingresados en centros de cuidados crónicos, una primera prueba en dos tiempos puede evitar que las reacciones de recuerdo se interpreten erróneamente como casos en los que la prueba del PPD se ha vuelto positiva.

Cuadro 150-4. Diámetro de reacción a la tuberculina (tratamiento de infección tuberculosa latente)

Grupo de riesgo	Diámetro (en mm) de la reacción a la tuberculina
Infección por VIH o tratamiento con inmunosupresores	≥5
Contacto muy estrecho con tuberculosos	≥5[a]
Lesiones fibróticas en las radiografías de tórax	≥5
Infección reciente (dos años o menos)	≥10
Trastornos médicos de alto riesgo[b]	≥10
Bajo riesgo de tuberculosis[c]	≥15

[a] Los contactos tuberculinonegativos, en particular los niños, deben recibir fármacos en profilaxis dos a tres meses después de concluida la fase de contacto, tras lo cual se repite la prueba con PPD. Los niños cuyos resultados siguen siendo negativos, podrán interrumpir las medidas profilácticas. Los contactos infectados por VIH deben recibir un ciclo completo de tratamiento, sean cuales sean los resultados de la prueba con derivado proteínico purificado.

[b] Incluye diabetes mellitus, algunas enfermedades de la sangre y el sistema reticuloendotelial, consumo de drogas inyectables (con seronegatividad de VIH), nefropatía terminal y situaciones clínicas que implican rápida reducción de peso.

[c] La decisión de emprender tratamiento debe basarse en consideraciones individuales de riesgo/beneficio.

El límite que separa a una prueba cutánea positiva (y por tanto la indicación terapéutica) de otra negativa depende de las probabilidades de que la reacción corresponda a una verdadera infección y de que el individuo, si está verdaderamente infectado, enferme de tuberculosis (cuadro 150-4). De ahí que las reacciones con una induración de ≥5 mm de diámetro se consideren positivas en quienes han tenido contactos con casos contagiosos, en las personas infectadas por el VIH y en las personas sin tratamiento anterior cuyas radiografías de tórax sean compatibles con una tuberculosis curada. El límite de 10 mm se considera positivo para casi todas las demás personas expuestas al riesgo; y el límite de 15 mm para los que tienen muy pocos riesgos de padecer la tuberculosis si se infectan. Debe considerarse la necesidad de tratar a las personas originarias de países en que la tuberculosis es endémica y que tienen el antecedente de haber sido vacunadas con el bacilo de Calmette-Guérin.

También son aptos para el tratamiento algunos individuos PPD-negativos. Los lactantes y los niños que han estado en contacto con casos contagiosos deben ser tratados y sometidos a otra prueba cutánea dos o tres meses después de cesar el contacto. Seguidamente se interrumpe el tratamiento de quienes siguen teniendo una prueba negativa. Las personas infectadas por el VIH que han estado expuestas a un paciente con tuberculosis contagiosa deben ser tratadas independientemente del resultado de la prueba del derivado proteínico purificado.

La isoniazida se toma diariamente en dosis de 5 mg/kg (hasta 300 mg/día) durante nueve meses (cuadro 150-5). Basándose en los análisis de rentabilidad se ha recomendado tiempo atrás que el tratamiento durara seis meses, y esta norma puede mantenerse en los adultos VIH-negativos que

tienen una radiografía de tórax normal cuando las cuestiones económicas son importantes. Si se puede y se desea realizar un tratamiento supervisado, la isoniazida debe ser administrada en dosis de 15 mg/kg (hasta 900 mg) dos veces por semana. Otro régimen para adultos consiste en la administración diaria de rifampicina durante cuatro meses. El régimen que solía recomendarse, de rifampicina y pirazinamida durante dos meses, se vio aunado a efectos tóxicos hepáticos muy graves y a veces fatales, así que en general no se recomienda. El régimen de rifampicina debe considerarse en personas que pudieran estar infectadas por una cepa resistente a la isoniazida.

Cuadro 150-5. Regímenes medicamentosos revisados para tratar la infección tuberculosa latente (LTBI) en adultos

			Cuantificación[b] (pruebas[c])	
Fármaco	**Intervalo y duración**	**Comentarios[a]**	**VIH-negativo**	**Infectados por VIH**
Isoniazida	Diariamente durante nueve meses[d,e]	En personas con infección por VIH puede administrarse isoniazida junto con inhibidores nucleósidos de transcriptasa la inversa; inhibidores de la proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídica (NNRTI)	A (II)	A (II)
	Dos veces por semana durante nueve meses[d,e]	Si se utiliza el esquema de dos dosis por semana, habrá que emprender tratamiento bajo observación directa (DOT)	B (II)	B (II)
	Diariamente durante seis meses[e]	Este régimen no está indicado en personas con infección por VIH, con lesiones fibróticas en la radiografía de tórax, ni en niños	B (I)	C (I)
	Dos veces por semana durante seis meses[e]	El DOT se utilizará en el esquema de dos dosis por semana	B (II)	C (I)

Rifampicina[f]	Diariamente durante cuatro meses	El régimen se utiliza en contactos de pacientes con tuberculosis resistente a isoniazida, pero sensible a rifampicina. En individuos infectados por VIH no deben administrarse junto con rifampicina muchos de los inhibidores de proteasa, ni la delavirdina. La rifabutina, con ajustes apropiados de dosis, se puede usar junto con inhibidores de proteasa (el saquinavir debe adicionarse con ritonavir) y NNRTI (excepto delavirdina). Se recomienda al clínico consultar sitios apropiados de Internet para actualizarse en las recomendaciones específicas	B (II)	B (III)
Rifampicina y pirazinamida (RZ)	Diariamente durante dos meses	En general será mejor evitar este régimen para tratar la LTBI, independientemente de que la persona tenga o no infección por VIH	D (II)	D (II)
	Dos veces por semana durante dos a tres meses		D (III)	D (III)

[a] Las interacciones con fármacos utilizados contra el VIH son objeto de actualización frecuente, la cual puede consultarse en http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines

[b] Peso de la recomendación: A) Pruebas de peso de la eficacia y el beneficio clínico sustancial, que permiten recomendar su empleo. Siempre se plantearán las recomendaciones. B) Pruebas de eficacia moderadas o de gran peso, pero limitadas al beneficio clínico, que refuerzan la recomendación para empleo. En términos generales habrá que plantearlas. C) Las pruebas de eficacia no son suficientes para apoyar la recomendación en pro o en contra del uso, o las pruebas de eficacia no rebasan las consecuencias adversas (como sería efectos tóxicos o interacciones de fármacos) o el coste del tratamiento o estrategias distintas. Opcional. D) Pruebas moderadas de ineficacia con resultados de puntos de corte adversos, refuerzan la recomendación en contra de su empleo. En términos generales será mejor no plantearlas. E) Pruebas satisfactorias de ineficacia o de resultados adversos refuerzan la recomendación en contra de su uso. Nunca se plantearán.

[c] La buena calidad de las pruebas refuerza la recomendación: I, Pruebas obtenidas de un mínimo de una investigación comparativa adecuadamente aleatorizada. II, Pruebas de un mínimo de un estudio clínico bien

diseñado sin aleatorización, de estudios de cohortes o analíticos de casos y testigos (de preferencia de varios centros hospitalarios), de múltiples estudios de series cronológicas o de resultados impresionantes en experimentos sin testigos. III, Pruebas de opiniones de autoridades respetadas, basadas en la experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos.

[d] Régimen recomendado para personas menores de 18 años.

[e] Régimen recomendado para embarazadas.

[f] No se recomienda sustituir la rifampicina por rifapentina, porque la innocuidad y eficacia de esta última no se han definido en enfermos con LTB1.

Abreviaturas: LTBI, infección tuberculosa latente (*latent tuberculosis infection*); NNRTI, no nucleosídicos inhibidores de la transcriptasa inversa (*nonnucleosidase reverse transcriptase inhibitors*); DOT, tratamiento bajo observación directa (*directly observed therapy*).

Fuente: Adaptado de CDC: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR 49(RR-6), 2000.

No debe administrarse isoniazida a pacientes con hepatopatía activa. Los más propensos a sufrir efectos tóxicos hepáticos (los que beben alcohol todos los días y los que tienen el antecedente de hepatopatía), deben someterse siempre a evaluación de la función hepática, como primer paso, que luego se repite cada mes. Todos los pacientes deben recibir instrucciones detalladas sobre la hepatitis y sobre la necesidad de suspender el tratamiento en cuanto aparezcan síntomas de ésta. Es más, mensualmente hay que observar e interrogar a los pacientes durante todo el tratamiento sobre la posible aparición de efectos desfavorables y, en cada visita, sólo se les debe proporcionar los fármacos que necesiten para un mes.

A veces es más difícil conseguir que cumplan el tratamiento las personas con infección latente que las afectadas por una tuberculosis activa. Si se trata a los familiares de un caso de tuberculosis en actividad, probablemente será más fácil conseguir la vigilancia y cumplimiento del tratamiento de esas personas. Si es posible supervisar el tratamiento dos veces por semana aumenta la probabilidad de cumplirlo en su totalidad. También puede resultar útil el empleo de incentivos, igual que se hace para tratar los casos activos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Fundamentos básicos de la prevención

La máxima prioridad de cualquier campaña de prevención de la tuberculosis es diagnosticar de inmediato a los pacientes afectados y tratarlos bajo observación directa con un ciclo breve de quimioterapia, comprobando siempre la curación de todos los casos que han tenido frotis del esputo positivos. Además, en los países con baja incidencia de la enfermedad y con recursos suficientes se aconseja la detección sistemática de las poblaciones de alto riesgo (como inmigrantes procedentes de países con gran prevalencia y de las personas VIH-seropositivas). El diagnóstico de los casos de tuberculosis activa debe ir seguido de su tratamiento. Las personas PPD-positivas de alto riesgo deben recibir el tratamiento de la infección latente. Las pesquisas para detectar la cadena de contagios constituyen un elemento importante para controlar eficazmente la tuberculosis. En Estados Unidos se ha prestado mucha atención a la transmisión de la tuberculosis (en particular de las formas vinculadas a la infección por el VIH) en los centros de acogida, como hospitales, alojamientos para personas sin hogar y cárceles. Las medidas para evitar los contagios en esos lugares comprenden el aislamiento respiratorio de las personas sospechosas de padecer tuberculosis hasta demostrar que no son contagiosas (p. ej., por la negatividad del frotis del esputo en busca de AFB), la ventilación adecuada de las habitaciones de los pacientes con formas contagiosas de la enfermedad, el empleo de la luz ultravioleta en las zonas de mayor riesgo de contagio de la tuberculosis, y la ejecución periódica de pruebas de detección sistemática del personal que está en contacto con casos sospechosos o diagnosticados de tuberculosis. Antiguamente, para descubrir los casos nuevos se realizaban encuestas radiográficas, utilizando en particular equipos portátiles y miniplacas. Pero en la actualidad la prevalencia de la tuberculosis en los países industrializados es lo bastante baja como para que no resulte rentable la práctica de realizar "radiografías miniaturizadas" en forma masiva entre la población.

En países con alta prevalencia, los programas de erradicación de la tuberculosis deben basarse en los elementos clave siguientes, que han definido la estrategia DOTS promovida por la OMS: 1) compromiso político de los gobiernos para no ceder en la erradicación de la tuberculosis; 2) detección de pacientes por medio del examen microscópico del esputo de quienes acuden a instituciones de salud por primera vez con tos que ha durado más de dos a tres semanas; 3) aplicación de un ciclo breve común de quimioterapéuticos a todos los pacientes en los que se detectan micobacterias en los frotis de esputo, en condiciones adecuadas de tratamiento que incluyan la observación directa de la ingestión de fármacos; 4) establecer y conservar un sistema

de abasto regular de fármacos, y 5) establecer y conservar la vigilancia eficaz y un sistema de monitorización que permita la evaluación de los resultados o puntos de corte de la terapéutica (p. ej., curación, conclusión del tratamiento sin prueba bacteriológica de curación, muerte, ineficacia y fracaso terapéutico) en todos los casos registrados y notificados.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 161:S221, 2000

American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention: Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 167:603, 2003

Burman WG, Jones BE: Treatment of HIV associated tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. Am J Respir Crit Care Med 164:7, 2002

Cegielski JP et al: The global tuberculosis situation: Progress and problems in the 20th century, prospects for the 21st century. Infect Dis Clin North Am 16:1, 2002 [PMID: 11917808]

Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care facilities. MMWR 43(RR-13):1, 1994

Corbett EL et al: The growing burden of tuberculosis: Global trends and interaction with the HIV epidemic. Arch Intern Med 163:1009, 2003 [PMID: 12742798]

Rieder HL: *Epidemiologic Basis of Tuberculosis Control*. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1999

Tuberculosis Trials Consortium: Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: A randomized clinical trial. Lancet 360:528, 2002

World Health Organization: *Treatment of Tuberculosis*. Guidelines for National Programmes. Geneva, World Health Organization, 2003

Young DB: Ten years of research progress and what's to come. Tuberculosis 83:77, 2003 [PMID: 12758193]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Introducción

La lepra, descrita por vez primera en los antiguos textos indios del siglo VI a.C., es una enfermedad infecciosa crónica no fatal debida a *Mycobacterium leprae*, cuyas manifestaciones clínicas se localizan principalmente en la piel, el sistema nervioso periférico, las vías respiratorias superiores, los ojos y los testículos. El peculiar tropismo de *M. leprae* por los nervios periféricos (desde los grandes troncos nerviosos hasta las fibras cutáneas microscópicas) y ciertos estados de reacción inmunitaria son los principales factores responsables de la morbilidad de la lepra. La tendencia de la enfermedad no tratada a producir deformidades características y la idea común de casi todas las culturas de que la enfermedad se contagia de persona a persona han marcado históricamente a la lepra con un fuerte estigma social. Hoy en día, con un diagnóstico precoz y un tratamiento antimicrobiano apropiado y eficaz, los pacientes pueden disfrutar de una vida productiva en la sociedad, y se pueden evitar gran parte de las deformidades y demás manifestaciones visibles.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Etiología

M. leprae es un bacilo intracelular obligado (que mide 0.3 a 1 µm de ancho por 1 a 8 µm de largo), acidorresistente e indistinguible con el microscopio de otras micobacterias, que se detecta preferentemente en los cortes de tejidos con una técnica de Fite modificada. En fecha reciente se identificó variabilidad entre cepas de este microorganismo. *M. leprae* no produce toxinas identificadas y se ha adaptado de manera adecuada para penetrar y residir dentro de macrófagos, si bien puede vivir meses fuera del cuerpo. Los pacientes no tratados sólo albergan cerca de 1% de *M. leprae* viables. El índice morfológico (*morfologic index*, MI), que mide el número de bacilos acidorresistentes (*acid-fast bacilli*, AFB) que se tiñen intensamente en las muestras de raspado de la piel, guarda relación con esa viabilidad. El índice bacteriológico (*bacteriologic index*, BI), un parámetro que mide en progresión geométrica la densidad de *M. leprae* en la dermis, puede ser de hasta 4+ a 6+ en los pacientes no tratados, y desciende una unidad por año de tratamiento eficaz; la velocidad de ese descenso no depende de la potencia relativa del tratamiento antimicrobiano. Una elevación del índice bacteriológico o del índice morfológico debe hacer sospechar una recidiva y quizá, si el paciente se está tratando, una resistencia a los fármacos, posibilidad esta última que puede confirmarse o descartarse usando al ratón como modelo.

A causa de la evolución reductiva, casi la mitad del genoma de *M. leprae* contiene genes no funcionales, y sólo 1 605 genes codifican proteínas. En cambio, *M. tuberculosis* utiliza 91% de su genoma para codificar 4 000 proteínas. Entre los genes perdidos de *M. leprae* están los que intervienen en las vías catabólica y respiratoria; en sistemas de transporte, y en la síntesis de purina, metionina y glutamina y regulación de nitrógeno. El genoma de *M. leprae* aporta una base teórica metabólica de su existencia intracelular obligada y la dependencia que tiene de apoyos bioquímicos del hospedador, lo cual podría servir de modelo para el planteamiento de objetivos en la obtención de fármacos, y al final, una vía para cultivos. El dato reciente de la variabilidad de cepas aisladas de *M. leprae* ha motivado que se aborden y analicen nuevamente los aspectos de epidemiología y biopatología del microorganismo. La compleja pared de la bacteria tiene un esqueleto de peptidoglucanos ligados a arabinogalactano y ácidos micólicos. El lipoarabinomanano es un componente fundamental de la membrana celular y su cápsula externa contiene grandes cantidades del glucolípido fenólico (*phenolic glycolipid*, PGL-1) específico de *M. leprae* detectado en métodos serológicos.

Mycobacterium leprae es la única micobacteria que posee actividad de dopa oxidasa y un carácter

acidorresistente que puede suprimirse con piridina. *M. leprae* fue la primera bacteria que se asoció etiológicamente a una enfermedad humana, pero sigue siendo una de las pocas especies bacterianas que aún no han podido cultivarse en medios artificiales ni en cultivos de tejidos. Gracias a la multiplicación de *M. leprae* en la almohadilla plantar del ratón (aunque con dificultades y con un tiempo de duplicación de unas dos semanas) disponemos de un arma para evaluar a los antimicrobianos, para supervisar los ensayos clínicos y para seleccionar las vacunas. *M. leprae* crece preferentemente en los tejidos corporales más fríos (piel, nervios periféricos, cámara anterior del ojo, vías respiratorias superiores y testículos) y respeta las zonas más calientes (axilas, ingles, cuero cabelludo y línea media de la espalda).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Epidemiología

Demografía

La lepra es una enfermedad casi exclusiva de los países en vías de desarrollo que afecta a zonas de Asia, África, Latinoamérica y el Pacífico. África tiene la mayor prevalencia, pero la mayor parte de los casos aparece en Asia. Más de 80% de los casos de todo el mundo se producen en unos pocos países: India, China, Myanmar, Indonesia, Brasil, Nigeria, Madagascar y Nepal. Dentro de las zonas endémicas, la lepra se distribuye de forma bastante irregular: hay regiones de gran prevalencia que limitan con otras donde hay pocos o ningún caso. En Brasil, la mayor parte de los casos se dan en la cuenca del Amazonas y dos estados occidentales, mientras que la lepra de México está acantonada ante todo en la costa del Pacífico. A excepción de los casos importados, en Estados Unidos, Canadá y el noroeste de Europa prácticamente no hay lepra. En Estados Unidos hay unos 4 000 leprosos y cada año se declaran 100 a 200 casos nuevos, la mayor parte de ellos en California, Texas, Nueva York y Hawai, que afectan a los inmigrantes de México, sudeste asiático, las Filipinas y el Caribe.

La prevalencia mundial de la lepra es difícil de evaluar, ya que muchos lugares que tienen una alta prevalencia carecen de infraestructuras médicas o sanitarias suficientes. Se calculan cifras que oscilan entre 0.6 y ocho millones de individuos afectados. La cifra menor abarca únicamente a las personas que no han terminado de cumplir la pauta quimioterapéutica, excepto a los que pueden estar lesionados física o psicológicamente por la lepra y que aún pueden recaer o presentar ciertas reacciones inmunitarias; la cifra mayor incluye a los pacientes que probablemente ya están curados y a muchos que no tienen deformidades ni incapacidades derivadas de la lepra. Las cifras de prevalencia mundial de la lepra son debatibles, pero suele aceptarse que la incidencia anual de casos nuevos va en aumento (en 1995 se calculó que surgieron 529 000 casos nuevos y en 2001, 719 000, y 60% de la última cifra provino tan sólo de la India).

La lepra aparece junto con la pobreza y en la vida rural. No parece asociarse al SIDA, quizá por el largo período de incubación de esta enfermedad. La mayoría de las personas parecen gozar de inmunidad natural frente a la lepra y no presentan manifestaciones de la misma después de exponerse al contagio. La incidencia es máxima en los decenios segundo y tercero de la vida. La forma más grave, la lepra lepromatosa, es dos veces más frecuente en los varones que en las mujeres, y es raro observarla en los niños. La frecuencia de las formas polares de la lepra en

diferentes países ha variado ampliamente, lo cual quizá se deba en parte a mecanismos genéticos. Algunas relaciones y vínculos con antígeno leucocitario humano (*human leukocyte antigen,* HLA) se han detectado en ambas formas polares de la lepra (véase más adelante en el presente capítulo). En India y África 90% de los casos son tuberculoides, en el sureste asiático 50% son tuberculoides y 50% lepromatosos, y en México 90% son lepromatosos. Las definiciones de los tipos de la enfermedad pueden verse en el cuadro 151-1 y en "Espectro clínico, histológico e inmunitario", más adelante en este capítulo).

Cuadro 151-1. Espectros clínico, bacteriológico, patológico e inmunológico de la lepra

Signos clínicos e histológicos	Lepra tuberculoide (TT)	Lepra tuberculoide dimorfa o bipolar (BT)	Interpolar (BB)	Lepra lepromatosa subpolar (BL)	Lepra lepromatosa (LL)
Lesiones cutáneas	Hasta tres lesiones; máculas o placas asimétricas perfectamente delimitadas con tendencia a blancura central y con bordes elevados	Lesiones mayores o menores que las de TT; las lesiones pueden ser más abundantes que en caso de TT; por lo común, lesiones anulares con definición neta de bordes interiores y exteriores; los bordes no son tan altos como los de TT	Lesiones dimórficas en el punto medio entre BT y BL	Lesiones de tipo LL; placas indefinidas que a veces tienen algún margen definido; son escasas en número y su aspecto es lustroso	Nódulos y placas múltiples, infiltrados, con bordes poco precisos, simétricos o infiltración difusa; pápulas similares a xantomas o dermatofibromas; facies leonina y alopecia de las cejas
Lesiones de nervios	Lesiones cutáneas que muestran anestesia temprana; a veces hay engrosamiento de los nervios cerca de las lesiones	Lesiones cutáneas con anestesia temprana; parálisis asimétricas de troncos nerviosos; los abscesos en nervios son más frecuentes en BT	Lesiones cutáneas anestésicas; parálisis de troncos nerviosos	Lesiones cutáneas por lo común hipoestésicas; pueden llegar a la anestesia; son comunes las parálisis de troncos nerviosos y frecuentemente simétricas	La hipoestesia es un signo tardío; las parálisis de nervios son variables; frecuentemente hay anestesia simétrica en zonas distales de extremidades

Presencia de bacilos acidorresistentes (BI)	3	0-1+	3-4+	4-5+	4-6+
Linfocitos	3+	2+	1+	1+	0-1+
Diferenciación de macrófagos	Epitelioide	Epitelioide	Epitelioide	Por lo común indiferenciadas; a veces se observan focos epitelioides; muchos muestran cambios de estructura de aspecto espumoso	El cambio de aspecto espumoso es la norma; puede ser indiferenciado en las lesiones incipientes
Células gigantes de Langhans	1-3+	2+	—	—	—
Prueba cutánea con lepromina	+++	+++	—	—	—
Prueba de transformación de linfocitos	95%	40%	10%	1-2%	1-2%
Razón de linfocitos T CD4+/CD8+ en la lesión	1.35	1.11	NT	0.48	0.50
Anticuerpos PGL-1 contra *M. leprae*	1+ (60% +)	2+	2+	3+	3+ (95% +)

Abreviaturas: BI, índice bacteriológico; PGL-1, glucolípido fenólico 1.

Transmisión

La vía de transmisión de la lepra sigue siendo dudosa y puede ser variada; se ha pensado que la infección por gotitas nasales, el contacto con el suelo infectado, e incluso los insectos vectores son los principales candidatos. Los aerosoles que contienen *M. leprae* pueden provocar la infección en los ratones inmunodeprimidos, y el estornudo de un paciente lepromatoso no tratado puede contener 10^{10} AFB. Además, se han encontrado anticuerpos IgA anti-*M. leprae*, así como los genes de este microorganismo [demostrables por la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR)] en las fosas nasales de los individuos sin signos de lepra que residen en las zonas endémicas y en 19% de las personas contagiadas en el medio laboral por los pacientes lepromatosos.

Hay varias pruebas que apoyan el contagio de la lepra a través del suelo: 1) En las zonas endémicas, como la India, la lepra es una enfermedad rural, no de las zonas urbanas. 2) En las zonas endémicas se han detectado productos de *M. leprae* en el suelo. 3) La lepra se puede transmitir por inoculación cutánea directa (p. ej., durante un tatuaje), y las localizaciones habituales de la lepra en los niños son las nalgas y los muslos, sugiriendo que la enfermedad se puede transmitir por microinoculación desde el suelo infectado.

Las pruebas sobre el contagio de la lepra por insectos vectores comprenden la demostración de que las chinches y los mosquitos próximos a una leprosería por lo general albergan *M. leprae* y que los mosquitos infectados experimentalmente pueden transmitir la infección a los ratones. Se considera que los contactos piel-piel no suelen ser una vía importante de transmisión.

En los países endémicos, aproximadamente 50% de los pacientes leprosos tiene una historia de contacto íntimo con una persona infectada (con frecuencia un familiar o una persona que convive en la misma casa), pero, por razones desconocidas, ese tipo de contagio sólo se produce en un 10% de los leprosos en los lugares no endémicos. Es más, el contacto doméstico con un caso de lepra lepromatosa lleva consigo un riesgo aproximado de adquirir la enfermedad de 10% en las zonas endémicas y de sólo 1% en los lugares no endémicos. El contacto con un caso de lepra tuberculoide implica un riesgo muy bajo. Los médicos y las enfermeras que tratan a los leprosos y los que asisten a estos pacientes no están expuestos a contraer la lepra.

Mycobacterium leprae causa enfermedad preferentemente en seres humanos. Sin embargo, en Texas y Lousiana 15% de los armadillos de nueve bandas están infectados, y el contacto con aquéllos ha ocasionado enfermedad en algunas personas; después de la inoculación intravenosa de *M. leprae* vivos, los armadillos mostraron infección diseminada.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Espectro clínico, histológico e inmunitario

El período de incubación que precede a las manifestaciones clínicas de la enfermedad varía desde dos a 40 años, aunque por lo común dura de cinco a siete años. La lepra abarca un conjunto de manifestaciones clínicas que ofrecen una equivalencia anatomopatológica e inmunitaria. Sus variedades, que son la forma tuberculoide polar (TT), la tuberculoide limítrofe (*borderline tuberculoid*, BT), la forma semilimítrofe (BB, rara), la forma lepromatosa limítrofe (*borderline lepromatous*, BL) y la lepra lepromatosa polar (LL), se vinculan con una evolución con manifestaciones que primero son puramente locales y luego más generalizadas, a un volumen creciente de bacterias y a la pérdida de la inmunidad celular frente a *M. leprae* (cuadro 151-1). La diferenciación de las características dermopatológicas incluye el número de linfocitos, células gigantes y AFB, y también la naturaleza de la diferenciación de células epitelioides. El lugar que ocupa la persona dentro del espectro clínico es el elemento que rige en gran medida el pronóstico, las complicaciones, los estados reactivos y la intensidad del tratamiento antimicrobiano necesario.

Lepra tuberculoide

En el extremo menos grave del espectro patológico está la lepra tuberculoide, que incluye la enfermedad TT y BT. En términos generales, dichas formas de lepra originan síntomas limitados a la piel y nervios periféricos. Las lesiones cutáneas en la lepra tuberculoide consisten en una o pocas máculas o placas hipopigmentadas perfectamente demarcadas e hipoestésicas; con bordes eritematosos o elevados y que no tienen los "elementos" normales de la piel (glándulas sudoríparas y folículos pilosos), razón por la cual la zona está seca, escamosa y anhidrótica. En términos generales, no se detectan AFB o su número es pequeño. Los individuos con la lepra tuberculoide pueden tener engrosamiento asimétrico de uno o más nervios periféricos. Por tal razón, las únicas enfermedades de humanos que conllevan hipertrofia de nervios periféricos son la lepra y algunas neuropatías hereditarias raras. Cualquier nervio periférico puede mostrar engrosamiento (incluidos los finos nervios interdigitales y supraclaviculares), pero los más afectados son el cubital, el retroauricular, el ciático poplíteo externo y el tibial posterior, y su ataque conlleva hipoestesia y miopatías. La lepra TT es la forma más común que se observa en la India y África, pero prácticamente no se detecta en el sudeste asiático, región en donde es frecuente la lepra tuberculoide limítrofe.

En la lepra tuberculoide, las células T desgarran el perineuro y puede haber signos de destrucción

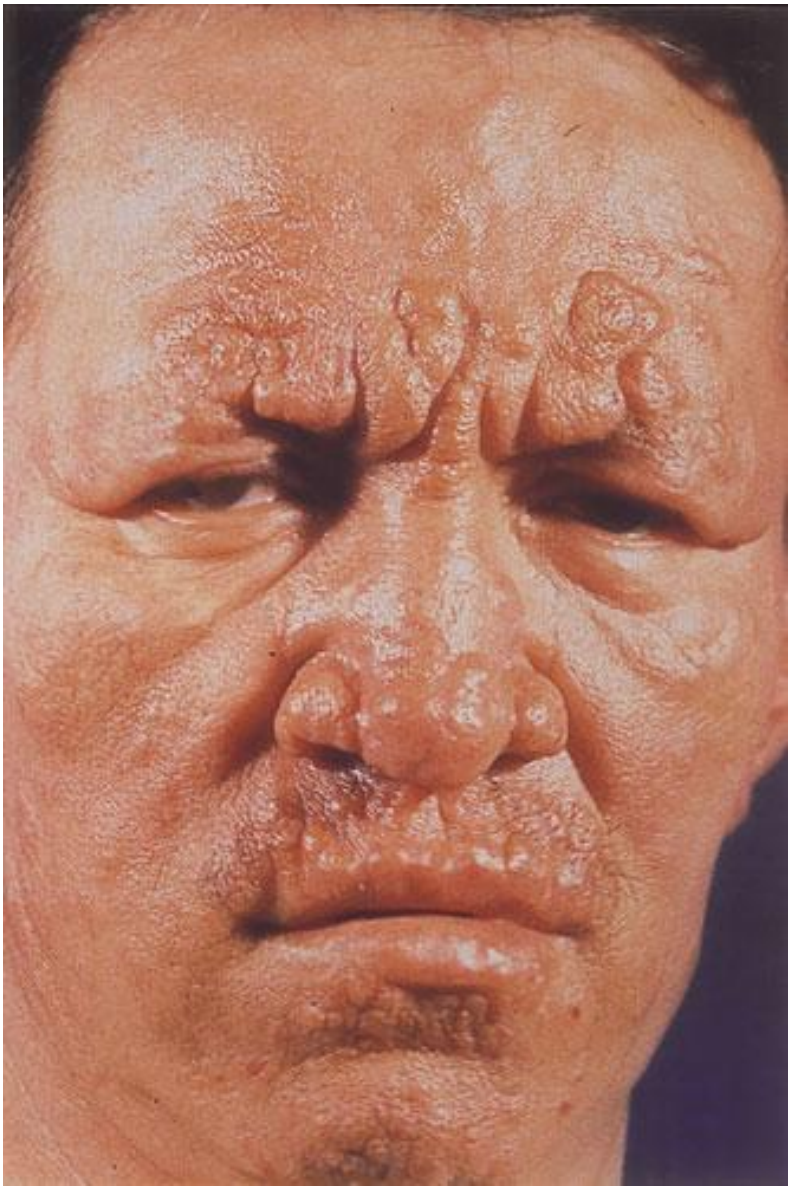
de las células de Schwann y de los axones, todo lo cual acaba en fibrosis del epineuro, con sustitución del endoneuro por granulomas epitelioides y, en ocasiones, en necrosis caseosa. Esta invasión y destrucción de los nervios de la dermis por las células T es patognomónica de la lepra.

Los linfocitos circulantes de los pacientes con lepra tuberculoide reconocen fácilmente a *M. leprae* y a sus proteínas, y los pacientes muestran reacción positiva a las pruebas cutáneas de la lepromina (véase "Diagnóstico", más adelante en el presente capítulo). En los tejidos de la lepra tuberculoide predominan en una proporción 2:1 los linfocitos T CD4+ colaboradores sobre los CD8+. En los tejidos con lesiones tuberculoides abunda el mRNA de la familia T_H1 de las citocinas proinflamatorias: interleucina (IL) 2, interferón gamma (IFN-γ), e IL-12; en cambio, escasea el mRNA de las IL-4, IL-5 e interleucina 10.

Lepra lepromatosa

El cuadro inicial de esta forma de lepra incluye la distribución simétrica de nódulos cutáneos, placas elevadas o infiltración dérmica difusa, que si ocurre en la cara origina la facies leonina. Entre las manifestaciones tardías están la pérdida de las cejas (al principio solamente los bordes laterales; fig. 151-1) y las pestañas, lóbulos péndulos de la oreja, y piel seca y escamosa, particularmente en los pies. En la lepra LL abundan los bacilos en la piel (llegan a ser de hasta 10^9/g), donde a menudo están en grandes cúmulos (*globos*) y en los nervios periféricos, en los que al principio invaden las células de Schwann, de lo cual surge una mielinización degenerativa "espumosa" y degeneración axónica, y más tarde de tipo walleriano. Además, abundan los bacilos en la sangre circulante y en todos los órganos y sistemas, excepto en los pulmones y el sistema nervioso central. No obstante, los individuos no tienen fiebre ni manifestaciones de disfunciones graves de órganos y sistemas. Hay una forma de lepra lepromatosa, denominada *lepromatosis difusa*, que se observa casi exclusivamente en el oeste de México y el Caribe, y que cursa sin lesiones visibles en la piel, pero con una evidente infiltración y engrosamiento difuso de la dermis. En la lepra lepromatosa, la lesión que produce engrosamiento de los nervios tiene tendencia a ser simétrica a causa de una verdadera invasión por los bacilos; son lesiones más graduales pero acaban siendo más extensas que las de la lepra tuberculoide. En los pacientes de lepra LL, la neuropatía periférica es distal y simétrica, y tiende a producir un engrosamiento simétrico de los troncos nerviosos. También puede haber síntomas y signos secundarios a la afección de las vías respiratorias superiores, de la cámara anterior del ojo y de los testículos.

FIGURA 151-1.



Enfermo con las manifestaciones de lepra lepromatosa polar: múltiples nódulos cutáneos, particularmente en la frente, y pérdida de las cejas.

En los pacientes con LL sin tratar, los linfocitos por lo común no reconocen a *M. leprae* ni a sus proteínas, y las pruebas cutáneas de la lepromina son negativas (véase "Diagnóstico", más adelante en el presente capítulo). Esta pérdida de la inmunidad celular, con su papel protector, parece ser específica de los antígenos de *M. leprae*, ya que los pacientes no suelen ser vulnerables a las infecciones oportunistas, al cáncer, ni al SIDA, y conservan la hipersensibilidad retardada frente a *Candida, Trichophyton*, parotiditis, toxoide tetánico, e incluso frente al derivado proteínico purificado de la tuberculina. A veces, la anergia específica para *M. leprae* es reversible cuando se administra una quimioterapia eficaz. En los tejidos con LL, los linfocitos T CD8+ y CD4+ se encuentran en una proporción 2:1. En los tejidos con lepra LL se detecta un perfil de citocinas de T_H2, que es rico en el mRNA de las IL-4, IL-5 e IL-10, y pobre en el de IL-2, IFN-γ e IL-12. Al parecer, las citocinas actúan en la lepra mediando una respuesta hística protectora, ya que inyectando IFN-γ o IL-2 en las lesiones lepromatosas desaparecen los AFB y se observa una transformación histológica de las lesiones hacia la forma tuberculoide. Los macrófagos de los pacientes con lepra lepromatosa parecen estar funcionalmente íntegros; los monocitos circulantes

conservan su función microbicida y su reactividad normal al interferón gamma.

Estados reactivos

Las reacciones leprosas abarcan varios cuadros inflamatorios por lo común mediados por mecanismos inmunitarios y que originan una considerable morbilidad. Algunas de estas reacciones aparecen antes del diagnóstico y de iniciar un tratamiento antimicrobiano eficaz. De hecho, estas reacciones pueden desencadenar las manifestaciones clínicas que llevan seguidamente a consultar con el médico y al diagnóstico de la enfermedad; pero otras veces las reacciones comienzan después de iniciar la quimioterapia adecuada. En este último caso es fácil que los pacientes pierdan la confianza en el tratamiento convencional, al advertir que su lepra está empeorando. Sólo si el médico advierte a los pacientes leprosos sobre la posibilidad de estas reacciones y describe sus manifestaciones, podrá tratarles sin perder credibilidad.

Reacciones leprosas de tipo 1 (de degradación y de inversión)

Estas reacciones aparecen casi en 50% de los pacientes con formas limítrofes de lepra pero no en los que tienen formas polares o extremas de ésta. Estas reacciones se caracterizan porque en el seno de las máculas, las pápulas y las placas preexistentes aparecen los signos clásicos de la inflamación, acompañándose en ocasiones por nuevas lesiones cutáneas de neuritis y, con menos frecuencia, por fiebre, que suele ser ligera. El tronco nervioso que más veces se afecta en estos casos es el nervio cubital a nivel del codo, que puede ser doloroso y muy sensible al contacto o la presión. Si un paciente con los nervios afectados no es tratado inmediatamente con glucocorticoides (véase más adelante en el presente capítulo) puede quedar con una lesión nerviosa irreversible en 24 h. La manifestación más espectacular es el pie péndulo que se produce por la lesión del nervio peroneal.

Cuando las reacciones leprosas de tipo 1 aparecen antes de emprender el tratamiento se denominan *reacciones de degradación*, y el proceso desde el punto de vista histológico se aproxima más a la forma lepromatosa; en cambio, cuando esas reacciones aparecen después de emprender el tratamiento antimicrobiano apropiado se denominan *reacciones de inversión*, y el proceso se acerca más a la forma tuberculoide. Es frecuente que las reacciones de inversión aparezcan en los primeros meses o años tras el comienzo del tratamiento, pero también pueden hacerlo varios años después.

El cambio microscópico más característico de las lesiones leprosas de tipo 1 es el edema, que se diagnostica principalmente por el cuadro clínico. Las reacciones de inversión se identifican por un perfil de citocinas de tipo T_H1, junto con la afluencia de células CD4+ colaboradoras y de niveles altos de IFN-ϒ y de IL-2. Además, las reacciones de tipo 1 contienen gran número de células T portadoras de receptores ϒ/∂, un dato que es exclusivo de la lepra.

Reacciones leprosas de tipo 2 (eritema nudoso debido a la lepra, ENL)

El eritema nudoso debido a la lepra (*erythema nodosum leprosum*, ENL) aparece exclusivamente en

los pacientes con formas próximas al polo lepromatoso de la lepra (BL-LL), observándose casi en 50% de los pacientes de este grupo. El ENL puede manifestarse antes del diagnóstico y de emprender el tratamiento de la lepra (permitiendo a veces sospechar el diagnóstico de la enfermedad), pero en 90% de los casos aparece al iniciar la quimioterapia específica, por lo general en los dos primeros años. Los signos más frecuentes del ENL son brotes de pápulas eritematosas y dolorosas que desaparecen espontáneamente en pocos días o semanas pero que pueden recidivar; malestar general y fiebre, que puede ser intensa. Sin embargo, también pueden aparecer otros síntomas, como neuritis, adenitis, uveítis, orquitis y glomerulonefritis, y a veces hay anemia, leucocitosis y alteraciones de las pruebas funcionales hepáticas, con elevación especial de las concentraciones de las aminotransferasas. Cada paciente puede tener un solo brote de ENL, o bien manifestaciones recidivantes crónicas de éste. Los brotes pueden ser leves, o graves y generalizados; en raras ocasiones el ENL provoca la muerte.

En la biopsia cutánea de las pápulas del ENL se encuentran signos de vasculitis o de paniculitis, a veces con abundantes linfocitos, pero también es característica la presencia de leucocitos polimorfonucleares.

Se ha comprobado que en el ENL existen niveles circulantes altos del factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) que, por tanto, puede desempeñar un papel esencial en la biopatología de este proceso. Se supone que el ENL se produce por el depósito de complejos inmunitarios (inmunocomplejos), dado su perfil de citocinas T_H2 y las grandes concentraciones de IL-6 e IL-8. Sin embargo, se sospecha que pueden existir otros mecanismos, porque el tejido del ENL contiene antígeno del grupo HLA Dr de las células epidérmicas (que está considerado como un marcador de las reacciones de hipersensibilidad retardada) y unos niveles altos de IL-2 y de IFN-γ, como suelen observarse en la forma lepromatosa polar.

Fenómeno de lucio

Esta rara reacción se observa exclusivamente en los pacientes del Caribe y de México que padecen la forma lepromatosa denominada lepromatosis difusa, en particular si no están tratados. Los pacientes afectados por esta reacción presentan brotes repetidos de grandes lesiones ulcerosas de bordes muy bien delimitados, situado particularmente en los miembros inferiores, pero que pueden generalizarse, en cuyo caso es frecuente que causen la muerte a causa de las infecciones secundarias y de la bacteriemia séptica subsiguiente. Histológicamente, las lesiones se caracterizan por necrosis isquémica de la epidermis y la dermis superficial, con intensa parasitación por AFB de las células endoteliales, y por una proliferación endotelial con formación de trombos en los vasos más gruesos de la capa más profunda de la dermis. Probablemente, la reacción de Lucio, lo mismo que el ENL, depende de la formación de inmunocomplejos.

Complicaciones

En los miembros

Las complicaciones que aparecen en los miembros de los pacientes leprosos son secundarias

principalmente a la neuropatía causante de los trastornos sensorimotores. La hipoestesia/anestesia afecta al tacto discriminatorio, al dolor y a los receptores del calor, pero en general respeta la sensibilidad vibratoria y postural. El nervio más afectado es el cubital, cuya lesión produce retracción (en garra) de los dedos cuarto y quinto con atrofia de los músculos interóseos de la mano afectada y pérdida de la sensibilidad en esos territorios. En la lepra, la lesión del nervio mediano dificulta el movimiento de oposición del pulgar y el agarre o prensión de la mano, mientras que la afección del nervio radial, aunque es rara en la lepra, produce caída de la muñeca. Un intercambio de tendones a veces permite recuperar la función de la mano, pero esta intervención no debe realizarse hasta seis meses después de comenzar el tratamiento antimicrobiano y de que hayan finalizado los episodios de neuritis aguda.

Las úlceras en las plantas, particularmente a nivel de las cabezas de los metatarsianos, son quizá la complicación más frecuente de la neuropatía leprosa. El tratamiento obliga a desbridamiento cuidadoso; administración de antibióticos apropiados; evitar el apoyo del peso corporal hasta que curen las úlceras, y después emprender progresivamente la ambulación, así como el uso de calzado especial para evitar las recidivas.

El pie péndulo que resulta de parálisis del nervio ciático poplíteo externo debe tratarse con una ortesis no metálica simple dentro del zapato, o corrección quirúrgica por transferencia de tendones. A pesar de ser una entidad poco común, la articulación de Charcot y en particular la de pies y tobillos, puede ser consecuencia de la lepra.

La pérdida de la punta de los dedos en la lepra es consecuencia de la insensibilidad, los traumatismos, las infecciones secundarias y, en los pacientes lepromatosos, de un proceso osteolítico mal conocido y a veces intenso. En los últimos tiempos ha disminuido bastante la frecuencia y gravedad de las amputaciones de los dedos gracias a una protección eficaz de los miembros en los desplazamientos y el trabajo, y a la instauración precoz del tratamiento de la lepra.

La nariz

En la lepra lepromatosa, la invasión de la mucosa nasal por los bacilos puede producir congestión nasal crónica y epistaxis. Las gotas nasales de solución salina pueden aliviar estos síntomas. Además, la lepra LL no tratada durante mucho tiempo es capaz de destruir el cartílago nasal con la consiguiente deformidad de la nariz (en silla de montar) o con anosmia (más frecuente en la época preantibiótica que ahora). Las intervenciones de reconstrucción de la nariz pueden aliviar estos importantes defectos estéticos.

El ojo

Debido a la parálisis de los pares craneales, la lepra puede producir lagoftalmía e insensibilidad corneal que pueden complicarse con infecciones y traumatismos secundarios, y (si no se tratan) con la aparición de úlceras y opacidades corneales. Los pacientes pueden protegerse de estas consecuencias con colirios durante el día y con pomadas por la noche. Además, en la lepra LL, la

cámara anterior del ojo está invadida de bacilos, y el ENL puede causar una uveítis con las consiguientes cataratas y glaucoma. De ahí que la lepra sea una causa importante de ceguera en los países en vías de desarrollo. El examen de los pacientes con la lámpara de hendidura suele descubrir una imagen de "córnea en rosario", que está integrada por globos de *M. leprae*.

Testículos

M. leprae invade los testículos, mientras que el ENL puede producir orquitis. Por eso, los varones con lepra lepromatosa suelen tener trastornos importantes de la función testicular, acompañados de elevación de las hormonas luteinizante y foliculoestimulante, disminución de la testosterona, y aspermia o hipospermia en 85% de los pacientes con LL, pero sólo en 25% de los casos con BL. Los pacientes con LL pueden acabar padeciendo impotencia y esterilidad. La impotencia a veces responde al tratamiento sustitutivo con testosterona.

Amiloidosis

La amiloidosis secundaria es una complicación de la lepra LL y del ENL que en la época de los antibióticos se observa con escasa frecuencia. Esta complicación puede causar alteraciones de la función hepática y, en particular, de la función renal.

Abscesos de los nervios

Los pacientes con distintas formas de la lepra, pero ante todo los que padecen la forma BT, pueden presentar abscesos de los nervios (en particular del cubital) junto con un aspecto celulítico de la piel adyacente. En esos casos, el nervio afectado está hinchado y es sumamente doloroso. Los glucocorticoides pueden reducir los signos inflamatorios, pero se necesita una descompresión quirúrgica rápida para evitar las secuelas irreversibles.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

as sino sólo unos infiltrados linfocitarios inespecíficos. En esos casos se considera que

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

La lepra se manifiesta principalmente por lesiones cutáneas y por una histología característica de la piel. Por tanto, la enfermedad debe sospecharse cuando un paciente que habita en una zona endémica presenta lesiones cutáneas sugestivas o una neuropatía periférica; el diagnóstico se debe confirmar histológicamente. En la lepra tuberculoide hay que someter a biopsia las zonas lesionadas (preferentemente su borde de avance) porque en la piel de aspecto normal no se encuentran datos histológicos anormales. En la lepra lepromatosa, los mejores sitios para hacer biopsia son los nódulos, las placas y las zonas induradas, pero el examen histológico de la piel macroscópicamente normal también suele tener valor diagnóstico. La lepra lepromatosa se vincula con hiperglobulinemia difusa, que puede dar lugar a unas pruebas serológicas falsamente positivas (p. ej., VDRL, RA, ANA) y provocar por tanto errores diagnósticos. En ocasiones, las lesiones tuberculoides puede que: 1) sean atípicas, 2) no sean hipoestésicas y 3) no contengan granulomas sino sólo unos infiltrados linfocitarios inespecíficos. En esos casos se considera que dos de las tres características citadas son suficientes para establecer el diagnóstico. Es mejor diagnosticar de lepra a un paciente sin esta enfermedad, que dejar sin tratar a un paciente leproso.

En un 95% de los pacientes con lepra lepromatosa no tratada se encuentran anticuerpos IgM contra el PGL-1; los títulos disminuyen cuando se aplica un tratamiento eficaz. Ahora bien, en la lepra tuberculoide, la forma que más dudas diagnósticas plantea dada la ausencia de AFB, sólo un 60% de los pacientes tiene un título importante de anticuerpos anti-PGL-1; es más, en las zonas de lepra endémica, los individuos expuestos a ese riesgo pero sin lepra clínica pueden tener anticuerpos contra el PGL-1. Por eso, la serología del PGL-1 tiene poco valor diagnóstico en la lepra tuberculoide. Para obtener una prueba cutánea se han utilizado como antígeno *M. leprae* muertos por el calor (lepromina). En general, los pacientes de lepra tuberculoide reaccionan a la lepromina pero también se obtiene una reacción positiva en las personas sin lepra, y es negativa en los pacientes con lepra lepromatosa; por consiguiente, no tiene mucho valor diagnóstico. Por desgracia, aunque la PCR de la piel para detectar a *M. leprae* es positiva en las formas LL y BL de la lepra, resulta negativa en un 50% de los casos de lepra tuberculoide, y tampoco es de mucha ayuda diagnóstica.

Los siguientes procesos causan lesiones parecidas a la lepra, por lo cual obligan a realizar un diagnóstico diferencial con la sarcoidosis, la leishmaniosis, el lupus vulgaris, los linfomas, la sífilis, el pian, el granuloma anular y otras entidades causantes de hipopigmentación. La sarcoidosis puede

producir inflamación perineural, pero la formación de verdaderos granulomas en los nervios de la dermis es patognomónica de la lepra. En la lepra lepromatosa, las muestras del esputo pueden estar repletas de AFB, un dato que puede ser atribuido erróneamente a una tuberculosis pulmonar.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

Tratamiento antimicrobiano

Fármacos activos

Los fármacos de uso consagrado en el tratamiento de la lepra son la dapsona (50 a 100 mg/ día), la clofazimina (50 a 100 mg/día, 100 mg tres veces por semana o 300 mg al mes) y la rifampicina (600 mg diarios o mensuales). Sólo la rifampicina es bactericida. Las sulfonas (antagonistas de los folatos), la más antigua de las cuales es la dapsona, fueron los primeros antimicrobianos que mostraron eficacia frente a la lepra y siguen siendo el pilar principal del tratamiento. Cuando se administran sulfonas, las lesiones cutáneas desaparecen y disminuye el número de bacilos viables de la piel. La monoterapia con dapsona, aunque su acción es principalmente bacteriostática, sólo produce un 2.5% de recidivas originadas por resistencia; después de ≥18 años de tratamiento y de interrumpirla a continuación únicamente se observan recidivas en otro 10% de pacientes, en los que aparecen nuevos nódulos "histioides", brillantes y por lo común asintomáticos. La dapsona es en general innocua y barata. Las personas con déficit de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato que se tratan con dapsona pueden sufrir un cuadro de hemólisis grave, y quienes no tienen ese déficit también muestran una supervivencia abreviada de los eritrocitos y un descenso de la hemoglobina de 1 g/100 ml por término medio. En ocasiones, el empleo de la dapsona está limitado por la aparición de dermatitis alérgica y, con menor frecuencia, por el síndrome de las sulfonas (que consiste en fiebre alta, anemia, dermatitis exfoliativa y un cuadro hemático del tipo de la mononucleosis). Conviene recordar que la rifampicina produce inducción de las enzimas microsómicas, lo cual obliga a aumentar la dosis de ciertos medicamentos, como los glucocorticoides y los anovulatorios orales. A menudo, la clofazimina produce una coloración rojo oscura de la piel que resulta estéticamente inaceptable para los pacientes leprosos de piel clara, porque al colorearse en particular las zonas cutáneas que tienen lesiones, el proceso se manifiesta claramente a los ojos de los demás miembros de la comunidad.

Otros antimicrobianos activos contra *M. leprae* en los animales y en las dosis que por lo común se utilizan en los ensayos clínicos son la etionamida/protionamida; los aminoglucósidos estreptomicina, kanamicina y amikacina (pero no la gentamicina ni la tobramicina); la minociclina; la claritromicina; y algunas fluoroquinolonas, en particular la ofloxacina. Después de la rifampicina, los fármacos más bactericidas contra *M. leprae* parecen ser la minociclina, la claritromicina y la ofloxacina, pero estos

medicamentos no se han usado ampliamente en las campañas contra la lepra. En fecha más reciente se ha advertido que la rifapentina y moxifloxacina han sido especialmente potentes contra *M. leprae.*

Elección de la pauta terapéutica

Es necesario individualizar el tratamiento antimicrobiano de la lepra basándose en la forma anatomoclínica de la enfermedad. La lepra tuberculoide, que origina un escaso número de bacterias y con una respuesta defensiva de la inmunidad celular, es la forma más fácil de tratar y puede curarse con seguridad con un ciclo de quimioterapia de duración limitada. En cambio, la lepra lepromatosa, que puede tener un volumen de bacilos mucho mayor que cualquier otra enfermedad bacteriana humana y en la que no existe un repertorio de células T defensivas, exige un tratamiento quimioterapéutico prolongado o incluso de por vida. Por eso es importante identificar con todo cuidado las distintas formas de la lepra antes de tratarlas. En los países desarrollados hay poca experiencia sobre la clasificación clínica de la lepra, pero afortunadamente se cuenta con los recursos necesarios para la biopsia cutánea, el examen microscópico y la interpretación anatomopatológica. Los países en vías de desarrollo tienen más experiencia clínica, aunque ahora puede estar disminuyendo desde que la asistencia a los leprosos se ha incorporado a los servicios generales de salud. Además, suele haber restricciones para acceder a los servicios de histopatología dermatológica. En esos casos, los frotis cutáneos pueden resultar útiles, aunque en muchos sitios no hay facilidades para su preparación e interpretación. La Organización Mundial de la Salud no recomienda ya el examen de frotis de material cutáneo, que en muchos casos se ha sustituido por el simple recuento de las lesiones; esto, junto con la ausencia de anormalidades histológicas, pudiera afectar de manera negativa las decisiones en cuanto a la quimioterapia, incrementar la posibilidad de algunas reacciones y empeorar el pronóstico definitivo.

Aunque la pauta terapéutica contra la lepra esté bien meditada, puede causar desconcierto debido a varias razones:

1. Aun sin tratamiento, la lepra TT puede curarse espontáneamente, y la monoterapia prolongada con dapsona (incluso en la lepra LL) por lo general consigue la curación en 80% de los casos.
2. En la forma tuberculoide no suelen encontrarse bacilos en la piel antes del tratamiento, por lo cual no existe un parámetro objetivo del éxito terapéutico. Además, aunque el tratamiento sea suficiente, las lesiones de la lepra TT y, en particular de la lepra BT, no se resuelven apenas o lo hacen de forma incompleta, a la vez que las recidivas pueden ser difíciles de distinguir de las reacciones leprosas tardías de tipo 1.
3. En los pacientes con LL suelen persistir *M. leprae* viables después de un tratamiento intensivo y prolongado; se ignora la razón de la tendencia de estos microorganismos a provocar recidivas clínicas. Como la recidiva de los pacientes de LL después de interrumpir las pautas basadas en la rifampicina suelen tardar en aparecer de siete a 10 años, se necesita un seguimiento muy prolongado para evaluar el resultado clínico obtenido a la larga.
4. La resistencia primaria a la dapsona es sumamente rara y por lo general se aconseja un tratamiento

con varios fármacos (al menos en la lepra lepromatosa), pero hay pocos datos apoyados en los animales de experimentación y en los ensayos clínicos que ayuden a elegir la combinación más idónea de fármacos antimicrobianos para tratar la lepra, la mejor pauta de dosificación, y la duración óptima del tratamiento.

En 1982, la Organización Mundial de la Salud (OMS) aconsejó unas pautas de "quimioterapia para las campañas de lucha contra la lepra". Estas recomendaciones se hicieron después de demostrarse el éxito relativo de la monoterapia prolongada con dapsona y en un ambiente de inquietud por la posible resistencia a este medicamento. Otros aspectos que complicaron el problema fueron la escasez de recursos disponibles para curar la lepra en las mismas zonas donde esta enfermedad es más prevalente, así como la insatisfacción y el desánimo que sentían los pacientes y los gestores de las campañas cuando anteriormente se les había exigido un tratamiento que para muchos leprosos debía durar toda la vida. Por vez primera, la OMS trazó las líneas de un tratamiento de duración restringida para todas las formas de lepra, y dado el coste prohibitivo de la administración diaria de rifampicina en los países en vías de desarrollo, se aconsejó una dosis mensual de este fármaco dentro de una pauta terapéutica de varios medicamentos combinados.

En los años posteriores se han aplicado ampliamente estas recomendaciones de la OMS, al tiempo que se ha abreviado progresivamente la duración necesaria del tratamiento, ante todo el de la lepra lepromatosa. La OMS distingue con fines terapéuticos a los pacientes paucibacilares y multibacilares. Al principio, los pacientes sin AFB demostrables en la dermis se asignaron al grupo paucibacilar, y los que tenían AFB se consideraron multibacilares. Hoy en día, ante la inseguridad de poder realizar todos los frotis cutáneos sobre el terreno, los pacientes se clasifican como multibacilares si tienen seis o más lesiones cutáneas, y como paucibacilares, si tienen menos de cinco lesiones cutáneas. La OMS aconseja que los adultos paucibacilares se traten con 100 mg diarios de dapsona y con 600 mg de rifampicina mensuales (bajo supervisión) durante seis meses (cuadro 151-2). En individuos con la lepra oligobacilar y lesión única, otra opción que recomienda la OMS consiste en administrar una sola dosis de rifampicina (600 mg), ofloxacina (400 mg) y minociclina (100 mg). Los adultos multibacilares deben tratarse con 100 mg de dapsona más 50 mg de clofazimina diarios (sin supervisión), y con 600 mg de rifampicina más 300 mg de clofazimina mensuales (con supervisión). Al principio, la OMS recomendaba que los pacientes lepromatosos se trataran durante dos años o hasta que los frotis fueran negativos (por lo general unos cinco años); pero después, y dado el curso favorable de la campaña, la duración del tratamiento se redujo a un año, cambio que sin embargo, sigue siendo motivo de polémica dada la ausencia de ensayos clínicos.

Cuadro 151-2. Pautas antimicrobianas recomendadas para el tratamiento de la lepra de los adultos

Forma de lepra	Pauta más intensiva	Pauta aconsejada por la OMS (1982)
Tuberculoide (paucibacilar)	Dapsona (100 mg/día) durante cinco años	Dapsona (100 mg/día, sin supervisión) *más* rifampicina (600 mg/mes, con supervisión), durante seis meses
Lepromatosa (multibacilar)	Rifampicina (600 mg/día) durante tres años *más* dapsona (100 mg/ día) por tiempo indefinido	Dapsona (100 mg/día) *más* clofazimina (50 mg/día), sin supervisión; *y* rifampicina (600 mg) *más* clofazimina (300 mg) mensuales (con supervisión) durante uno a dos años

Nota: Véanse en el texto los comentarios y la comparación entre las recomendaciones de la OMS y la pauta más intensiva, así como un régimen alternativo de la OMS para lepra paucibacilar con una sola lesión.

Algunos factores han llevado a varias autoridades a cuestionar las recomendaciones de la OMS y a inclinarse por una estrategia más intensiva. Entre esos factores destacan (en el caso de enfermos "multibacilares") un alto índice de recidivas en tres sitios (que alcanzan 20 a 40% en un sitio, una cifra directamente relacionada con la cantidad inicial de bacterias) y, en el caso de sujetos con la forma oligobacilar, actividad lesional demostrable durante años en la mitad completa de los enfermos, una vez terminado el tratamiento. La estrategia más intensiva (cuadro 151-2) señala que debe tratarse la lepra tuberculoide con dapsona (100 mg/día) durante cinco años, y la lepromatosa, con rifampicina (600 mg/día) durante tres años y con dapsona (100 mg/ día) durante toda la vida.

Cuando el tratamiento antimicrobiano resulta eficaz, no vuelve a aparecer ninguna lesión cutánea nueva y desaparecen los signos y los síntomas de la neuropatía periférica. Los nódulos y las placas de la lepra lepromatosa se aplanan visiblemente en uno o dos meses y desaparecen en uno o unos pocos años, mientras que las lesiones cutáneas tuberculoides pueden desaparecer, mejorar, o persistir sin apenas cambios. La neuropatía periférica de la lepra puede mejorar algo en los primeros meses del tratamiento, pero pocas veces lo hace de forma relevante.

Tratamiento de las reacciones

Tipo 1

Las reacciones de tipo 1 de la lepra se tratan mejor con glucocorticoides como prednisona, en dosis iniciales de 40 a 60 mg/día. Al ceder la inflamación es posible disminuir poco a poco la dosis de dicho fármaco, pero la corticoterapia debe continuarse durante un mínimo de tres meses, porque de otra manera surgen recidivas. Ante los muchos efectos tóxicos de la corticoterapia duradera, las indicaciones para emprenderla se limitan estrictamente a las lesiones cuya inflamación intensa conlleva el peligro de úlceras; lesiones en sitios estéticamente importantes, como la cara, y casos en que existe neuritis. Es necesario tolerar las reacciones leves o moderadas de la lepra que no satisfacen tales criterios, y no emprender la glucocorticoterapia. La talidomida es ineficaz contra las reacciones de tipo 1; la clofazimina (200 a 300 mg/día) genera beneficios cuestionables pero, como sea, no tiene la misma eficacia que los glucocorticoides.

Tipo 2

El tratamiento de ENL debe individualizarse. Si el trastorno es leve (sin fiebre ni ataque de otros órganos, y en que ocasionalmente surgen brotes de sólo unas cuantas pápulas en la piel), puede tratarse con antipiréticos únicamente. Sin embargo, en caso de que surjan muchas lesiones de la piel, fiebre, malestar general y ataque de otros tejidos, suelen ser eficaces los ciclos breves (una a dos semanas) a base de glucocorticoides (al principio 40 a 60 mg/día). Con tratamiento o sin él las pápulas inflamadas individuales persisten por más de una semana. Los buenos resultados del tratamiento se definen por la interrupción en la formación y evolución de las lesiones de la piel y la desaparición de otros signos y síntomas de índole general. Si a pesar de dos ciclos de corticoterapia el ENL da indicios de reaparecer y persistir, habrá que emprender el uso de talidomida (100 a 300 mg por la noche) en una dosis que dependerá de la intensidad inicial de la reacción. Incluso una sola dosis de talidomida administrada al principio del embarazo puede ocasionar graves defectos congénitos, incluida la focomelia, razón por la cual el empleo de dicho fármaco en Estados Unidos para tratar a mujeres fecundas está estrictamente regulado y obliga a contar con un consentimiento informado, pruebas previas para detectar embarazo y el mantenimiento de medidas estrictas de control natal. No se conocen en detalle los mecanismos del impresionante efecto que ejerce la talidomida contra ENL, pero la eficacia de este medicamento quizá pueda atribuirse a que disminuye los niveles de TNF y la síntesis de IgM y retarda la migración de polimorfonucleares. Una vez controlada la reacción, dosis menores de talidomida (50 a 200 mg por la noche) son eficaces para evitar recidivas de ENL. La clofazimina en dosis altas (300 mg por la noche) ha tenido alguna eficacia contra ENL, pero su empleo permite sólo una disminución pequeña en la dosis de glucocorticoides necesaria para controlar el eritema nudoso causado por la lepra.

Fenómeno de lucio

Los glucocorticoides y la talidomida no son eficaces contra dicho síndrome. Conviene el cuidado óptimo de las heridas y el tratamiento contra la bacteriemia. Las úlceras tienden a volverse crónicas y cicatrizan con enorme lentitud. En casos graves ha sido útil la exanguinotransfusión.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Profilaxis y lucha contra la lepra

Se ha comprobado que la vacunación al nacer con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) confiere una protección variable frente a la lepra que oscila entre un 80% de eficacia y una ineficacia total. Si se añaden *M. leprae* muertos por el calor a la BCG no aumenta la eficacia de esta vacuna. Como las micobacterias completas contienen gran cantidad de lípidos y carbohidratos que, según se ha comprobado *in vitro*, deprimen la función inmunitaria de los linfocitos y los macrófagos, es posible que las proteínas de *M. leprae* sean mejores que las vacunas. Los datos que se han obtenido en un modelo de ratones apoyan esta posibilidad.

La quimioprofilaxis con dapsona puede disminuir el número de casos de lepra tuberculoide, pero no de lepra lepromatosa, por lo cual tampoco se recomienda su uso ni siquiera para los contagios domésticos. Como el contagio de la lepra parece que exige un contacto doméstico íntimo y prolongado, no es necesario que los pacientes con lepra sean hospitalizados.

En 1992, la Organización Mundial de la Salud, con base en sus propias recomendaciones terapéuticas, emprendió una campaña decisiva para eliminar la lepra como problema de salud pública para el año 2000, y como objetivo, se planteó la existencia de menos de un caso por 10 000 personas. Esa campaña movilizó e impulsó a organizaciones no gubernamentales y servicios sanitarios nacionales, para combatir la lepra con múltiples fármacos y desechar registros obsoletos; en este sentido se obtuvieron resultados extraordinarios, ya que más de seis millones de pacientes completaron el tratamiento. Sin embargo, no se alcanzó el objetivo de eliminar del todo la enfermedad. De hecho, el éxito de la campaña de la OMS en cuanto a disminuir el número de casos en el mundo se ha atribuido en gran medida a la redefinición de lo que constituye un caso de lepra. En épocas pasadas el cálculo se basaba en la prevalencia de la enfermedad, mientras que ahora el recuento de casos se circunscribe a los pacientes que no han sido tratados con fármacos múltiples. En cada uno de los 23 países con el mayor número de casos de lepra, la incidencia anual de la enfermedad estable en realidad va en aumento. Además, una vez terminado el tratamiento, cuando se considera que el paciente ya no representa un "caso", 50% de ellos siguen teniendo actividad de la enfermedad durante años; las tasas de recidiva (por lo menos en lo que toca a pacientes multibacilares) son inaceptablemente altas; siguen surgiendo en forma irrestricta discapacidades y deformidades y subsiste el estigma social que impone la enfermedad.

En gran parte del siglo XX, algunas organizaciones no gubernamentales, en particular misioneros

cristianos, proporcionaron infraestructura médica para atender y tratar a los leprosos (lo que suscitó la envidia de otras organizaciones en países en desarrollo con diferentes prioridades clínicas). Al percibir el público que era factible la erradicación casi total de la lepra, los recursos para la atención de estos enfermos se recanalizaron bastante rápidamente, de modo que la responsabilidad de la atención se delegó a servicios de salud nacionales inexistentes o sobrecargados, y a profesionales asistenciales sin los medios ni las capacidades necesarias para diagnosticar y clasificar la enfermedad y emprender medidas especializadas (en particular en casos de neuritis reactiva). Es por esas razones que no se han cumplido los prerrequisitos para lograr resultados positivos, situación que quizá persistirá por largo tiempo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Baohong JI: Does there exist a subgroup of MB patients at greater risk of relapse after MDT? Lepr Rev 72:3, 2001 [PMID: 11355516]

Cole ST et al: Massive gene decay in the leprosy bacillus. Nature 409:1007, 2001 [PMID: 11234002]

Gelber RH et al: Vaccination of mice with a soluble protein fraction of *Mycobacterium leprae* provides consistent and long-term protection against *M. leprae* infection. Infect Immun 60:1840, 1992 [PMID: 1563772]

Gelber RH: Chemotherapy of lepromatous leprosy: Recent developments and prospects for the future. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 13:942, 1994 [PMID: 7698121]

Jamet P et al: Marchoux Chemotherapy Study Group. Relapse after long-term follow up of multibacillary patients treated by WHO multidrug regimen. Int J Lepr 63:195, 1995 [PMID: 7602214]

Lockwood D: Leprosy elimination—a virtual phenomenon or a reality? BMJ 324:1516, 2002 [PMID: 12077045]

Modlin RL, Rea TH: Immunology of leprosy granulomas. Springer Semin Immunopathol 10:359, 1998

Ridley DS: Histological classification and the immunological spectrum of leprosy. Bull World Health Organ 51:451, 1974 [PMID: 4549496]

Shepard CC: The experimental disease that follows injection of human leprosy bacilli into foot pads of mice. J Exp Med 112:445, 1960

WHO Expert Committee on Leprosy: Seventh Report. WHO Tech Rep Ser No. 874. Geneva, World Health Organization, 1998

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedades por micobacterias no tuberculosas: introducción

El término *micobacterias no tuberculosas* (NTM) designa a especies de micobacterias diferentes de los integrantes del complejo de *Mycobacterium tuberculosis* y de *M. leprae*. Las NTM están distribuidas ampliamente en el entorno y se transmiten de manera característica desde orígenes ambientales, lo que ha llevado a llamarlas *micobacterias ambientales o del entorno*. Para el ser humano, casi todas las especies son menos virulentas que *M. tuberculosis*. Por tanto, las infecciones sintomáticas suelen depender de defectos locales o generalizados en las defensas del hospedador. La identificación de una especie de NTM en una muestra clínica puede representar infección verdadera, colonización o contaminación de origen ambiental, lo que ha subrayado la necesidad de aplicar criterios estrictos para evaluar la significación clínica de un cultivo positivo. El dato de que existen más de 90 especies de NTM se ha vinculado a una variedad muy amplia de infecciones, pero muchas de ellas son causadas por un número relativamente pequeño de especies que originan perfiles característicos de la enfermedad (cuadro 152-1).

Cuadro 152-1. Especies principales de NTM y formas características de la enfermedad

			Características de la enfermedad[a]			
Especies	**Proliferación en medios sólidos**	**Reservorio en el ambiente**	**Cutánea**	**Pulmonar**	**Diseminada**	**Otra**
M. avium	Lenta	Sistemas de agua caliente, agua natural y tierra	—	++	+++	Linfadenitis
M. intracellulare	Lenta	Sistemas de agua caliente, agua natural y tierra	—	+++	+	Linfadenitis
M. kansasii	Lenta	Agua potable y natural	—	+++	++	—

M. abscessus, M. chelonae, M. fortuitum	Rápida	Agua potable y natural, tierra	++	+	—	Propagación esporotricoide
M. marinum	Lenta	Tanques piscícolas, agua de mar	++	—	—	Propagación esporotricoide
M. ulcerans	Lenta	Agua natural	++	—	—	"Úlcera de buruli", osteomielitis

[a] Los síntomas denotan la prevalencia relativa de la especie indicada entre las infecciones por NTM, y el perfil de enfermedad: +++, muy común; ++, común; +, notificada pero poco común; —, rara o no notificada.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aspectos microbiológicos

Al igual que ocurre con *M. tuberculosis*, las NTM resisten la decoloración después de tinción, razón por lo cual se las conoce como *bacilos acidorresistentes* (AFB). Tradicionalmente se ha clasificado a las NTM con base en el tiempo necesario para que las muestras clínicas desarrollen proliferación visible en un medio sólido. Las especies de proliferación rápida, como *M. abscessus, M. fortuitum* y *M. chelonae*, se identifican en un plazo de siete días. Todas ellas proliferan en los medios microbiológicos comunes, así que es posible que se informe su presencia aun cuando el clínico no haya solicitado en forma explícita cultivos en busca de micobacterias. En cambio, las especies de proliferación lenta necesitan dos a tres semanas para proliferar en medios sólidos y también requieren medios especiales para micobacterias, como los de Lowenstein-Jensen o Middlebrook. Por tanto, es común que las especies de NTM de proliferación lenta no se identifiquen si el clínico no solicita específicamente los cultivos específicos. Entre las especies representativas están *M. avium, M. kansasii, M. ulcerans* y *M. marinum*. En la actualidad en muchos laboratorios se utilizan sistemas automatizados de cultivo en caldo, que a veces permiten aislar las NTM de proliferación lenta en un plazo de 10 a 14 días, de manera que cada vez se emplea menos la diferenciación por especie basada en la rapidez de proliferación.

La otra clasificación, basada en la pigmentación de la colonia (clasificación de Runyon), ha sido sustituida por el uso de sondas de DNA para identificar especies comunes, como *M. avium, M. intracellulare, M. gordonae* (rara vez patógena) y *M. kansasii*. En ocasiones se identifican con rapidez especies menos comunes a partir de la composición de ácidos grasos o las secuencias de DNA. La tipificación de subespecies moleculares ("huellas digitales") basada en el análisis de polimorfismos entre grandes fragmentos restrictivos puede usarse para saber si hay similitud genotípica (y por ello epidemiológica) de dos o más microorganismos aislados. La técnica en cuestión ha sido útil para identificar los brotes de origen común en infecciones o contaminación.

Los antibioticogramas, que son pruebas de la sensibilidad a antibióticos, deben obtenerse en el caso de las especies de NTM de proliferación rápida. Sin embargo, los estudios de sensibilidad en especies de proliferación lenta tienen escasa utilidad: no hay estandarización satisfactoria de los métodos utilizados y tampoco hay certeza de la trascendencia de los resultados, porque los enfermos suelen recibir regímenes de fármacos múltiples. En algunas situaciones es útil valorar la sensibilidad de *M. avium* o *M. kansasii* frente a fármacos específicos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Distribución

Las NTM poseen una pared de triple capa, hidrófoba y cérea, que las hace extraordinariamente resistentes a factores físicos y agentes químicos (incluidos desinfectantes como el cloro en las concentraciones usuales en el agua potable). Los microorganismos en cuestión aprovechan innumerables fuentes de carbono y nitrógeno y sobreviven en entornos escasos en nutrientes. Por todo ello, tienen distribución extensa en el agua, en las biocapas de la tierra y en múltiples especies animales. Las temperaturas óptimas para la proliferación varían y pueden influir en su distribución. Por ejemplo, suele aislarse a *M. avium* y *M. intracellulare* en abastos de agua potable caliente, en tanto que *M. marinum* se identifica en el agua más fría de los tanques piscícolas. Casi todas las especies de NTM son aerobios obligados y proliferan mejor en pH ácido. Muestras de tierra y agua natural obtenidas de casi todas las regiones del planeta contienen innumerables especies de NTM, que son frecuentes tanto en regiones septentrionales (p. ej., en Finlandia) como en zonas más templadas (p. ej., sur de Estados Unidos).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aspectos epidemiológicos

Las infecciones asintomáticas por NTM son comunes en la especie humana y quizá provinieron con mayor frecuencia de contactos en la niñez, con tierra, agua y posiblemente animales. Estudios con cutirreacciones derivadas de NTM indican que 30 a 40% de los adultos en las zonas septentrional y meridional de Estados Unidos han tenido alguna infección no identificada o asintomática por NTM, con gran frecuencia por miembros del complejo de *M. avium* (MAC). Las infecciones latentes no constituyen una característica reconocida de las NTM, lo que ha llevado a pensar que casi todas las infecciones sintomáticas son producto de exposición reciente. Las técnicas moleculares han identificado agrupamientos de infecciones y seudoinfecciones originadas en el consumo de agua potable y también en procedimientos clínicos, como la endoscopia e intervenciones operatorias. Se supone que la exposición a factores ambientales es la causa de casi todas las infecciones sintomáticas, aunque esta hipótesis ha resultado difícil de corroborar por métodos moleculares, tal vez porque son muy diversas las exposiciones posibles (algunas esporádicas) y porque una especie determinada de NTM puede estar presente sólo en forma transitoria o en pequeño número en cualquier origen particular.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patogenia

Las NTM pueden transmitirse por exposición de la piel, vías respiratorias o gastrointestinales o, en raras ocasiones, por vía parenteral. Las micobacterias son ingeridas por macrófagos del hospedador y sobreviven dentro de ellos hasta reproducirse y originar la infección sintomática. Las manifestaciones patológicas en hospedadores inmunocompetentes derivan de las respuestas inmunitarias de tipo celular y de la formación de granulomas. Para la destrucción intracelular de las micobacterias y el destierro definitivo de la infección se necesita la participación de mecanismos inmunitarios de mediación celular que incluyen la proliferación de linfocitos T CD4+ y la elaboración de interferón gamma (IFN-ɣ) e interleucina 12. Las deficiencias en la función de dichos linfocitos causadas por infección por VIH y las deficiencias hereditarias en la producción o la reacción al IFN-ɣ, son características de la infección por NTM diseminada (cap. 173).

No existen pruebas convincentes de que las NTM establezcan una infección latente que más adelante mostrará reactivación clínica (perfil característico de *M. tuberculosis*). La infección asintomática por NTM en un hospedador sano puede inducir una reacción inmunitaria beneficiosa; las personas con reactividad a los antígenos de NTM en las cutirreacciones (como sería *M. intracellulare*) están menos propensas a presentar tuberculosis más adelante. En forma similar, la vacunación con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) de *M. bovis* protege a los niños de la adenitis cervical por micobacterias no tuberculosas (NTM).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndromes clínicos

Enfermedad cutánea

Las NTM originan muy diversos síndromes de dermatosis cuando, a partir de un foco ambiental, se inoculan en forma directa en una zona de piel abierta o enferma o en una incisión quirúrgica. Las especies que más constantemente muestran esta característica son *M. abscessus, M. fortuitum, M. chelonae, M. marinum* y *M. ulcerans*. La afección de la piel puede asumir la forma de nódulos o úlceras, a veces con manchas azul-rojizas y en forma típica con secreción mínima. Las lesiones pueden ser únicas o la infección propagarse en sentido proximal y llegar a los linfáticos, lo que origina nódulos adicionales (propagación esporotricoide). En hospedadores inmunodeficientes, las lesiones diseminadas pueden ser efecto de propagación bacteriémica. La sospecha clínica de infección por NTM se basa en su carácter crónico, la falta de detección de proliferación bacteriana en los cultivos ordinarios y la falta de respuesta del trastorno a los antibacterianos comunes. La biopsia suele indicar la formación de granulomas y las tinciones acidorresistentes pueden dar resultado positivo.

Enfermedad pulmonar

Las especies de NTM originan infección pulmonar progresiva y crónica tanto en hospedadores normales como en los que tienen una neumopatía subyacente o primaria. El cuadro clínico puede semejarse al de la tuberculosis pulmonar de evolución lenta, que suele ser la entidad inicial en sujetos cuyos frotis demuestran bacilos acidorresistentes (AFB-positivos). Entre las personas nacidas en Estados Unidos es más probable que la neumopatía por microorganismos acidorresistentes sea causada por NTM que por *M. tuberculosis*.

El diagnóstico de infección pulmonar por NTM se complica por la variabilidad de las manifestaciones clínicas y radiológicas, la presencia frecuente de neumopatía previa e importante y la posibilidad de que el aislamiento de NTM en el esputo represente una colonización innocua de la porción inferior de las vías respiratorias. El diagnóstico debe basarse en criterios específicos y validados que destaquen algún síndrome clínico compatible, datos característicos en la tomografía computadorizada (CT) y el aislamiento repetido de NTM en el esputo o la proliferación de estas micobacterias en un fragmento de pulmón estudiado por biopsia (cuadro 152-2).

Cuadro 152-2. Criterios para el diagnóstico de afección pulmonar por NTM[a]

Categoría	Condición necesaria
Clínica	Síntomas compatibles (como fiebre y tos) *y* deterioro del estado clínico (en caso de haber alguna neumopatía primaria) *y* exclusión razonable de otras enfermedades
Radiológica	Radiografía de tórax: Infiltrados con nódulos o sin ellos, persistentes (dos meses o más); *o* progresivos; *o* cavidades; *o* múltiples nódulos solos
	CT de alta resolución: múltiples nódulos pequeños *o* bronquiectasia multifocal con nódulos pequeños o sin ellos
Bacteriológica	Esputo o material de lavado bronquial: por lo menos tres cultivos positivos en 12 meses
	Sólo material de lavado bronquial: Por lo menos un cultivo positivo con proliferación moderada o positividad de AFB en el frotis
	Biopsia de pulmón: Cultivo positivo

[a] Para el diagnóstico se necesitan los criterios clínicos, además de un criterio radiológico y otro bacteriológico.

AFB, bacilos acidorresistentes; CT, tomografía computadorizada; NTM, micobacterias no tuberculosas.

Con autorización de RJ Wallace et al: Am Rev Respir Crit Care Med 156:51, 1997.

En hospedadores normales, la infección puede originar como manifestaciones iniciales, tos crónica, disnea y fatiga; pocas veces hay fiebre. Entre las manifestaciones anatomopatológicas y radiológicas de la infección pulmonar por NTM están la formación de nódulos solitarios o múltiples, neumonitis crónica, bronquiectasia, formación de cavidades o una combinación de estos signos. En algunas personas con neumopatía por NTM, la tomografía computadorizada revela la formación característica de bronquiectasias cilíndricas pequeñas y múltiples nódulos pequeños (menores de 5 mm), además de fibrosis. En las personas con esos datos y con resultados negativos en el cultivo ordinario de esputo en busca de micobacterias se efectuarán broncoscopia y extracción de material transbronquial para biopsia con el fin de identificar granulomas y microorganismos acidorresistentes. En sujetos con neumopatía crónica, la adición de una infección por NTM puede no generar cambios fácilmente reconocibles en los síntomas ni en las manifestaciones radiológicas.

En los países desarrollados la causa más común de neumopatía por NTM son los microorganismos del complejo MAC (en particular *M. intracellulare*), seguidos en frecuencia por *M. kansasii* (Estados Unidos, Europa, África del sur), *M. abscessus* (Estados Unidos), *M. xenopi* (Europa, Canadá) y *M. malmoense* (Gran Bretaña y norte de Europa). Sin embargo, es importante interpretar la identificación de NTM en el esputo dentro del contexto general de las manifestaciones clínicas. Por ejemplo, es posible obtener por cultivo NTM (predominantemente del complejo MAC y con menor frecuencia *M. abscessus*) en 13% de individuos con fibrosis quística, en Estados Unidos (cap. 241). No obstante, no todos los pacientes con ese tipo de fibrosis muestran enfermedad invasora por dichas micobacterias. Debe tenerse muy presente la posibilidad de enfermedad invasora cuando se aísla la misma especie de NTM en múltiples ocasiones de un sujeto con neumopatía, pero incluso la persistencia de microorganismos puede representar colonización o una enfermedad de evolución

lenta que se advierte sólo en la vigilancia a largo plazo. En el diagnóstico en estos casos carece de utilidad la práctica de más estudios de laboratorio (como serían evaluaciones inmunológicas).

El médico debe considerar la necesidad de tratamiento en individuos que cumplen con los criterios clínicos, radiológicos y microbiológicos de la enfermedad (cuadro 152-2), pero debe considerar también otros factores. Por ejemplo, especies como *M. kansasii* por lo regular son patógenas y la identificación de una sola cepa pudiera ser importante, en tanto que especies como *M. gordonae* rara vez son patógenas, aun cuando se les aísle repetidas veces. Además, en algunos casos de enfermedad invasora real, la infección puede mostrar una evolución tan lenta que es poco posible que influya en la longevidad, valorada según factores como edad o enfermedades coexistentes. El tratamiento contra NTM obliga a la administración prolongada de múltiples fármacos que conllevan notables reacciones adversas, de manera que la decisión de emprender el tratamiento en sujetos con enfermedad no cavitaria que no muestren ataque pulmonar claramente progresivo, no deberá tomarse sin basarse en una deliberación cuidadosa y tras un período de vigilancia clínica y radiológica.

Enfermedad diseminada

Los sujetos con deficiencia en la inmunidad de tipo celular (en particular aquéllos en fase avanzada de enfermedad por VIH) (cap. 173) están propensos a sufrir la forma diseminada de la enfermedad por NTM. Otros trastornos que predisponen a este síndrome son la corticoterapia o el uso de otros agentes inmunosupresores (como en el trasplante de órganos), linfoma y leucemia (en particular tricoleucemia) y trastornos hereditarios en la producción y la función del IFN-γ. *Mycobacterium avium* y *M. kansasii* son las especies aisladas con mayor frecuencia en la enfermedad diseminada, pero también se han identificado otros muchos microorganismos (como *M. genavense* y *M. haemophilum*).

El cuadro inicial en casos de infección diseminada consiste en fiebre, reducción de peso y fatiga, y a veces hepatosplenomegalia o linfadenopatía. En forma típica las radiografías de tórax son normales en las infecciones por *M. avium* (aunque pueden mostrar una distribución miliar), pero por lo regular son anormales en la afección por *M. kansasii*. Los análisis de laboratorio pueden demostrar anemia y un alto nivel de fosfatasa alcalina en suero. La enfermedad diseminada se caracteriza por la presencia difundida de macrófagos "espumosos" con bacterias acidorresistentes, que pueden demostrarse en muestras de médula ósea, de intestino o hígado, estudiadas por biopsia. En individuos con deficiencias en la inmunidad de tipo celular, de manera típica no se identifican granulomas. En la mayor parte de los casos el diagnóstico se confirma con uno o dos "grupos" de cultivos de sangre en busca de micobacterias, que revelarán su presencia tras dos o tres semanas en el caso de las micobacterias causales. El tratamiento obliga a administrar por largo tiempo un régimen con múltiples antimicobacterianos, y esfuerzos por reducir el defecto en la inmunidad de tipo celular (como sería con la administración de antirretrovíricos y la interrupción de los glucocorticoides).

Otras enfermedades

Se ha señalado que algunas especies de NTM originan enfermedades en otros sitios anatómicos, entre ellas infecciones oculares, mastoiditis, sinusitis, mastitis, infecciones en la vía de entrada de catéteres, endocarditis, meningitis, peritonitis, apendicitis, pericarditis, pielonefritis, prostatitis, tenosinovitis, bursitis, artritis séptica, osteomielitis y linfadenitis (particularmente en niños). Los datos que se han acumulado refuerzan la posibilidad de un vínculo entre la infección por subespecies *paratuberculosis* de *M. avium* y la enfermedad de Crohn.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Complejo de *M. avium*

Enfermedad pulmonar

En los microorganismos que integran el complejo MAC (*M. avium, M. intracellulare* y especies sin nombre pero genéticamente emparentadas) son más comunes que *M. tuberculosis* como causa de ataque pulmonar por micobacterias en personas nacidas en Estados Unidos. Los datos epidemiológicos indican un incremento notable en la incidencia de infección por MAC en los últimos 20 a 30 años. Se han identificado dos perfiles de la enfermedad mencionada: una forma primaria en personas no fumadoras al parecer sanas y otra forma secundaria en sujetos con neumopatía pre-existente (cuadro 152-3). La descripción de efectos sutiles en las respuestas de inmunidad de tipo celular y el morfotipo corporal en sujetos con enfermedad primaria plantea la posibilidad de algún defecto inmunitario no definido que predispone a la infección por MAC. Entre las personas con enfermedad secundaria están las que tienen alguna neumopatía obstructiva crónica y las que han tenido tuberculosis, fibrosis quística o proteinosis alveolar pulmonar. No se han identificado los puntos de origen de la infección

Cuadro 152-3. Signos típicos de neumopatía primaria y secundaria por el complejo de M. avium

Característica	Forma primaria	Forma secundaria
Edad	Más de 50 años	30 a 70 años (media, 60 años)
Sexo	Predominio en el sexo femenino	Predominio en varones
Enfermedad primaria	No se ha identificado una en definitiva; se ha planteado un defecto sutil en la inmunidad de tipo celular	Neumopatía obstructiva crónica, fibrosis quística, tuberculosis previa, proteinosis alveolar
Cuadro clínico	La enfermedad incipiente puede limitarse a la presencia de bronquiectasia, con cilindros, nódulos de menos de 5 mm y ataque de la zona media en la radiografía de tórax	Infiltrados, nódulos de menos de 5 mm, cavidades

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Los síntomas y los estudios de diagnóstico se describieron en párrafos anteriores ("Síndromes clínicos"). La tomografía computadorizada permite identificar la bronquiectasia "cilíndrica"

característica, con formación de nódulos, y corroborar la extensión de la enfermedad, además de definir un "nivel basal" para el posible tratamiento. Es necesario aplicar criterios diagnósticos ordinarios (cuadro 152-2) y se reservará la obtención de antibioticogramas (pruebas de sensibilidad a antibióticos) para individuos con exposición previa y duradera a macrólidos y para aquéllos a quienes el tratamiento ha sido ineficaz.

Tratamiento

Debe emprenderse tratamiento en la mayoría de los enfermos con ataque cavitario y los que tienen evolución corroborada de un trastorno pulmonar que cumple con los criterios para el diagnóstico de infección por NTM. Puede resultar útil un período de observación antes de evaluar la necesidad de tratamiento, si no hay pruebas de un trastorno pulmonar progresivo por lo demás explicable y si la edad del enfermo o un cuadro primario oculto pudiera ser el factor determinante de supervivencia en los años venideros.

El tratamiento recomendado de la enfermedad pulmonar consiste en la administración diaria de etambutol y rifabutina, además de un macrólido (que puede ser claritromicina diariamente o azitromicina tres veces por semana; cuadro 152-4). En individuos con enfermedad extensa o cavitaria hay que ponderar la necesidad de añadir estreptomicina como fármaco concomitante en los primeros dos meses. Incluso 30% de individuos tratados con los fármacos y dosis ordinarios no toleran el tratamiento, por lo común por efectos adversos en vías gastrointestinales. Al parecer la rifabutina es la causante de la mayor proporción de tales reacciones. Por esa razón, a veces se necesita disminuir las dosis, eliminar fármacos o sustituirlos por otros. Cabe pensar en una fluoroquinolona como fármaco sustitutivo, aunque son escasos los datos clínicos respecto a dicha opción.

Cuadro 152-4. Regímenes para la prevención y tratamiento de enfermedades por el complejo de *M. avium*

Categoría	Régimen	Indicación y duración
Tratamiento de enfermedad pulmonar	Claritromicina, 500 mg bid (o azitromicina, 600 mg 3 veces por semana); etambutol, 15 mg/kg/día y rifabutina, 150-300 mg/día; pensar en la adición de estreptomicina, 500-1 000 mg dos a tres veces por semana en los primeros dos meses	Tratar durante 18 meses o incluso 12 meses después de la conversión del cultivo de esputo
Enfermedad diseminada	Tratamiento	Tratar cuando sea positivo el cultivo de MAC en sangre o se aísle algún MAC de un sitio comúnmente estéril. Continuar con la prevención secundaria
	Claritromicina, 500 mg PO bid (o azitromicina, 500 mg/día[a]) y, además, etambutol, 15 mg/kg al día[b]	

Prevención primaria	Azitromicina, 1 200 mg PO semanalmente[a] o claritromicina, 500 mg PO bid	Tratar cuando la cuenta de linfocitos T CD4+ sea menor de 50 células/μl. Interrumpir el tratamiento si el número de dichos leucocitos excede de 100 células/μl por más de tres meses durante el uso de HAART
Prevención secundaria	Claritromicina, 500 mg PO bid (o azitromicina, 500 mg/día[a]) y, además, etambutol, 15 mg/kg al día[b]	Interrumpir el tratamiento si la enfermedad muestra resolución después de más de 12 meses de administrar MAC y si el número de linfocitos T CD4+ excede de 100 células/μl por más de seis meses durante la administración de HAART

[a] En embarazadas se prefiere la azitromicina en vez de la claritromicina.

[b] La administración concomitante de rifabutina (150-300 mg/día) puede proteger contra la aparición de resistencia a la claritromicina y mejorar la supervivencia, pero a veces interactúa con los antirretrovíricos.

Abreviaturas: HAART, antirretrovíricos altamente activos. PO, por vía oral; bid, dos veces al día.

Si los cultivos de esputo son positivos en pacientes que reciben un régimen a base de macrólidos, habrá que continuar el tratamiento durante un mínimo de 12 meses, después de que los cultivos se negativen; es decir, típicamente durante 18 meses o más. Habrá que ampliar a 24 meses el tratamiento con otros regímenes. En ciertos casos la tos y los signos radiográficos mejoran después de unos meses; en otros, el tratamiento quizá sirva sólo para evitar que la enfermedad avance. Cerca de 20% de los pacientes muestran ineficacia terapéutica o recidivas; algunos fracasos terapéuticos en realidad representan reinfección. La extirpación quirúrgica es una opción en sujetos con enfermedad delimitada que no toleran ni mejoran con múltiples fármacos; sin embargo, esta estrategia conlleva complicaciones posoperatorias hasta en 20% de los enfermos y la aplican sólo cirujanos con experiencia extraordinaria en tales técnicas.

Enfermedad diseminada

La enfermedad diseminada causada por MAC se produce más bien en individuos con enfermedad avanzada por VIH que viven en países desarrollados pero que no reciben antirretrovíricos. La mayor parte de los casos surge cuando el número de linfocitos T CD4+ es menor de 100 células/μl y el riesgo se acerca a 20% por año en individuos no tratados en quienes los recuentos de dichos linfocitos son menores de 50 células/μl. El peligro de enfermedad se ha eliminado esencialmente en pacientes que reciben antirretrovirus fuertemente activos (HAART) y que muestran un mayor número de linfocitos T CD4+ hasta más de 100 células/μl durante tres meses. La mayor parte de los casos son causados por *M. avium* y los estudios moleculares indican que hasta 25% de las infecciones diseminadas comprenden varias cepas. Las cepas que causan bacteriemia difieren genéticamente de las aisladas en forma típica de las vías respiratorias o del entorno. Por técnicas

moleculares se ha corroborado el contagio nosocomial por ingestión de agua caliente y se han demostrado genotipos comunes entre microorganismos aislados en seres humanos y los presentes en turbas utilizadas en la preparación de tierras. Estudios epidemiológicos han demostrado un mayor riesgo en el consumo de agua no tratada de manantiales o de pescados o mariscos crudos o mal cocidos y un menor riesgo en relación con el baño con ducha. En general, el origen de la transmisión parece ser múltiple y quizá sea inevitable la exposición; hoy por hoy no se ha recomendado cambio alguno en el comportamiento en los enfermos de alto riesgo.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

La infección por *M. avium* de tipo diseminado en el SIDA se acompaña de fiebre, debilidad y reducción de peso y el cuadro inicial puede ser un síndrome de consunción en individuos que no reciben HAART ni quimioprofilaxis contra *M. avium* (cap. 173). Sin tratamiento, la enfermedad abrevia en cuatro a cinco meses el período de supervivencia en individuos con la forma avanzada del SIDA. Los resultados de estudios de laboratorio pueden incluir anemia, hipoalbuminemia y mayores niveles séricos de fosfatasa alcalina y de deshidrogenasa láctica. Los sujetos infectados por VIH que habían mostrado infección por MAC diseminada o el mismo cuadro no identificado o de tipo subclínico por micobacterias pueden presentar un síndrome de reconstitución inmunitaria cuando comienzan a recibir HAART (cap. 173). El síndrome surge entre una y 12 semanas después de emprender el uso de HAART y se manifiesta por linfadenitis circunscrita (o generalizada), con positividad en cultivos pero con negatividad respecto a *M. avium* en los cultivos de sangre.

Tratamiento

La forma diseminada de enfermedad por *M. avium* obliga a utilizar una combinación de claritromicina y etambutol, a veces con adición de rifabutina (cuadro 152-4), además de HAART contra VIH. El tratamiento contra las micobacterias debe continuar durante 12 meses por lo menos o hasta que el número de linfocitos T CD4+ exceda de 100 células/μl durante un mínimo de seis meses. El síndrome de reconstitución inmunitaria debe tratarse mediante el comienzo o la continuación del mismo régimen contra micobacterias.

Prevención

La quimioprofilaxis es altamente eficaz para evitar la infección por *M. avium* de tipo diseminado en casos de SIDA. Se emprenderá la administración semanal de azitromicina si el número de linfocitos T CD4+ es menor de 50 células/μl o si la persona con infección por VIH tiene una infección por oportunistas "definitoria de SIDA" (como sería la infección por *Pneumocystis*). Puede interrumpirse el uso de quimioprofilácticos si el número de linfocitos T CD4+ excede de 100 células/μl durante más de seis meses.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

M. kansasii

Enfermedad pulmonar

Se ha registrado afección pulmonar por *M. kansasii* en muchas regiones del mundo, incluidas América del Norte, Europa y África del sur. En Estados Unidos, *M. kansasii* ocupa el segundo lugar como causa de neumopatía producida por NTM y está distribuida en gran medida en estados del centro y meridionales del país, así como en California. El promedio de edad de comienzo es de 60 años y muchos enfermos muestran factores predisponentes como neumopatía obstructiva crónica, carcinoma de pulmón, silicosis o tuberculosis previa. Sin embargo, a veces se observa infección pulmonar en individuos sin trastornos predisponentes, y se ha vinculado con la pobreza. A veces la enfermedad aparece y desaparece en el curso de los años, un perfil que se supone representa infección crónica y no una reactivación del trastorno. En mineros sudafricanos con infección incipiente por VIH y conservación del número de linfocitos T CD4+ se ha señalado infección pulmonar circunscrita. No se ha identificado su punto de origen, aunque se ha aislado *M. kansasii* de fuentes de agua potable y natural.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

M. kansasii es la micobacteria no tuberculosa más patógena que afecta el pulmón, y los signos clínicos de su ataque se asemejan a los de la tuberculosis. La mayoría de los pacientes tienen tos y producen esputo; en 30% de los casos hay hemoptisis franca. Incluso 50% de los enfermos señalan signos y síntomas de tipo general, como fiebre, sudores nocturnos y reducción de peso. Sin embargo, en personas con algún cáncer oculto los síntomas pueden ser sutiles o no aparecer. Las radiografías de tórax señalan la presencia de cavitación en 50% de los enfermos; cicatrices en pleura en 40% e infiltrados en 30% de ellos; las anormalidades son más notables en el vértice de los pulmones. Los efectos clínicos y radiográficos evolucionan si no se somete a tratamiento al enfermo.

Es importante obtener muestras de esputo para la tinción en busca de microorganismos acidorresistentes y para cultivo en busca de micobacterias. El aislamiento de *M. kansasii* a veces traduce tan sólo colonización; los criterios diagnósticos resumidos en el cuadro 152-2 son útiles si se obtienen múltiples muestras de esputo. Sin embargo, es posible que la proliferación de *M. kansasii* incluso de un solo cultivo de esputo posea importancia clínica, en particular en personas VIH-positivas. Se recomienda valorar la sensibilidad a la rifampicina de las cepas aisladas de *M.*

kansasii.

Tratamiento

En el caso de cepas susceptibles de *M. kansasii*, la rifampicina es el fármaco esencial en el régimen polifarmacológico. El esquema recomendado consiste en la administración diaria de rifampicina (600 mg), isoniazida (300 mg) y etambutol (25 mg/kg en los primeros dos meses y 15 mg/kg en meses ulteriores) durante un mínimo de 18 meses. A los cuatro meses casi siempre se negativan los cultivos de esputo; los individuos con conversión tardía deben tratarse durante un mínimo de 12 meses después del último cultivo positivo. Puede surgir resistencia a la rifampicina, en cuyo caso se sustituye por claritromicina o azitromicina.

Enfermedad diseminada

La enfermedad diseminada causada por *M. kansasii* surge más bien en sujetos con la fase avanzada de SIDA o con recuentos de células T CD4+ menores de 100 células/μl. El cuadro ha sido señalado en personas con leucemia, linfoma o después de trasplante de órganos sólidos.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Los síntomas son semejantes a los señalados en caso de infección por MAC diseminada, aunque la tos es más frecuente en la infección por *M. kansasii* diseminada y con mayor frecuencia las radiografías de tórax señalan infiltrados alveolares o intersticiales o cavidades. Puede surgir el síndrome de reconstitución inmunitaria después de comenzar el uso de HAART en individuos infectados por VIH y manifestarse por linfadenitis cervical o mediastínica (cap. 173).

El diagnóstico se confirma al aislar *M. kansasii* de alguna zona del parénquima o de sangre, normalmente estériles. En una serie de casos se identificó en 33% de los pacientes infección diseminada coexistente con otra especie de NTM (con mayor frecuencia *M. avium*). La identificación de *M. kansasii* del esputo de un sujeto con enfermedad avanzada por VIH sugiere posible infección diseminada y constituye indicación para hacer un cultivo de sangre en busca de micobacterias.

Tratamiento

La posología de los antimicobacterianos en casos de enfermedad por *M. kansasii* de tipo diseminado es la misma que en la neumopatía causada por el mismo microorganismo. En los sujetos con SIDA que reciben HAART se administrarán rifabutina (150 mg/día) o claritromicina (500 mg dos veces al día) en sustitución de la rifampicina, si surgen interacciones medicamentosas. La falta de tratamiento se vincula a acortamiento de la supervivencia, mientras que la respuesta al tratamiento es satisfactoria en individuos que no muestran infección por VIH de evolución rápida. En los pacientes VIH-positivos en quienes desaparecen los síntomas sistémicos pero persisten los cultivos positivos y hay recuperación sostenida del número de linfocitos T CD4+, quizá deba interrumpirse el tratamiento (como se describió en el caso de la infección por *M. avium*), si bien no hay datos clínicos definitivos al respecto. Pueden ser eficaces también para evitar la forma diseminada de la infección por *M. kansasii*, y la azitromicina en calidad de profiláctico, en caso de infección

diseminada por *M. avium*.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

M. abscessus, M. chelonae y M. fortuitum

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16705584]

En los informes de infección y colonización en seres humanos se ha destacado la participación de tres especies de proliferación rápida: *M. abscessus, M. chelonae* y *M. fortuitum*. El contagio de estas micobacterias proviene del agua, la tierra o fuentes nosocomiales. La manifestación clínica más frecuente de la infección es el ataque cutáneo diseminado en personas con defectos en la inmunidad de tipo celular o que reciben glucocorticoides. Los hospedadores normales terminan por mostrar infección cutánea local en incisiones quirúrgicas o heridas traumáticas, en caso de inyecciones contaminadas o después de perforación de algunas zonas del cuerpo (p. ej., orejas). Las lesiones cutáneas son celulíticas o nodulares; en forma típica están eritematosas, induradas y duelen al tacto y quizá degeneren en úlceras, con expulsión de material purulento. Se ha señalado propagación esporotricoide proximal. Ocupan el siguiente lugar en frecuencia las infecciones pulmonares (por lo común por *M. abscessus*), que afectan principalmente a individuos con alguna neumopatía primaria, como la fibrosis quística.

En muestras clínicas enviadas a estudios microbiológicos ordinarios se aíslan a veces especies de NTM de proliferación rápida. Sin embargo, la evaluación fiable obliga a inocularlas en medios especiales para micobacterias y prolongar el período de incubación. Las especies de crecimiento rápido mencionadas también son contaminantes frecuentes en los laboratorios, razón por la cual se han señalado innumerables falsas alarmas en la forma de seudoepidemias.

Tratamiento

El tratamiento varía según el grupo de enfermos y la especie de NTM de proliferación rápida. Hay que efectuar pruebas de sensibilidad (antibioticograma) y utilizarlas en la selección de antibióticos. Las tres especies suelen ser sensibles a la acción de la claritromicina y la amikacina, y *M. abscessus* y *M. fortuitum* también a la cefoxitina. Otros agentes probablemente activos son imipenem, doxiciclina y fluoroquinolonas. La afección cutánea circunscrita puede ceder con un solo agente activo (como claritromicina, 500 mg dos veces al día por vía oral durante dos semanas o más). En el caso de ataque cutáneo bacteriémico o diseminado, el tratamiento óptimo consiste en un esquema con duración de seis meses y la adición de un segundo agente que se elige según los resultados de estudios de sensibilidad. El ataque pulmonar es especialmente difícil de tratar, porque se necesita terapéutica duradera y casi todos los agentes activos requieren administración

parenteral. Las recomendaciones actuales consisten en la administración intravenosa de amikacina (5 a 7.5 mg/kg cada 12 h) y cefoxitina (p. ej., 3 g cada 6 h), así como claritromicina oral (500 mg dos veces al día) y continuar el tratamiento durante seis a 12 meses. En casos de enfermedad circunscrita cabe pensar en una intervención quirúrgica.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

M. marinum

M. marinum está ampliamente distribuida en el agua y origina infección crónica de la piel cuando una lesión cutánea queda expuesta a agua colonizada. Muchas de las infecciones se deben a la exposición de manos o brazos al agua de tanques piscícolas, y otras al contacto con mariscos u otras formas de vida marina. Las piscinas ya no son fuente frecuente de infecciones, gracias a las normas actuales de cloración. *M. marinum* prolifera óptimamente a 30°C, que es una temperatura menor que la óptima para muchas micobacterias patógenas. Después de una mediana de incubación de 21 días (30 días o más en 35% de los casos) surge en el punto de entrada una lesión cutánea granulomatosa o ulcerada, con propagación esporotricoide ulterior en muchos casos. En algunos enfermos, en particular los que tienen algún problema primario grave y los que reciben inmunosupresores, la infección puede extenderse y abarcar estructuras más profundas y así originar tenosinovitis u osteomielitis. El diagnóstico se confirma por el cultivo de micobacterias en muestras de la lesión o la demostración de la presencia de granulomas o AFB en la biopsia de un individuo con el antecedente compatible de exposición.

Tratamiento

El tratamiento consiste en la combinación de claritromicina y etambutol y su administración continúa durante uno o dos meses después de que las lesiones mostraron resolución, es decir, tres o cuatro meses en total. A veces se necesita desbridamiento quirúrgico en la enfermedad extensa o profunda; sin embargo, a diferencia de las infecciones piógenas, no es útil la práctica sistemática de incisión o drenaje. Las personas con exposición ocupacional o de otro tipo a estanques piscícolas o al agua marina deben usar guantes impermeables para evitar la infección de lesiones cutáneas abiertas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

M. ulcerans

Este microorganismos es causa de infección cutánea ("úlcera de Buruli") en regiones endémicas de África del centro y occidente, América del Centro y del Sur, Malasia, Indonesia, Papúa-Nueva Guinea y Australia. El microorganismo guarda relación muy estrecha con *M. marinum*, posee una temperatura semejante para la proliferación óptima y se ha aislado de embalses naturales. La mayor parte de los casos de infección humana se observan en las superficies desnudas de brazos o piernas de niños o adultos jóvenes que viven cerca de ríos, lagos o pantanos. Según expertos, la transmisión es consecuencia de traumatismos pequeños o la picadura de un insecto acuático. La lesión inicial es un pequeño nódulo indoloro que avanza hasta formar una úlcera profunda; esta última se distiende y origina esfacelo de la piel y tejidos subcutáneos; también puede aparecer osteomielitis. La necrosis extensa puede dejar como secuela cicatrices "estrelladas" y contracturas deformantes.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16753488]

En los análisis del material de biopsia se señala la presencia de AFB extracelular en las lesiones incipientes, con escasa reacción inflamatoria. La destrucción de tejidos va más allá de la zona de infección bacteriana demostrable y se le ha atribuido a la micolactona, una toxina micobacteriana peculiar.

Tratamiento

No se ha demostrado beneficio alguno de los antimicrobianos, aunque rifampicina, dapsona, claritromicina, estreptomicina y amikacina poseen actividad *in vitro* contra *M. ulcerans*. El tratamiento quirúrgico es primario y obliga a veces a colocar injertos de piel. La vacunación con BCG aminora aproximadamente a la mitad el peligro de enfermedad.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Otras especies de NTM

Innumerables especies de NTM de otro tipo se han vinculado con enfermedad en seres humanos, aunque más bien representan contaminantes en muestras clínicas. Entre las especies y los sitios de posible infección están *M. celatum* (pulmón y ganglios linfáticos), *M. genavense* (forma diseminada); *M. gordonae* (piel o como contaminante); *M. haemophilum* (piel, forma diseminada); *M. malmoense* (pulmón); *M. simiae* (pulmón, forma diseminada), *M. scrofulaceum* (linfadenitis), *M. szulgai* (piel o pulmones) y *M. xenopi* (pulmón y forma diseminada).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Arbeit RD et al: Genetic diversity of *Mycobacterium avium* strains causing monoclonal and polyclonal bacteremia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). J Infect Dis 167:1384, 1993 [PMID: 8501328]

Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons—2002 recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. MMWR 51(RR-8):10, 2002

Falkinham JO: Nontuberculous mycobacteria in the environment. Clin Chest Med 23:529, 2002 [PMID: 12370991]

George KM et al: Mycolactone: A polyketide toxin from *Mycobacterium ulcerans* required for virulence. Science 283:854, 1999 [PMID: 9933171]

Havlir DV et al: Prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. N Engl J Med 335:392, 1996 [PMID: 8676932]

Horsburgh CR et al: Disseminated *Mycobacterium avium* complex disease among patients infected with human immunodeficiency virus, 1985–2000. Clin Infect Dis 33:1938, 2001 [PMID: 11692307]

Jernigan JA, Farr BM: Incubation period and sources of exposure for cutaneous *Mycobacterium marinum* infection: A case report and review of the literature. Clin Infect Dis 31:439, 2000 [PMID: 10987702]

Witzig RS et al: Clinical manifestations and implications of coinfection with *Mycobacterium kansasii* and human immunodeficiency virus type 1. Clin Infect Dis 21:77, 1995 [PMID: 7578764]

von Reyn CF et al: Skin test reactions to *Mycobacterium tuberculosis* purified protein derivative and *Mycobacterium avium* sensitin among health care workers and medical students in the United States. Int J Tuberc Lung Dis 5:1122, 2001

von Reyn CF et al: Sources of disseminated *Mycobacterium avium* infection in AIDS. J Infect 44:166, 2002

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Definición

La sífilis es una infección crónica generalizada causada por *Treponema pallidum*, subespecie *pallidum*, que se transmite por vía sexual y que se caracteriza por fases de actividad separadas por períodos de latencia. Después de un período de incubación de dos a seis semanas, aparece la lesión primaria, que con frecuencia conlleva adenopatía regional. La fase de bacteriemia secundaria, que por lo general se vincula con lesiones mucocutáneas diseminadas y adenopatías generalizadas, va seguida de una fase latente de infección subclínica que dura muchos años. En cerca de 33% de los casos no tratados aparece el período terciario, que se caracteriza por lesiones mucocutáneas, musculoesqueléticas o parenquimatosas de carácter destructivo, por aortitis, o por lesiones y síntomas del sistema nervioso central (SNC).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Etiología

La familia Spirochaetales comprende tres géneros que son patógenos para el ser humano y para algunos animales: *Leptospira*, que produce la leptospirosis humana (cap. 155); *Borrelia*, que causa la fiebre recurrente y la enfermedad de Lyme (caps. 156 y 157), y *Treponema,* que ocasiona las enfermedades llamadas treponematosis (véase también cap. 154). El género *Treponema* comprende *T. pallidum* subespecie *pallidum*, causante de la sífilis venérea; *T. pallidum* subespecie *pertenue*, que produce el pian y la frambesía; *T. pallidum* subespecie *endemicum*, que ocasiona el bejel o sífilis endémica; y a *T. carateum*, que es el agente causal de la pinta. Hasta fecha reciente las subespecies se diferenciaban predominantemente por los síndromes clínicos que producían. Los investigadores han identificado características moleculares que permiten diferenciar la subespecie *pallidum* de otras subespecies patógenas del mismo género, por métodos basados en la reacción de cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) independientes del cultivo. Otras especies de *Treponema* que residen en la boca, mucosas de genitales y vías gastrointestinales humanas no causan trastornos en nuestra especie. En el estudio de campo oscuro dichas espiroquetas pueden confundirse con *T. pallidum*.

Treponema pallidum subespecie *pallidum* (al que en lo sucesivo se denominará *T. pallidum* simplemente) es un microorganismo frágil, delgado, que consta de seis a 14 espirales de puntas afiladas y que mide de 6 a 15µm de longitud total y 0.2 µm de ancho. El citoplasma está envuelto en una membrana formada por tres láminas, revestida a su vez de una capa sutil de peptidoglucanos que le confieren cierta rigidez estructural. Esta capa está rodeada de una membrana externa rica en lípidos que contiene una cantidad bastante escasa de proteínas estructurales de la membrana. Los endoflagelos están dispuestos alrededor del cuerpo del treponema en el espacio periplásmico y al parecer de ellos depende la motilidad.

Ahora que se han descifrado las secuencias del genoma de *T. pallidum*, se cuenta con datos sobre la actividad metabólica de este microorganismo. *T. pallidum* carece de los genes necesarios para sintetizar *de novo* los cofactores enzimáticos, los ácidos grasos y los nucleótidos. Además, tampoco posee los genes que codifican las enzimas del ciclo de Krebs y de la fosforilización oxidativa. Para compensarlo, *T. pallidum* contiene muchos genes que supuestamente codifican a los portadores de los aminoácidos, los carbohidratos y los cationes. Además, gracias al análisis del genoma y a otros estudios, se ha descubierto que existe una familia de genes (llamada *tpr*), formada por 12 miembros, que tiene semejanzas con los antígenos variables de la membrana externa de otras

espiroquetas. Un miembro, TprK tiene regiones variables (V) circunscritas contra las que se dirige la respuesta inmunitaria humoral. Algunos datos sugieren que ocurre una variación de secuencias en TprK durante la infección, lo que constituye un mecanismo para la invasión inmunitaria.

El único hospedador natural de *T. pallidum* es el ser humano. Las espiroquetas infectan innumerables animales, pero sólo los seres humanos, los simios superiores y unas cuantas especies de laboratorio presentan regularmente lesiones sifilíticas. En conejos proliferan y se conservan cepas virulentas del microorganismo, pero no ha sido posible cultivar adecuadamente los treponemas patógenos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Epidemiología

Casi todos los casos de sífilis se adquieren a través del contacto sexual con personas portadoras de lesiones contagiosas (a saber, chancro, placas mucosas, erupciones cutáneas o condilomas planos). Son menos frecuentes el contagio a través de contactos no venéreos o de una transfusión de sangre contaminada, así como la infección intrauterina.

El número total de casos de sífilis notificados cada año en Estados Unidos disminuyó de 575 593 en 1943 a 31 575 en el año 2000, decremento de 95%. Esa tendencia descendente fue interrumpida por un punto máximo o pico epidémico en 1990. La revisión del número de casos nuevos de sífilis infecciosa (que constituye el mejor indicador de actividad de la enfermedad), ha indicado cuatro ciclos de siete a 10 años, cada uno con aumento y disminución rápidos de la incidencia (que alcanzaron sus puntos máximos en 1965, 1975, 1982 y 1990). De 1990 a 2000 disminuyó más de 88% el número de casos notificados de sífilis infecciosa. Sin embargo, en 1997 el número de casos de sífilis temprana comenzó a aumentar en la ciudad de Seattle, Washington, lo que marcó el comienzo de una tendencia que para el año 2000 había incluido las ciudades de Los Ángeles y San Francisco. Los índices de sífilis infecciosa también comenzaron a aumentar en la región meridional de Estados Unidos.

Las poblaciones en riesgo máximo de contagiarse de sífilis han mostrado cambios. De 1997 a 1982, aproximadamente 50% de todos los individuos con sífilis temprana en Estados Unidos eran varones homosexuales o bisexuales. La epidemia de la enfermedad que alcanzó su punto máximo en 1990 afectó predominantemente a varones y mujeres heterosexuales afroestadounidenses y se produjo en gran medida en las áreas urbanas, zonas donde la sífilis infecciosa ha guardado una relación notable con el intercambio de favores sexuales por drogas como crack y cocaína. Desde 1996 la incidencia de la enfermedad ha disminuido uniformemente en afroestadounidenses, pero sigue siendo alta en personas de otros grupos raciales o étnicos. Aún subsisten focos de sífilis en un número pequeño de condados del sur de Estados Unidos, donde las cifras van en aumento. El brote actual de sífilis en grandes ciudades de la costa occidental de ese país, afectó a varones homosexuales; una alta proporción de las personas de este grupo que tuvieron sífilis también estaban infectadas por el virus de la inmunodeficiencia adquirida.

La incidencia de la sífilis congénita es casi paralela a la de la sífilis contagiosa de las mujeres. En 1978, el número de casos de sífilis congénita en los lactantes de un año o menos fue mínimo (107),

coincidiendo con la mayor prevalencia de la sífilis contagiosa en los varones homosexuales y bisexuales. La gran elevación que experimentó la incidencia de sífilis primaria y secundaria en las mujeres entre los años 1986 y 1990 dio lugar a un aumento proporcional del número de lactantes que nacieron con sífilis congénita, y que llegó a 4 424 casos en 1991. Desde entonces, la incidencia de la sífilis precoz ha disminuido en ambos sexos, y lo mismo ha ocurrido con los casos declarados de sífilis congénita en los lactantes (529 en el año 2000). Sin embargo, conviene reparar en que la definición de un caso de sífilis congénita se amplió en 1989 y ahora incluye a todos los lactantes nacidos vivos o mortinatos alumbrados por mujeres con sífilis no tratada o tratada de forma insuficiente en el momento del parto.

Alrededor de 50% de las personas que se consideran parejas sexuales de un paciente con sífilis contagiosa adquiere la infección. Muchas parejas ya tienen manifestaciones de la sífilis cuando consultan por primera vez, y alrededor de 30% de las parejas aparentemente no infectadas y que son exploradas en los 30 días que siguen al contagio están realmente incubando la infección, y más tarde padecerán una sífilis contagiosa si no se tratan. Por tanto, el diagnóstico y el tratamiento "epidemiológico" de todas las parejas expuestas recientemente a un contagio constituyen un aspecto importante de la lucha contra la sífilis. También es importante diagnosticar con las pruebas serológicas a ciertas poblaciones, como embarazadas, pacientes hospitalizados, reclutas y a las personas que acuden a las consultas médicas por otros motivos. Todavía suscitan controversia las leyes y las normas que obligan a realizar sistemáticamente pruebas serológicas premaritales para la sífilis, ya que aunque no se cuenta con datos a escala nacional, su rendimiento es, sin duda, escaso.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Evolución natural y patogenia de la sífilis no tratada

T. pallidum atraviesa pronto las mucosas íntegras o las erosiones microscópicas de la piel y en pocas horas penetra en los linfáticos y en la sangre produciendo una infección generalizada con focos metastásicos alejados antes de que aparezca la lesión primaria. La sangre de un paciente con sífilis precoz o en fase de incubación es contagiosa. Se calcula que el tiempo de reproducción *in vivo* de *T. pallidum* durante la fase activa de la sífilis precoz es de 30 a 33 h, y el período de incubación de la sífilis es inversamente proporcional al número de microorganismos inoculados. La concentración de los treponemas asciende por lo general a 10^7/g, como mínimo, por gramo de tejido antes de que aparezca clínicamente una lesión. Basándose en la inyección intradérmica de dosis progresivamente crecientes de *T. pallidum* en ocho sujetos voluntarios, se calcula que 50% de la dosis contagiosa es de 57 microorganismos. La mediana del período de incubación en el ser humano (casi 21 días) indica que en la enfermedad adquirida de forma natural por término medio se inoculan de 500 a 1 000 microorganismos infecciosos. El período de incubación (desde la inoculación hasta que aparece la lesión primaria) rara vez supera las seis semanas. Un tratamiento insuficiente durante el período de incubación puede retrasar la aparición de la lesión primaria, pero no es seguro que disminuya las probabilidades de que aparezca a la larga la enfermedad con sus síntomas.

La lesión primaria surge en el sitio de la inoculación, persiste por lo común cuatro a seis semanas, y luego se cura espontáneamente. El examen histológico de esta lesión muestra una infiltración perivascular formada principalmente por linfocitos (incluidas las células CD8+ y CD4+), células plasmáticas y macrófagos, junto con una proliferación del endotelio capilar, que va seguida de oclusión de los pequeños vasos sanguíneos. La infiltración celular ofrece un perfil de citocinas del tipo T_H1, congruente con la activación de los macrófagos. En este momento se puede demostrar en el chancro la presencia de *T. pallidum* en los espacios intercelulares de los elementos epiteliales; en las invaginaciones o fagosomas de las células epiteliales, los fibroblastos, las células plasmáticas y las células endoteliales de los capilares pequeños; en el interior de los conductos linfáticos, y en los ganglios linfáticos regionales. Al final, los microorganismos son fagocitados y destruidos por los macrófagos activados, lo que produce la desaparición espontánea del chancro.

Las manifestaciones generales parenquimatosas y mucocutáneas de la sífilis secundaria suelen aparecer unas seis a ocho semanas después de curarse el chancro, aunque 15% de los pacientes de

sífilis secundaria sigue teniendo un chancro que persiste o que está curando. En otros pacientes, las lesiones secundarias aparecen varios meses después de curar el chancro, y algunos pacientes pueden pasar a la fase latente sin haber tenido nunca lesiones secundarias identificables. Los signos histopatológicos de las lesiones cutáneas maculopapulosas del período secundario son: hiperqueratosis de la epidermis, proliferación capilar con tumefacción endotelial en el corion superficial y afluencia de leucocitos polimorfonucleares en las papilas dérmicas, mientras que en el corion profundo hay infiltración perivascular por linfocitos CD8+ y CD4+, macrófagos y células plasmáticas. Los treponemas se encuentran en muchos tejidos, incluidos el humor acuoso y el líquido cefalorraquídeo (LCR). La invasión del SNC por *T. pallidum* se produce en las primeras semanas o meses de la infección, y hasta 40% de los pacientes muestra alteraciones de la composición del LCR durante el período secundario. Las manifestaciones clínicas de hepatitis y de glomerulonefritis membranosa inducida por inmunocomplejos son bastante raras pero bien conocidas durante la sífilis secundaria; las pruebas funcionales hepáticas pueden ser anormales hasta en 25% de los pacientes con sífilis precoz. Se notan adenopatías generalizadas no dolorosas en 85% de los pacientes con sífilis secundaria. No tiene explicación la paradoja de que aparezcan manifestaciones de la sífilis secundaria a pesar de existir títulos altos de anticuerpos (incluido el anticuerpo de inmovilización) contra *T. pallidum*, aunque la razón puede estar en los cambios que sufre la expresión de los antígenos de superficie. Las lesiones secundarias remiten en dos a seis semanas, y después la infección pasa por una fase latente que sólo se detecta con las pruebas serológicas. En la época preantibiótica, 25% de los pacientes no tratados experimentaba por lo menos una recidiva de las lesiones mucocutáneas generalizadas o circunscritas, casi siempre durante el primer año; por eso era de la máxima importancia descubrir y explorar a las parejas sexuales de los pacientes que padecían sífilis de menos de un año de duración. Las erupciones generalizadas recidivantes en la actualidad son raras.

En la era preantibiótica, cerca de 33% de los pacientes con sífilis latente no tratada presentaba manifestaciones clínicas evidentes de sífilis terciaria; ahora, en los países industrializados, el tratamiento específico, que sirve a la vez para la sífilis precoz y latente, ha eliminado casi todos los casos de sífilis terciaria, salvo las formas esporádicas de neurosífilis de los sujetos infectados por el VIH. Antiguamente, la forma más frecuente de sífilis terciaria era la goma sifilítica, que es una lesión granulomatosa por lo común benigna. Hoy en día, las gomas son muy raros. La sífilis cardiovascular, también rara en la actualidad, se debe a una endarteritis obstructiva de los pequeños vasos que suele afectar a los *vasa vasorum* de la aorta ascendente e inducen la formación de un aneurisma. La afección asintomática del SNC se puede demostrar hasta en 25% de los pacientes con sífilis latente tardía. Se desconocen los factores que favorecen el desarrollo y el empeoramiento progresivo de la sífilis terciaria.

La evolución de la sífilis no tratada se estudió retrospectivamente en un grupo de casi 2 000 pacientes con sífilis primaria o secundaria que se había diagnosticado clínicamente (el Oslo Study, 1891 a 1951) y prospectivamente en 431 varones afroestadounidenses con sífilis latente

seropositiva de tres o más años de duración (el famoso Tuskegee Study, 1932 a 1972). En el Oslo Study, 24% de los pacientes sufrió lesiones secundarias recidivantes en los cuatro años siguientes, y 28% padeció al final una o varias manifestaciones de sífilis terciaria. Se detectó sífilis cardiovascular, incluida la aortitis, en 10% de los pacientes, de los cuales ninguno se infectó antes de los 15 años de edad; los síntomas de la neurosífilis afectaron a 7% de los pacientes, y 16% tuvo una sífilis terciaria benigna con gomas en la piel, mucosas y esqueleto. La sífi-lis fue la principal causa de la muerte en 15% de los varones y 8% de las mujeres. La sífilis cardiovascular se comprobó en la necropsia de 35% de los varones y en 22% de las mujeres. En general, las complicaciones tardías graves fueron casi dos veces más frecuentes en los varones que en las mujeres.

En el Tuskegee Study se demostró que los varones afroestadounidenses enfermos de sífilis (de 25 a 50 años de edad) tenían 17% más de mortalidad que las personas no infectadas, y que 30% de todas las muertes se debieron a sífilis cardiovascular o del SNC. Con gran diferencia, la sífilis cardiovascular fue el factor que más influyó en el aumento de la mortalidad. Se encontraron lesiones anatómicas de aortitis en 40 a 60% de las necropsias de los sujetos sifilíticos (frente a 15% en el grupo de referencia), pero sólo se detectó 4% de sífilis del SNC. Las tasas de hipertensión arterial también fueron más altas en los sujetos infectados. Por último, los problemas éticos que planteó este estudio, y que se iniciaron en la época preantibiótica pero que continuaron hasta comienzos de 1970, influyeron de forma importante en la elaboración de las normas actuales de experimentación médica con los seres humanos, y la historia del estudio tal vez siga contribuyendo a la negativa de algunos afroestadounidenses a participar en los estudios de la investigación clínica.

En conjunto, estos dos estudios demostraron que alrededor de 33% de los pacientes con sífilis no tratada presenta manifestaciones clínicas o anatomopatológicas de sífilis terciaria, que cerca de 25% murió a consecuencia directa de la misma, y que hay un exceso de mortalidad adicional que no puede atribuirse directamente a la sífilis terciaria.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones

Sífilis primaria

El chancro primario típico suele comenzar con una sola pápula indolora que pronto se erosiona y endurece, adquiriendo el borde y la base de la úlcera una consistencia cartilaginosa, muy característica con la palpación. En los varones heterosexuales, el chancro suele localizarse en el pene (fig. 153-1), y en los varones homosexuales suele encontrarse en el conducto anal o en el recto, en la boca, o en los genitales externos. En las mujeres, las localizaciones más frecuentes son el cuello uterino y los labios vulvares. Por consiguiente, la sífilis primaria pasa inadvertida con mayor frecuencia en las mujeres y los varones homosexuales que en los varones heterosexuales. Las lesiones primarias múltiples pueden ser más frecuentes en varones que también tienen infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

A menudo, las lesiones primarias son atípicas. Su aspecto depende del número de treponemas inoculados y del estado inmunitario del paciente. En voluntarios no inmunes, un inóculo grande produce una lesión ulcerosa cuyo examen en campo oscuro resulta positivo, pero en los individuos con antecedentes de sífilis ese mismo inóculo puede producir una pequeña pápula que resulta negativa en el estudio sobre fondo oscuro, o bien una infección latente asintomática pero seropositiva, o una ausencia completa de respuesta. Los inóculos pequeños pueden originar únicamente una lesión papulosa, incluso en las personas no inmunes. Por tanto, la sífilis debe sospecharse siempre que se evalúa una lesión genital atípica, aunque sea negativa en el examen en campo oscuro, y por banal que sea. Entre las lesiones de los genitales que deben distinguirse con mayor frecuencia de las de la sífilis primaria, están las causadas por el virus del herpes simple (cap. 163), chancroide (cap. 130), traumatismos y donovanosis (cap. 145). El *herpes genital primario* puede producir adenopatías inguinales, pero los ganglios son dolorosos y las lesiones están formadas por muchas vesículas dolorosas que más tarde se ulceran y que suelen acompañarse de síntomas generales como la fiebre. El *herpes genital recidivante* por lo común comienza por un racimo unilateral de vesículas dolorosas, por lo general sin adenopatías. El *chancroide* produce úlceras superficiales exudativas, dolorosas, no induradas, que suelen ser múltiples con mayor frecuencia que en la sífilis (véase la fig. 130-2); muchas veces hay adenopatías uni o bilaterales, dolorosas, que a veces presentan supuración. La donovanosis, rara en Estados Unidos y en Europa, suele asumir la forma de una úlcera granulomatosa que, a pesar de indolora, es friable.

La lesión sifilítica primaria por lo general conlleva adenopatías regionales que aparecen en la primera semana tras el comienzo de la infección. Los ganglios son indoloros, de consistencia firme y no supuran. Estas adenopatías son bilaterales y pueden aparecer tanto en el chancro anal como en el chancro de los genitales externos. El chancro se cura por lo general en cuatro a seis semanas (límites de dos a 12 semanas), pero las adenopatías pueden persistir meses.

Sífilis secundaria

Entre las manifestaciones proteínicas de la sífilis secundaria suelen contarse lesiones mucocutáneas simétricas, circunscritas o difusas, y linfadenopatía generalizada no dolorosa. El chancro primario en fase de cicatrización puede persistir incluso en 15% de los enfermos, y muy a menudo hay superposición de fases en individuos que también tienen infección por VIH, en comparación con quienes no la tienen. La erupción cutánea consiste en lesiones maculosas, papulosas, papuloescamosas, y a veces pustulosas, llamadas sifílides; con frecuencia coexisten varias lesiones de distinta morfología. La erupción puede ser muy sutil. Alrededor de 25% de los pacientes con una erupción visible de sífilis secundaria pueden ignorar la existencia de estas lesiones cutáneas. Al principio, las lesiones son máculas redondas, separadas, de color rosa o rojo pálido, no pruriginosas, bilaterales y simétricas, que miden de 5 a 10 mm de diámetro y están situadas en el tronco y la parte proximal de los miembros. Unos días o semanas después aparecen también lesiones papulosas rojizas de 3 a 10 mm de diámetro (fig. 153-2). Estas lesiones, que pueden empeorar hasta formar lesiones necróticas (parecidas a pústulas) junto a una creciente endarteritis con infiltración perivascular por mononucleares, se distribuyen muy ampliamente, con frecuencia afectan a las palmas de las manos y las plantas de los pies (fig. 153-3), y pueden aparecer en la cara y el cuero cabelludo. Hasta en 5% de los casos hay pápulas diminutas llamadas *sifílides foliculares* que afectan a los folículos pilosos y que pueden producir placas de calvicie (alopecia areata) con caída del pelo en el cuero cabelludo, las cejas o la barba.

En las zonas calientes, húmedas e intertriginosas del cuerpo, como la región perianal, vulva, escroto, parte interna de los muslos, axilas y la piel situada bajo las mamas péndulas, las pápulas pueden aumentar de tamaño y sufrir erosiones que dan lugar a lesiones extensas, húmedas, rosadas o blanco grisáceas y muy contagiosas llamadas *condilomas planos* (fig. 153-4); estas lesiones aparecen en 10% de los pacientes con sífilis secundaria. Las erosiones superficiales de las mucosas, denominadas *placas mucosas*, se observan en 10 a 15% de los pacientes y pueden localizarse en labios, mucosa bucal, lengua (fig. 153-5), paladar, faringe, vulva y vagina, glande o zona interna del prepucio. La placa mucosa típica es una erosión indolora de color gris plata rodeada de un halo rojo. En las recidivas de la sífilis secundaria son en particular frecuentes los condilomas planos, y las lesiones cutáneas tienen tendencia a ser asimétricas y a estar más infiltradas, mostrando cierto parecido con las lesiones cutáneas de la sífilis tardía. Estas características pueden deberse a una mayor inmunidad celular.

Los síntomas generales que pueden preceder o acompañar a la sífilis secundaria son: dolor de garganta (15 a 30%), fiebre (5 a 8%), pérdida de peso (2 a 20%), malestar general (25%),

anorexia (2 a 10%), cefalalgia (10%) y meningismo (5%). Sólo en 1 a 2% de los casos se observa *meningitis aguda*, pero en ≥30% de ellos existe un mayor número de células y de la concentración de proteínas en el LCR. En 30% de los casos de sífilis primaria y secundaria en el LCR se aísla a *T. pallidum,* dato que muchas veces, aunque no siempre, se vincula con otras alteraciones del líquido cefalorraquídeo.

Otras complicaciones menos frecuentes de la sífilis secundaria consisten en hepatitis, nefropatía, lesiones digestivas (gastritis hipertrófica, placas de proctitis, colitis ulcerosa o una tumoración rectosigmoidea), artritis y periostitis. Los signos oculares que sugieren sífilis secundaria son alteraciones pupilares no atribuibles a ninguna otra causa, neuritis óptica y un cuadro de retinitis pigmentaria, así como la clásica iritis (en particular la iritis granulomatosa) o uveítis. El diagnóstico de sífilis secundaria suele plantearse sólo cuando se advierte que el paciente no responde al tratamiento con esteroides. Se han publicado casos de uveítis anterior en 5 a 10% de los pacientes con sífilis secundaria, y se ha aislado a *T. pallidum* en el humor acuoso de estos enfermos. La afección del hígado es más frecuente en la sífilis; a pesar de que en general es asintomática, por lo menos 25% de los enfermos pueden tener anormalidades en las pruebas de la función hepática. La *hepatitis sifilítica* franca se caracteriza por una cifra excepcionalmente alta de fosfatasa alcalina y por una imagen histológica inespecífica distinta de la observada en la hepatitis viral y que consiste en una inflamación moderada con leucocitos polimorfonucleares y linfocitos, cierto grado de lesión hepatocelular y ausencia de colestasis. La *afección renal* produce proteinuria vinculada a un síndrome nefrótico agudo (o rara vez, a una glomerulonefritis hemorrágica) y se caracteriza por depósitos subepiteliales electrodensos y de inmunocomplejos en los glomérulos, datos que sugieren una glomerulonefritis por inmunocomplejos. A semejanza de lo que ocurre con la sífilis primaria, las manifestaciones de la sífilis secundaria muestran resolución espontánea en uno a seis meses.

Sífilis latente

El diagnóstico de sífilis latente se establece ante el dato de unas pruebas serológicas positivas para la sífilis en el examen normal de líquido cefalorraquídeo (LCR) y ausencia de las manifestaciones clínicas de esta enfermedad. El proceso suele sospecharse por los antecedentes de lesiones de la sífilis primaria o secundaria, por el antecedente de una exposición a la sífilis o por el alumbramiento de un lactante afectado de sífilis congénita. La duración que ha tenido la infección latente (que influye en la selección del tratamiento apropiado) se puede averiguar cuando existe una prueba serológica anterior que dio un resultado negativo, o si se conocen las fechas de aparición de las lesiones o del contacto sospechoso. La sífilis *latente precoz* es la que aparece en el primer año tras la infección, mientras que la sífilis *latente tardía* (que comienza un año o más después de la infección de un paciente no tratado) conlleva inmunidad relativa frente a una recidiva contagiosa. En este período, *T. pallidum* puede seguir diseminándose de forma intermitente a través de la corriente sanguínea. Las embarazadas con sífilis latente pueden contagiar al feto *in utero*. Además, la sífilis se puede transmitir al transfundir la sangre de un paciente con sífilis latente de muchos años de duración. Antes se pensaba que la sífilis latente tardía y sin tratar podía evolucionar de tres

maneras: 1) persistir durante toda la vida en el sujeto infectado, 2) terminar con la aparición de una sífilis tardía y 3) acabar en la curación espontánea de la infección, con negativación de las pruebas serológicas. Sin embargo, en la actualidad se considera que es raro, y hasta imposible, que las pruebas de anticuerpos treponémicos más sensibles puedan negativizarse sin ningún tratamiento. Alrededor de 70% de los pacientes con sífilis latente no tratada no presenta signos clínicos de sífilis tardía, pero no es seguro que se curen de forma espontánea.

Afección del sistema nervioso central

Tradicionalmente se ha considerado que la neurosífilis es una manifestación tardía de la sífilis, lo cual constituye un concepto inexacto. La sífilis del SNC se extiende por una escala que abarca desde la invasión temprana (por lo común las primeras semanas o meses de la infección), pasando por una afección asintomática que dura meses o años, hasta, en algunos casos, el surgimien-to de manifestaciones neurológicas tempranas o tardías.

Neurosífilis asintomática

El diagnóstico de neurosífilis asintomática se hace en personas sin síntomas ni signos del sistema nervioso, pero que muestran anormalidades del LCR, como pleocitosis por mononucleares, mayores concentraciones de proteínas o reactividad (positividad) a una prueba de Venereal Disease Research Laboratory (VDRL). Las anormalidades en cuestión se identifican hasta en 25% de las personas con sífilis latente no tratada, y son los enfermos que, según las autoridades en la materia, corren mayor riesgo de mostrar complicaciones neurológicas. En la sífilis primaria y en la secundaria las anormalidades mencionadas se observan hasta en 40% de los pacientes no tratados y *T. pallidum* se aísla en el LCR en 30% de enfermos, incluso sin que existan otras anormalidades en dicho líquido. No se han detectado las consecuencias terapéuticas de estos datos en la sífilis temprana, pero parece apropiado concluir que incluso quienes tienen tal forma de la enfermedad y que muestran los signos en cuestión, tienen de hecho neurosífilis asintomática y habrá que tratarlos de ella. En personas con neurosífilis asintomática no tratada, la probabilidad acumulativa global de evolución hasta llegar a la neurosífilis clínica es de aproximadamente 20% en los primeros 10 años, pero aumenta con el tiempo. Dicha posibilidad alcanza su punto máximo en personas con el mayor grado de pleocitosis o de incremento en el nivel de proteínas. Las personas con sífilis latente no tratada y LCR normal probablemente no estén expuestas al riesgo de tener más tarde neurosífilis. En un estudio, esta forma de la enfermedad se acompañó de un título de reagina plasmática rápida (*rapid plasma reagin*, RPR) de 1:32 o mayor, independientemente de la etapa clínica o del estado de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Neurosífilis sintomática

Aunque a menudo compartan algunas de sus manifestaciones, las principales formas clínicas de la neurosífilis son la sífilis meníngea, la sífilis meningovascular y la sífilis parenquimatosa. Esta última comprende la parálisis general y la tabes dorsal. Los síntomas de la sífilis meníngea suelen comenzar antes de un año tras la infección; los de la sífilis meningovascular tardan cinco a 10 años

en aparecer, los de la parálisis general unos 20 años, y los de la tabes dorsal de 25 a 30 años. Sin embargo, desde la introducción de los antibióticos, la neurosífilis no suele manifestarse con su cuadro clínico clásico, sino más bien como un síndrome mixto, sutil o incompleto.

La *sífilis meníngea* puede afectar el encéfalo o la médula espinal y el cuadro inicial incluir cefalalgias, náusea, vómito, rigidez de cuello, afección de pares craneales, convulsiones y cambios en el estado psíquico. El cuadro anterior puede coincidir cronológicamente con la etapa secundaria o aparecer después de ella. La persona que al principio tiene uveítis o iritis en su cuadro clínico muy a menudo tiene sífilis meníngea. La *sífilis meningovascular* comprende una inflamación difusa de la piamadre y la aracnoides junto con signos de afección extensa o focal de las arterias de pequeño, mediano o grueso calibre. La manifestación más frecuente es un cuadro de ictus por afección de la arteria cerebral media en un adulto relativamente joven; sin embargo, a diferencia de los ictus habituales de origen trombótico o embólico que son de comienzo brusco, es frecuente que la sífilis meningovascular se manifieste después de unos pródromos de encefalitis subaguda (con cefalalgia, vértigo, insomnio y trastornos psicológicos) que va seguido gradualmente de un accidente vascular.

Las manifestaciones de la *parálisis general* indican la existencia de una lesión parenquimatosa extensa y corresponden mnemotécnicamente al término inglés *paresis: p*ersonalidad, *a*fectos, *r*eflejos (exaltados), *e*ye (ojo en castellano; por ejemplo, pupilas de Argyll-Robertson), *s*ensorio (ilusiones, ideas delirantes, alucinaciones), *i*ntelecto (disminución de la memoria reciente y de la capacidad de orientación, cálculo, juicio y razonamiento) y s*peech* (el habla, en castellano). La *tabes dorsal* produce los signos y síntomas correspondientes a la desmielinización de los cordones posteriores, las raíces y los ganglios dorsales. Los síntomas consisten en ataxia de la marcha con ampliación de la base de sustentación y pasos bruscos y dismétricos; parestesias; trastornos vesicales; impotencia; arreflexia y pérdida de la sensibilidad térmica, vibratoria y postural, que puede ir seguida de una degeneración trófica articular (articulaciones de Charcot) y de úlceras perforantes de los pies. Las pupilas de Argyll-Robertson, pequeñas e irregulares, que es un signo propio de la tabes y la parálisis general, conservan la reacción a la acomodación pero no al estímulo de la luz. En la tabes también es frecuente la *atrofia óptica*.

Otras manifestaciones de la sífilis tardía

La enfermedad inflamatoria de evolución lenta que culmina con los signos de la sífilis terciaria comienza en fecha temprana durante la etapa de patogenia de la sífilis, aunque quizá no se manifieste clínicamente durante años. La aortitis sifilítica temprana sale a relucir poco después de que desaparecen las lesiones secundarias, y es probable que años antes los tejidos hayan quedado sembrados de treponemas que desencadenaron la aparición de gomas.

Sífilis cardiovascular

Las manifestaciones cardiovasculares de la sífilis se atribuyen a la endarteritis obliterante de los *vasa vasorum* que riegan y nutren a los grandes vasos. Este proceso produce una necrosis de la media que destruye el tejido elástico, en particular de la porción ascendente y del cayado de la

aorta, causando una aortitis no complicada, con insuficiencia aórtica, un aneurisma sacciforme o una estenosis de las bocas coronarias. Los síntomas aparecen 10 a 40años después de la infección. Antes de que se contara con los antibióticos, cerca de 10% de los individuos con sífilis no tratada mostraban complicaciones cardiovasculares sintomáticas, aunque se demuestra aortitis sifilítica en la necropsia de aproximadamente 50% de varones afroestadounidenses con la forma no tratada de la enfermedad.

La calcificación lineal de la aorta ascendente en las radiografías de tórax sugiere aortitis sifilítica asintomática, dado que la sola arterioesclerosis rara vez ocasiona tal signo. Los aneurismas sifilíticos (por lo común sacciformes y a veces fusiformes) no son el punto de origen de la disección aórtica. Sólo en uno de 10 casos de aneurismas aórticos de origen sifilítico está afectada la aorta abdominal.

Sífilis benigna tardía (gomas)

Las gomas pueden ser múltiples o difusas, pero por lo común son lesiones solitarias cuyo tamaño va de microscópico al de varios centímetros. El estudio histopatológico indica la presencia de una inflamación granulomatosa con una zona central de necrosis. A pesar de que sólo en raras ocasiones se demostró la presencia de *T. pallidum* en estudios microscópicos, se ha identificado el treponema en dichas lesiones. Los sitios afectados con mayor frecuencia son la piel y el esqueleto, la cavidad bucal y las vías respiratorias altas, la laringe, el hígado y el estómago; sin embargo, puede afectar cualquier órgano. Las gomas de la piel originan lesiones nodulares, papuloescamosas y ulcerosas indoloras e induradas, por lo común indolentes. Dichas lesiones se asemejan a veces a las de otros cuadros granulomatosos crónicos, como la tuberculosis y la sarcoidosis, la lepra y las micosis profundas. Las gomas en el esqueleto afectan con gran frecuencia los huesos largos de las extremidades pélvicas, aunque pueden hacerlo con cualquier hueso del cuerpo. Entre las anormalidades radiográficas observadas en las gomas avanzadas de hueso están periostitis u osteítis destructiva o esclerosante. Las gomas en las vías respiratorias altas pueden originar lesiones del tabique nasal o del paladar.

Los cambios histológicos pueden ser sugerentes pero no inespecíficos, razón por la cual el diagnóstico de sífilis benigna tardía se confirma por estudios serológicos y por un período de prueba con fármacos (terapéutico). La administración de penicilina permite la curación rápida de lesiones gomatosas activas.

Sífilis congénita

La transmisión de *T. pallidum* de una mujer sifilítica al feto a través de la placenta puede producirse en cualquier momento del embarazo, pero las lesiones de la sífilis congénita se desarrollan en general pasado el cuarto mes de la gestación, cuando el feto comienza a ser inmunocompetente. Esta cronología sugiere que la patogenia de la sífilis congénita depende más de la respuesta inmunitaria del hospedador que del efecto tóxico directo de *T. pallidum*. Se calcula que el riesgo de infección del feto a partir de una madre con sífilis precoz no tratada es de 75 a 95%, y que

desciende a 35% en las madres con sífilis de más de dos años de duración. Si la madre cumple un tratamiento apropiado antes de la semana 16 del embarazo probablemente se evitarán las lesiones fetales. Las infecciones maternas no tratadas pueden causar la pérdida del feto hasta en 40% de los casos (con mayor frecuencia de mortinatos que de abortos, porque las lesiones fetales son tardías), premadurez, muerte neonatal o sífilis congénita si el lactante sobrevive. La sífilis congénita fulminante es la única que se manifiesta clínicamente en el momento del alumbramiento, cuando el lactante nace vivo y su pronóstico es muy desfavorable. El problema clínico que más veces se plantea es el del lactante aparentemente sano que nace de una madre con pruebas serológicas positivas. Se considera que las pruebas serológicas realizadas al comienzo del embarazo son útiles y rentables prácticamente siempre, incluso en las zonas con escasa prevalencia de sífilis prenatal. Cuando esa prevalencia es alta y se trata de una paciente de alto riesgo, las pruebas serológicas de la sífilis deberían repetirse en el tercer trimestre y en el momento del alumbramiento.

Las lesiones de la sífilis congénita pueden dividirse en tres clases según su momento de aparición: 1) precoces: las que aparecen en los dos primeros años de la vida (a menudo entre las dos y 10 semanas de la vida); son contagiosas y son similares a las manifestaciones de la sífilis secundaria grave del adulto; 2) tardías, que aparecen pasados los dos años de edad y no son contagiosas, y 3) los estigmas residuales. El primer signo de la sífilis congénita suele ser una rinitis o "coriza" (23%), que pronto va seguida de otras lesiones mucocutáneas (35 a 41%), como ampollas (pénfigo sifilítico), vesículas, descamación superficial, petequias y, más tarde, lesiones papuloescamosas, placas en las mucosas y condilomas planos. Las manifestaciones precoces más frecuentes son las óseas (61%), como osteocondritis, osteítis y periostitis. A menudo hay también hepatoesplenomegalia (50%), adenopatías (32%), anemia (34%), ictericia (30%), trombocitopenia y leucocitosis. Es posible aislar *T. pallidum* por inoculación, en el conejo, del líquido cefalorraquídeo de 22% de los neonatos infectados, sin que hubieran estado expuestos a antibióticos.

La sífilis congénita neonatal debe distinguirse de otras infecciones congénitas generalizadas, como la rubeola, las infecciones por citomegalovirus o por el virus del herpes simple y la toxoplasmosis, así como de la eritroblastosis fetal. La muerte del recién nacido suele deberse a hemorragia pulmonar, a infecciones bacterianas o a una hepatitis grave.

Se denomina sífilis congénita tardía a la que sigue sin tratarse pasados los dos años de edad. En 60% de los casos la infección continúa siendo subclínica; el espectro clínico de los demás casos se distingue en cierto modo del de la sífilis tardía adquirida del adulto. Por ejemplo, es raro que aparezca sífilis cardiovascular en la sífilis congénita tardía, pero la queratitis intersticial es mucho más frecuente y se observa entre los cinco y 25 años. Otras manifestaciones que aparecen junto con la queratitis intersticial son la sordera por lesión del VIII par y la artropatía recidivante. Los derrames bilaterales de la rodilla se denominan *articulaciones de Clutton*. Alrededor de 33% de los pacientes no tratados padece neurosífilis asintomática, y 25% de los mayores de seis años de edad presenta las manifestaciones clínicas de la neurosífilis. La periostitis gomosa aparece entre los cinco y 20 años y, lo mismo que en la sífilis endémica no venérea, tiene tendencia a producir lesiones

destructivas del paladar y del tabique nasal.

Los estigmas característicos son los *dientes de Hutchinson* [incisivos superiores muy separados, con muescas centrales y en forma de gancho; molares con aspecto de "mora" (múltiples cúspides apiñadas y mal desarrolladas a los seis años de edad)]. Las alteraciones de la cara de los pacientes con sífilis congénita son frente prominente, nariz en silla de montar y maxilares poco desarrollados. Es raro el signo de tibias en sable, convexas hacia adelante. Las *rágades* son cicatrices lineales en las comisuras de la boca y ángulos de la nariz originadas por una infección bacteriana secundaria de la erupción facial precoz.

FIGURA 153-1.



Sífilis primaria con un chancro firme no doloroso al tacto.

FIGURA 153-2.



Sífilis secundaria en que se observa la erupción papuloescamosa en el tronco.

FIGURA 153-3.



La sífilis secundaria suele afectar las palmas y las plantas, donde aparecen pápulas pardorrojizas, firmes y exfoliativas.

FIGURA 153-4.



Los condilomas planos son placas intertriginosas moderadamente verrugosas y húmedas que se presentan en la sífilis secundaria.

FIGURA 153-5.



Parches mucosos en la lengua de un paciente con sífilis secundaria. (Cortesía de *Ron Roddy*.)

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Estudios de laboratorio

Demostración del microorganismo

Ya que *T. pallidum* no es detectable en cultivo, su demostración requiere hacer otras pruebas. El examen microscópico en campo oscuro del exudado de una lesión es útil para evaluar las lesiones cutáneas húmedas, como el chancro de la sífilis primaria o los condilomas planos de la sífilis secundaria. Para establecer el diagnóstico basta con que un observador experto identifique a un solo microorganismo móvil característico. No se aconseja este examen para las lesiones bucales y las úlceras anales, ya que pueden encontrarse otras espiroquetas difíciles de diferenciar de *T. pallidum*.

Muchos casos de sífilis se diagnostican en lugares en los que no existen microscopios para el examen en campo oscuro. En la prueba de anticuerpos fluorescentes directos contra *T. pallidum* (*direct fluorescent antibody* T. pallidum, DFA-TP), un método que está montado en los laboratorios centrales, se utilizan los anticuerpos antitreponema policlonales conjugados con fluoresceína para detectar *T. pallidum* en los frotis que se obtienen del material de las lesiones sospechosas. Existen pruebas de PCR que son más sensibles, pero sólo están montadas en los laboratorios de investigación.

Las tinciones de plata adecuadas también detectan *T. pallidum*, pero los resultados deben ser interpretados con cautela porque suele haber artificios parecidos a los treponemas. La identificación de *T. pallidum* en los tejidos es más segura con los métodos inmunohistoquímicos o de inmunofluorescencia que utilizan anticuerpos monoclonales o policlonales contra *T. pallidum*.

Pruebas serológicas de la sífilis

Hay dos clases de pruebas serológicas para investigar la sífilis: treponémicas y no treponémicas. Ambas son positivas en las personas que presentan cualquier infección causada por treponemas, como el pian, la pinta y la sífilis endémica.

Los estudios no treponémicos miden las inmunoglobulinas IgG e IgM dirigidas contra un complejo antigénico de cardiolipina-lecitina-colesterol. Los métodos de este tipo más utilizados en la sífilis son la prueba RPR, que ha logrado automatizarse (ART) y VDRL, que se hace con laminillas. La primera prueba es más fácil de realizar y usa suero no calentado; es el método más indicado para el diagnóstico serológico rápido en una clínica o en el consultorio. Sin embargo, la prueba de VDRL

sigue siendo la norma para utilizar en el líquido cefalorraquídeo.

Las pruebas RPR y VDRL son igualmente sensibles y pueden usarse para la detección inicial o para la cuantificación de los anticuerpos en suero. El título de éstos refleja la actividad de la enfermedad. Los títulos aumentan durante la evolución de la sífilis temprana. Por lo común, los títulos en el VDRL alcanzan valores de 1:32 o mayores en la sífilis secundaria. Un descenso persistente de dos diluciones (de cuatro veces), o más, después de tratar la sífilis precoz es un signo evidente de respuesta adecuada al tratamiento. Los títulos de la VDRL no son equiparables a los de la RPR, y para que las determinaciones seriadas tengan valor (p. ej., cuando se vigila la respuesta a un tratamiento) es preciso usar una sola clase de prueba.

Para confirmar la positividad de las pruebas no treponémicas se emplean dos pruebas treponémicas habituales: la prueba fluorescente de absorción de anticuerpos antitreponémicos (*fluorescent treponemal antibody-absorbed*, FTA-ABS) y el análisis de aglutinación de *T. pallidum* por anticuerpos. El análisis de microhemaglutinación de *T. pallidum* (MHA-TP) ha sido sustituido por la prueba de Serodia TP-PA (Fujirebio, Tokio) que en la sífilis primaria es más sensible. La prueba de hemaglutinación de *T. pallidum* (T. pallidum *hemagglutination*, TPHA) se utiliza mucho en Europa, pero no está disponible en Estados Unidos. Los análisis de aglutinación y el FTA-ABS son muy específicos y, cuando se realizan para confirmar la positividad de las pruebas no treponémicas, tienen un valor predictivo muy alto en el diagnóstico de la sífilis. Sin embargo, estas pruebas cuando se emplean para la detección sistemática de la enfermedad en grupos de población normales dan positividades falsas hasta en 1 a 2% de los casos. En algunos países se han aprobado como métodos confirmatorios los nuevos estudios de inmunoadsorbente ligado a enzimas.

En el cuadro 153-1 se señala la sensibilidad relativa de las pruebas de VDRL y RPR, las pruebas FTA-ABS y la TP-PA, en diversas fases de la sífilis no tratada. Las pruebas no treponémicas quizá no sean reactivas al principio de la sífilis primaria temprana y la detección de anticuerpos se intensifica al máximo con la prueba treponémica. Los dos tipos de pruebas, treponémicas y no treponémicas, son reactivas durante la sífilis secundaria, y el hecho de que una no sea reactiva, descarta prácticamente la sífilis en un sujeto con lesiones mucocutáneas por lo demás compatibles (menos de 1% de los sujetos con sífilis secundaria tienen una prueba VDRL no reactiva o débilmente reactiva con suero no diluido, pero positiva cuando se usan diluciones mayores de suero: es el llamado *fenómeno prozona*). Los métodos no treponémicos terminarán por no ser reactivos o lo serán en títulos bajos después de tratamiento de la sífilis temprana; sin embargo, los métodos treponémicos suelen permanecer reactivos después del tratamiento, de modo que no son útiles para conocer el estado de la infección en individuos con sífilis previa. El tratamiento de la sífilis primaria temprana puede originar seroconversión en los métodos treponémicos.

Cuadro 153-1. Sensibilidad de las pruebas serológicas en el diagnóstico de la sífilis tratada

	Porcentaje medio (y límites) de positividad en las distintas fases de la enfermedad[b]			
Prueba[a]	**Primaria**	**Secundaria**	**Latente**	**Terciaria**
VDRL, RPR	78 (74-87)	100	95 (88-100)	71 (37-94)
FRA-ABS	84 (70-100)	100	100	96
TP-PA[c]	89	100	100	NA

[a] La especificidad de cada una de estas pruebas es de 94 a 99 por ciento.

[b] En los estudios de los Centers for Disease Control and Prevention.

[c] Se han evaluado escasos sueros por medio de TP-PA.

Fuente: Modificado de SA Lansen et al: Clin Microbiol Rev 8:1, 1995; y V Pope et al: J Clin Microbiol 38:2543, 2000.

A efectos prácticos, conviene que los médicos se acostumbren a utilizar las pruebas serológicas de la sífilis en tres circunstancias: 1) para analizar muchos sueros y obtener de ese modo la detección sistemática o el diagnóstico de la enfermedad (p. ej., la prueba de RPR o VDRL), 2) para conocer el título de anticuerpos y evaluar así la actividad clínica de la sífilis o vigilar la respuesta al tratamiento (p. ej., las pruebas de VDRL o RPR), y 3) para confirmar la sífilis de los pacientes con pruebas no treponémicas positivas que son clínicamente sospechosos de padecer sífilis (p. ej., las pruebas FTA-ABS o Serodia TP-PA).

La prueba Captia-M (Trinity Biotech, Jamestown, NY) y la IgM 19S de la FTA-ABS sirven para medir la IgM de los recién nacidos sospechosos de padecer sífilis congénita.

Pruebas serológicas falsamente positivas en la sífilis

Como el antígeno que se emplea en las pruebas no treponémicas se encuentra en otros tejidos, las pruebas pueden ser positivas en las personas no infectadas por treponemas, aunque los títulos en esos pacientes rara vez son mayores de 1:8. En los grupos de población seleccionados para ser sometidos a pruebas de detección sistemática por tener signos clínicos sugerentes de sífilis, por haber estado expuestos a un posible contagio, o por tener muchos riesgos de adquirir infecciones de transmisión sexual, el porcentaje de pruebas falsamente positivas es, en realidad, inferior a 1%. Las pruebas VDRL y RPR modernas tienen 97 a 99% de especificidad, y hoy en día las reacciones falsamente positivas sólo se observan en gran parte en los procesos que se citan en el cuadro 153-2. Las positividades falsas son frecuentes en los individuos que padecen procesos autoinmunitarios. La prevalencia de las pruebas no treponémicas falsamente positivas aumenta con la edad; hasta 10% de las personas de más de 70 años da reacciones positivas falsas. En los pacientes con pruebas no treponémicas falsamente positivas, la sífilis se excluye gracias al resultado negativo de una prueba treponémica.

Cuadro 153-2. Causas de la falsa positividad de las pruebas serológicas no treponémicas de la sífilis

Causa	Incidencia de reacciones positivas falsas, %[a]
REACCIÓN POSITIVA FALSA AGUDA (<6 MESES)	
Enfermedad viral o inmunización reciente	1–2
Herpes genital	4
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana	1–4
Paludismo	11
Consumo de drogas por vía parenteral	20–25
REACCIÓN POSITIVA FALSA CRÓNICA (≥ 6 MESES)	
Envejecimiento	9–11
Procesos autoinmunitarios	1–20
Lupus eritematoso diseminado	11–20
Artritis reumatoide	5
Consumo de drogas por vía parenteral	20–25

[a] Datos recogidos de varios artículos publicados.

Evaluación en busca de neurosífilis

La afección del SNC se detecta mediante la investigación de pleocitosis en el análisis de LCR (más de 5 leucocitos/μl), la mayor concentración de proteínas (>45 mg/100 ml) o la reactividad en la prueba VDRL en él. Incluso en 40% de los casos de sífilis primaria o secundaria y en 25% de los de sífilis latente se demuestran anormalidades del LCR. En sujetos asintomáticos seroposi-tivos de mayor edad o ancianos, los datos confirmatorios detectables en el líquido obtenido por punción lumbar son relativamente pocos. Se ha identificado *T. pallidum* por inoculación del LCR en conejos, en 30% de pacientes de sífilis primaria o secundaria (incluso), pero rara vez en los que tienen sífilis latente. La demostración de la presencia del treponema en el LCR suele acompañarse de otras anormalidades en este líquido; sin embargo, es posible identificar microorganismos en sujetos con LCR por lo demás normal. Antes de contar con la penicilina, el riesgo de que surgiera neurosífilis clínica era proporcional (aproximadamente) a la intensidad de los cambios en el LCR. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomiendan el estudio de dicho líquido en la evaluación de todo paciente seropositivo con signos y síntomas neurológicos, en aquéllos con sífilis tardía, en caso de sospecha de ineficacia terapéutica, y en los infectados por VIH con sífilis no tratada de duración desconocida o que tiene más de un año de evolución. Las recomendaciones mencionadas no se ocupan de la posibilidad de neurosífilis asintomática en algunos sujetos con la forma temprana de la enfermedad. La administración corriente de bencilpenicilina benzatínica (penicilina G benzatínica) en la sífilis temprana no produce niveles treponemicidas en el LCR, lo que ha llevado a

algunos expertos a recomendar también la punción lumbar en dicha fase de la sífilis, particularmente en sujetos con infección por VIH o con títulos de 1:32 o mayores en pruebas no treponémicas.

La prueba VDRL en el LCR es muy específica, aunque poco sensible, y puede ser negativa incluso en los casos de neurosífilis con síntomas progresivos. La sensibilidad es mayor en la sífilis meningovascular y en la parálisis general progresiva, y menor en la neurosífilis asintomática y en la tabes dorsal. En el LCR, la prueba FTA no absorbida es positiva con mucho mayor frecuencia que la VDRL en todos los períodos de la sífilis, pero esa positividad de la FTA puede corresponder a la transferencia pasiva de los anticuerpos desde el suero al LCR. Sin embargo, una FTA negativa en el LCR puede resultar útil para excluir la neurosífilis.

Evaluación de la sífilis en los pacientes infectados por el VIH

Como las personas más expuestas a contraer la sífilis (poblaciones del centro de las ciudades, varones homosexuales y personas de muchos países en vías de desarrollo) son también las más expuestas a adquirir la infección por el VIH, es frecuente que estas dos infecciones coexistan en el mismo paciente. Hay pruebas de que la sífilis y otras enfermedades causantes de úlceras genitales pueden ser factores de riesgo importantes para adquirir y transmitir la infección por el virus de inmunodeficiencia humana.

Las manifestaciones de la sífilis pueden alterarse en los pacientes con una infección simultánea por el VIH. *T. pallidum* ha sido aislado en el LCR de algunos pacientes después de tratar su sífilis precoz con bencilpenicilina benzatínica. En un estudio multicéntrico reciente sobre la sífilis precoz, realizado en Estados Unidos, la mejoría lograda con el tratamiento fue parecida en todos los pacientes, padecieran o no una infección simultánea por el VIH, aunque el estudio no tuvo el suficiente poder estadístico para excluir un efecto inducido por el VIH y el seguimiento no pudo realizarse en 41% de los pacientes. La ineficacia terapéutica, medida por los resultados de pruebas serológicas, fue más frecuente en personas infectadas por VIH que en las que no tenían esta infección. En dicho estudio se confirmó la gran frecuencia con que se infecta el SNC en la sífilis precoz y la persistencia de *T. pallidum* después del tratamiento convencional. Efectivamente, *T. pallidum* se aisló antes del tratamiento en el LCR de 11 de los 43 pacientes infectados por el VIH y en 21 de los 88 no infectados por ese virus; y después del tratamiento se siguió aislando a *T. pallidum* en el LCR de siete de los 35 pacientes que se sometieron a una punción lumbar después del tratamiento (algunos infectados por el VIH y otros no infectados).

No hay una demostración definitiva de que la sensibilidad de los métodos serológicos para detectar la sífilis difiera entre quienes tienen o no infección por VIH. La rapidez de disminución de los títulos serológicos parece ser menor en personas con esta infección. No se ha definido la trascendencia clínica que pueda tener esa observación.

Es importante efectuar estudios para la detección de sífilis en toda persona con infección por VIH recién diagnosticada y, a la inversa, investigar infección por VIH en todo sujeto con sífilis recién

diagnosticada. Algunos autores han quedado convencidos por los informes que indican la persistencia de *T. pallidum* en el LCR de los sujetos infectados por el VIH después de cumplir el tratamiento habitual de la sífilis precoz con penicilina benzatínica, y recomiendan por ello que se analice el LCR en busca de indicios de neurosífilis en todos los pacientes con ambas infecciones, sea cual fuere el período clínico de la sífilis, y que se aplique el tratamiento de la neurosífilis si el LCR es anormal o no pudo analizarse. Otros autores no aconsejan el análisis sistemático del LCR de los pacientes con sífilis precoz coinfectados por el VIH y creen que el tratamiento convencional es suficiente. Es importante que todos los pacientes con sífilis se realicen pruebas serológicas después del tratamiento, en particular los infectados por el virus de inmunodeficiencia adquirida.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

Tratamiento de la sífilis adquirida

Las directrices de los CDC para 2002 en cuanto al tratamiento de la sífilis se resumen en el cuadro 153-3 y se exponen en párrafos siguientes. El mejor fármaco para todos los períodos de la sífilis es la bencilpenicilina que, en bajas concentraciones, destruye *T. pallidum*, aunque se necesita un plazo prolongado de contacto con el antibiótico debido a la lentitud con que se multiplica este microorganismo. La eficacia de la penicilina en la sífilis sigue sin disminuir después de 50 años de utilización para tratar esta enfermedad. Otros antibióticos eficaces en la sífilis son las tetraciclinas, la eritromicina y las cefalosporinas. Los aminoglucósidos y la espectinomicina sólo inhiben *T. pallidum* en dosis muy altas, y las sulfamidas y las quinolonas son ineficaces. La azitromicina puede resultar muy útil como agente eficaz de administración oral contra *T. pallidum*.

Cuadro 153-3. Recomendaciones para el tratamiento de la sífilis[a]

Etapa de la sífilis	Pacientes sin alergia a la penicilina	Pacientes con alergia confirmada a la penicilina
Primaria, secundaria o temprana latente	Penicilina G benzatínica (dosis única de 2.4 mU por vía IM)	Clorhidrato de tetraciclina (500 mg PO 4 veces al día) o doxiciclina (100 mg PO dos veces al día) durante dos semanas
Tardía latente (o latente de duración no precisada), cardiovascular o terciaria benigna	Punción lumbar con	Punción lumbar
	LCR normal: penicilina G benzatínica (2.4 mU IM, semanalmente durante tres semanas)	LCR normal y paciente sin infección por VIH: clorhidrato de tetraciclina (500 mg PO cuatro veces al día) o doxiciclina (100 mg PO dos veces al día) durante cuatro semanas
	LCR anormal: tratar igual que en la neurosífilis	LCR normal y con infección por VIH: desensibilización y tratamiento con penicilina si no es posible asegurar la observancia terapéutica
		LCR anormal: tratar igual que en la neurosífilis

Neurosífilis (asintomática o sintomática)	Penicilina acuosa G (18-24 mU/día IV, con la administración de 3-4 mU c/4 h o goteo continuo intravenoso) durante 10 a 14 días	Desensibilización y tratamiento con penicilina
	o	
	Penicilina G procaínica acuosa (2.4 mU/día IM) y, además, probenecid oral (500 mg 4 veces al día), ambos durante 10 a 14 días	
Sífilis en el embarazo	Según la etapa clínica	Desensibilización y tratamiento con penicilina

[a] Véase en el texto una exposición amplia sobre el tratamiento de la sífilis en personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Abreviaturas: mU, millón de unidades; PO, por vía oral; LCR, líquido cefalorraquídeo.

Se considera que para curar la sífilis se necesitan niveles séricos de bencilpenicilina ≥0.03 µg/ml durante por lo menos siete días. La frecuencia de las recidivas con una determinada pauta aumenta a medida que la infección evoluciona desde la incubación a la sífilis primaria seronegativa, a la sífilis primaria seropositiva, a la sífilis secundaria y a la sífilis tardía. Por tanto, es probable, aunque no está probado, que para obtener la curación, el tratamiento tenga que ser más prolongado a medida que avanza progresivamente la infección.

Pacientes con sífilis precoz y sus contactos

Se aconseja utilizar un tratamiento preventivo (abortivo o "epidemiológico") en los casos expuestos a un contagio en los tres meses anteriores pero que son seronegativos y no muestran signos de sífilis. Antes de administrar el tratamiento no deben ahorrarse esfuerzos para confirmar el diagnóstico por examen directo o con pruebas serológicas. *Las pautas que se recomiendan para la prevención son las mismas que para tratar la sífilis precoz*.

La bencilpenicilina benzatínica es el fármaco más utilizado para tratar la sífilis precoz, aunque este fármaco inyectado es más doloroso que la bencilpenicilina procaína. Una sola dosis de 2.4 millones de U consigue la curación de más de 95% de los casos de sífilis primaria. Como la eficacia del antibiótico puede ser algo menor en la sífilis secundaria, algunos médicos aconsejan en este período de la enfermedad una segunda dosis de 2.4 millones de U una semana después de la primera inyección. Los pacientes con sífilis precoz e infectados por el VIH pueden tener síntomas de recidiva después del tratamiento con bencilpenicilina benzatínica. Como el riesgo de recidivas neurológicas puede ser mayor en los sujetos infectados por el VIH, algunos expertos recomiendan analizar el LCR de los sujetos seropositivos al VIH y con sífilis en cualquier período, para indicar el tratamiento apropiado de la neurosífilis si se encuentra cualquier signo de sífilis del sistema nervioso central.

En los pacientes con sífilis precoz que tienen alergia a la penicilina se aconseja un ciclo terapéutico

de dos semanas con tetraciclina o doxiciclina. Estas pautas son aparentemente eficaces aunque no se han realizado estudios comparativos y puede haber problemas para cumplir bien el tratamiento. Pocos estudios sugieren que la ceftriaxona (1 g/día por vía intramuscular o intravenosa durante ocho a 10 días) y la azitromicina (una sola dosis oral de 2 g) sean eficaces contra la sífilis temprana. Los regímenes no penicilínicos mencionados no han sido evaluados en personas infectadas de VIH, por lo cual deben usarse con precaución.

Sífilis latente tardía y sífilis tardía

Si se encuentran alteraciones del LCR, se debe aplicar el tratamiento de la neurosífilis. La pauta que se aconseja para la sífilis latente tardía con LCR normal, para la sífilis cardiovascular y para la sífilis tardía benigna (gomas) es la bencilpenicilina benzatínica, 2.4 millones de U por vía intramuscular una vez a la semana durante tres semanas seguidas (7.2 millones de U en total). La doxiciclina o la tetraciclina (durante cuatro semanas) constituyen otra alternativa válida en los pacientes con alergia a la penicilina que presentan sífilis latente o sífilis tardía con LCR normal. Las personas infectadas por VIH y alérgicas a la penicilina que muestran sífilis latente o tardía, deben ser desensibilizadas y recibir dicho antibiótico si no se tiene seguridad del cumplimiento del régimen ni de su asiduidad para la vigilancia clínica. La respuesta al tratamiento de la sífilis terciaria benigna suele ser impresionante, mientras que la obtenida en la sífilis cardiovascular no es tan espectacular porque el aneurisma aórtico y la insuficiencia aórtica no pueden corregirse con el tratamiento antibiótico.

Neurosífilis

La bencilpenicilina benzatínica en dosis totales de hasta 7.2 millones de U en los adultos y de 50 000 U/kg de peso en los lactantes no produce niveles detectables de bencilpenicilina en el LCR, y pueden aparecer recidivas de neurosífilis asintomática en los pacientes tratados con 2.4 millones de U; ese riesgo puede ser mayor en los pacientes infectados por el VIH. Por tanto, no se aconseja el uso exclusivo de bencilpenicilina benzatínica para tratar la neurosífilis. Por otro lado, se supone que la administración intravenosa de bencilpenicilina en las dosis recomendadas garantiza unas concentraciones treponemicidas de bencilpenicilina en el LCR. La mejoría clínica que se obtiene en la sífilis meníngea con la penicilina resulta evidente, pero la respuesta al tratamiento de la neurosífilis parenquimatosa es variable. En general, cuando la neurosífilis ya ha causado lesiones, es posible que el tratamiento no modifique los síntomas pero puede detener el empeoramiento progresivo de la enfermedad.

En algunas publicaciones recientes se han descrito recidivas neurológicas después de tratar con dosis altas de penicilina por vía intravenosa la neurosífilis de los pacientes infectados por el VIH. No se han estudiado otras opciones terapéuticas, pero resulta esencial realizar un detallado seguimiento, ya que en esos pacientes está justificado repetir el tratamiento.

Ningún dato respalda el uso de antibióticos (salvo la penicilina G) para tratar la neurosífilis; sin embargo, merecería una valoración más detallada el empleo de cefalosporinas de tercera

generación y de azitromicina. En individuos con alergia a la penicilina demostrada por cutirreacciones, las medidas recomendadas son la desensibilización y la penicilinoterapia.

Tratamiento de la sífilis en el embarazo

En la primera visita prenatal, toda embarazada deberá someterse a una prueba no treponémica, misma que habrá de repetirse en el tercer trimestre y en el parto en toda mujer con riesgo alto de exposición. En la embarazada no tratada en quien se sospeche sífilis, resulta esencial la evaluación expedita y el comienzo de un tratamiento acorde a la fase de la enfermedad. Habrá que indicar por anticipado a la mujer el riesgo de que surja una reacción de Jarisch-Herxheimer que puede traer consigo contracciones uterinas prematuras leves que, sin embargo, pocas veces culminan en parto prematuro.

La penicilina es el único fármaco recomendado contra la sífilis en el embarazo. Si la mujer tiene alergia corroborada a dicho antibiótico, habrá que emprender desensibilización y penicilinoterapia según las directrices terapéuticas de los CDC para 2002. Una vez finalizado el tratamiento, hay que repetir mensualmente una prueba no treponémica cuantitativa durante todo el embarazo. Las mujeres tratadas cuyos títulos se elevan al cuádruplo, o que no descienden cuatro veces a lo largo de un período de tres meses, deben someterse a un nuevo tratamiento.

Evaluación y tratamiento de la sífilis congénita

Los recién nacidos de una madre con pruebas serológicas positivas también pueden tener positivas esas mismas pruebas según estén o no infectados, debido al paso a través de la placenta de los anticuerpos IgG de la madre. Unos títulos persistentes o en ascenso indican que existe infección, y el lactante debe ser tratado. El anticuerpo IgM neonatal se detecta en el suero del cordón del neonato con las pruebas Captia-M o FTA-ABS de IgM 19S de sífilis. Su detección denota infección activa. En el caso de productos asintomáticos nacidos de mujeres sometidas a penicilinoterapia adecuada durante el embarazo, se pueden realizar cada mes pruebas no treponémicas cuantitativas, para vigilar la disminución adecuada de los títulos de anticuerpos.

El *lactante debe tratarse al nacer* si la madre es seropositiva y ha sido tratada con penicilina en el tercer trimestre, si el tratamiento con penicilina ha sido insuficiente o si se trató con un fármaco distinto de la penicilina; si se desconoce la clase de tratamiento realizado; o si se supone que el seguimiento del lactante va a ser difícil. Es conveniente obtener pruebas del diagnóstico antes de aplicar el tratamiento a estos casos. Se debe analizar el LCR para disponer del valor basal de sus componentes antes del tratamiento. La penicilina es el único fármaco que se aconseja para tratar la sífilis de los lactantes, y las dosis que deben administrarse en la sífilis congénita tardía se calculan de la misma manera que en el lactante afectado, hasta que la dosis basada en el peso corporal se iguala con la utilizada en la neurosífilis del adulto. En las instrucciones de los CDC de 2002 se recogen ciertas recomendaciones específicas para el tratamiento de los lactantes.

Reacción de Jarisch-Herxheimer

Al comenzar el tratamiento de la sífilis puede aparecer una reacción por lo común leve, pero

espectacular, que produce fiebre (con elevación térmica media de 1.5°C), escalofríos, mialgias, cefalalgias, taquicardia, aumento de la frecuencia respiratoria, incremento de los neutrófilos circulantes y vasodilatación acompañada de ligera hipotensión. Esta reacción se observa en cerca de 50% de los pacientes con sífilis primaria, en 90% de los casos de sífilis secundaria, y en 25% de los que padecen sífilis latente precoz, y la defervescencia tiene lugar a las 12 a 24 h. En la neurosífilis, esta reacción se retrasa más, y la fiebre alcanza su acmé al cabo de 12 a 14 h. El eritema y el edema de las lesiones mucocutáneas se acentúan en los pacientes con sífilis secundaria. Es necesario advertir a los pacientes sobre la posible aparición de estas molestias y que pueden tratarse de manera sintomática. Para tratar esta reacción, que es leve y transitoria, no se necesitan esteroides ni otros agentes antiinflamatorios.

Evaluación sucesiva de la respuesta al tratamiento

La respuesta de la sífilis precoz al tratamiento se debe comprobar vigilando los títulos de la VDRL o la RPR (cuadro 153-4). En los pacientes infectados también por el VIH se aconseja que las pruebas serológicas se realicen con mayor frecuencia. Como el FTA-ABS y las pruebas de aglutinación siguen siendo positivas en la mayoría de los pacientes tratados de sífilis seropositiva, estas pruebas no sirven para vigilar sucesivamente la respuesta al tratamiento. Después de tratar con satisfacción un primer episodio seropositivo de sífilis primaria o secundaria, los títulos de VDRL descienden progresivamente y se negativizan a los 12 meses en 40 a 75% de las formas seropositivas primarias, y en 20 a 40% de las formas secundarias. En los pacientes con antecedentes de sífilis, el descenso de los títulos es más lento y es menos probable que la VDRL o la RPR se vuelvan negativas. Habrá que considerar la necesidad de emprender un nuevo tratamiento si las respuestas serológicas no son adecuadas o si los signos clínicos persisten o reaparecen. No debe escatimarse ningún esfuerzo para distinguir un fracaso terapéutico de una reinfección, para lo cual hay que analizar el LCR. Cuando se sospecha un fracaso terapéutico, en particular si el LCR es anormal, el paciente debe someterse al tratamiento de la neurosífilis. Si después de repetir el tratamiento, el paciente sigue siendo seropositivo pero no tiene síntomas, no se necesita ningún tratamiento más. Los pacientes tratados de sífilis latente tardía al principio suelen mostrar unos títulos bajos de VDRL o RPR y puede que no desciendan cuatro veces después del tratamiento con penicilina; cerca de 50% de estos casos seguirán siendo seropositivos (con títulos bajos) tras el tratamiento, durante años. No está justificado repetir el tratamiento, salvo que se eleven los títulos o aparezcan signos y síntomas de sífilis.

Cuadro 153-4. Valoración recomendada de vigilancia después del tratamiento de la sífilis

Etapa de la sífilis	Pruebas por realizar	Momento de realizar la prueba	Considerar repetición del tratamiento[a] si:
Primaria o secundaria	RPR cuantitativa o VDRL[b]		1. Aumenta cuatro tantos el título de anticuerpos *o*
		Persona sin infección por VIH: 6 y 12 meses	2. El título no disminuye cuatro tantos o la prueba sigue siendo reactiva a los seis meses *o*
		Persona con infección por VIH: 3, 6, 9 y 12 meses	3. Persisten o reaparecen signos clínicos
Latente o tardía	RPR cuantitativa o VDRL[b]	6, 12 y 24 meses	1. El título de anticuerpos aumenta cuatro tantos *o*
			2. El título inicial de 1:32 o mayor no disminuye cuatro tantos a los seis meses *o*
			3. Se desarrollan nuevos signos clínicos
Neurosífilis (asintomática o sintomática)	1. Si al principio se corroboró la presencia de pleocitosis en el LCR, repetir el estudio de ese líquido	1. Cada seis meses, hasta que se normalice el número de células en el LCR	1. El número de células en el LCR no disminuyó a los seis meses *o*
	2. Vigilar en forma seriada la disminución de los niveles de proteínas y las cifras de LCR-VDRL en el LCR (nota: la disminución del nivel puede ser lenta)	2. Hasta que se normalice	2. El LCR no es normal después de dos años
	3. RPR cuantitativa o VDRL[b]	3. A los 6, 12, 18 y 24 meses	

[a] Se intentará diferenciar entre reinfección e ineficacia del tratamiento. Si parece real esta última posibilidad, se hará un estudio del LCR; si arroja resultados normales se tratará como si hubiera sífilis latente tardía (cuadro 153-3). Si hay anormalidades del LCR, se trata como se haría en la neurosífilis (cuadro 153-3).

[b] No son comparables los títulos de VDRL y RPR; es importante utilizar la misma prueba en cada muestra utilizada en estudios de vigilancia.

Abreviaturas: LCR, líquido cefalorraquídeo; RPR, reagina plasmática rápida; LCR-VDRL, estudio VDRL en líquido cefalorraquídeo.

La actividad de la neurosífilis guarda su relación más fuerte con la pleocitosis en el LCR, y tal variable constituye el índice más sensible de respuesta al tratamiento. La pleocitosis en el LCR disminuye a niveles normales tras un lapso de tres a 12 meses en personas adecuadamente tratadas que no tengan infección por VIH. La persistencia de pleocitosis leve en personas infectadas por VIH quizá se deba a la presencia de éste en el LCR; a veces es difícil distinguir entre esta situación y la ineficacia terapéutica. Los mayores niveles de proteínas en el LCR disminuyen con más lentitud y el título de VDRL en el LCR disminuye poco a poco en el transcurso de años.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Inmunidad a la sífilis y prevención

La rapidez de la aparición y la evolución de la resistencia adquirida a *T. pallidum* después de infección natural o experimental depende de la magnitud del estímulo antigénico, que a su vez depende del tamaño del inóculo infectante (número de microorganismos) y la duración de la infección antes del tratamiento. No se ha definido la utilidad de los anticuerpos séricos para crear inmunidad contra la sífilis, en la inmunidad específica de cepas. Se piensa que la inmunidad de tipo celular es de máxima importancia en la protección inmunitaria y en la curación de lesiones tempranas. La infiltración celular, predominantemente a base de linfocitos T y de macrófagos, genera un entorno de citocinas T_H1 compatible con la eliminación de microorganismos por parte de los macrófagos activados. Los anticuerpos específicos intensifican la fagocitosis, que es necesaria para la destrucción de *T. pallidum* mediada por macrófagos. Algunos datos inéditos recientes indican que durante la infección por *T. pallidum* surgiría variación en la secuencia de TprK. Tal observación sugiere que la variación antigénica participa en la persistencia de la infección y en la predisposición a la reinfección por otra cepa.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Centers for Disease Control and Prevention: 2002 sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR 51(RR-6):18, 2002

Centurion-Lara A et al: The *trpK* gene is heterologous among *T. pallidum* strains and has multiple alleles. Infect Immun 68:824, 1999

Hook EW III et al: A randomized, comparative pilot study of azithromycin versus benzathine penicillin G for treatment of early syphilis. Sex Transm Dis 29:486, 2002 [PMID: 12172535]

Lukehart SA et al: Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: Implications for diagnosis and treatment. Ann Intern Med 109:855, 1988 [PMID: 3056164]

Marra CM et al: Risk factors for neurosyphilis (late-breaker abstract). 2002 National STD Prevention Conference (http://www.cdc.gov/nchstp/dstd/2002ConfAbstracts/2002ConfAbLatebreaker.htm)

McBroom RL et al: Secondary syphilis in persons infected with and not infected with HIV-1: A comparative immunohistologic study. Am J Dermatopathol 21:432, 1999 [PMID: 10535571]

Michelow IC et al: Central nervous system infection in congenital syphilis. N Engl J Med 346:1792, 2002 [PMID: 12050339]

Morgan CA et al: Segregation of B and T cell epitopes of *Treponema pallidum* repeat protein K to variable and conserved regions during experimental syphilis infection. J Immunol 169:952, 2002 [PMID: 12097401]

Musher DM et al: Effect of human immunodeficiency virus infection on the course of syphilis and on the response to treatment. Ann Intern Med 113:872, 1990 [PMID: 2240901]

Rolfs RT et al: A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 337:307, 1997 [PMID: 9235493]

Rompalo AM et al: Modification of syphilitic genital ulcer manifestations by coexistent HIV infection. Sex Transm Dis 28:448, 2001 [PMID: 11473216]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Introducción

Las treponematosis endémicas o no venéreas son infecciones bacterianas producidas por microorganismos emparentados con la subespecie *pallidum* de *Treponema pallidum*, el agente causal de la sífilis venérea (cap. 153). El pian, la pinta y la sífilis endémica se diferencian de la sífilis venérea por su forma de transmisión, la edad de adquisición, la distribución geográfica y las características clínicas. Estas infecciones se concentran principalmente en las regiones rurales de los países en vías de desarrollo, de manera que en Estados Unidos y Europa sólo se observan en los inmigrantes recientes procedentes de regiones endémicas. La mayor parte de nuestros "conocimientos" acerca de las treponematosis endémicas procede de las impresiones y observaciones de los trabajadores sanitarios que han visitado las zonas endémicas; no se ha realizado prácticamente ningún estudio bien diseñado sobre la evolución natural, el diagnóstico o el tratamiento de estas infecciones. En el cuadro 154-1 se incluye una comparación de las infecciones producidas por treponemas.

Cuadro 154-1. Comparación de los treponemas y las enfermedades que causan

Característica	Sífilis venérea	Pian	Sífilis endémica	Pinta
Microorganismo	Subespecie *pallidum* de *T. pallidum*	Subespecie *pertenue* de *T. pallidum*	Subespecie *endemicum* de *T. pallidum*	*T. carateum*
Forma de transmisión	Sexual, transplacentaria	Contacto piel-piel	Contacto ámbito doméstico: boca a boca o al compartir utensilios de bebida/comida	Contacto piel-piel
Edad habitual de adquisición	Adulto	Niñez temprana	Niñez temprana	Niñez tardía
Lesión primaria	Úlcera cutánea (chancro)	Papiloma, a menudo ulcerativo	No se suele observar	Pápula no ulcerada con lesiones satélite, prurito

Localización	Genital, bucal, anal	Extremidades	Bucal	Extremidades, cara
Lesiones secundarias	Lesiones mucocutáneas; condiloma plano	Lesiones papuloescamosas cutáneas; osteoperiostitis	Lesiones mucocutáneas floridas (placas mucosas, pápulas escindidas, condiloma plano); osteoperiostitis	Pintides, pigmentadas, pruriginosas
Recidivas infecciosas	Aproximadamente, 25%	Frecuentes	Desconocido	Ausentes
Complicaciones tardías	Lesiones gomosas, afección cardiovascular y del SNC[a]	Lesiones gomosas destructivas en piel, hueso, cartílago	Lesiones gomosas destructivas en piel, hueso, cartílago	Máculas no destructivas, discrómicas, acrómicas

[a] La afección del SNC en las treponematosis endémicas ha sido postulada por algunos investigadores (véase el texto).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

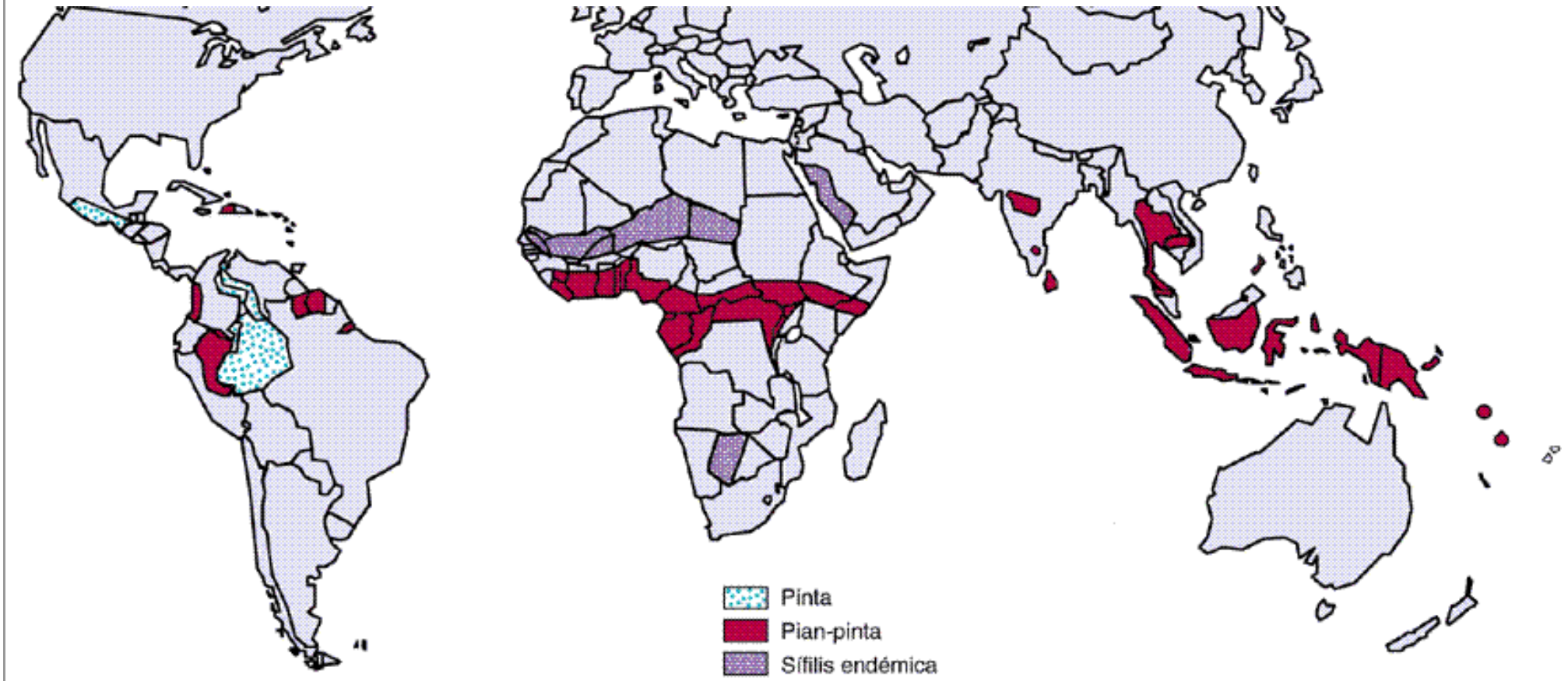
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Epidemiología

Las treponematosis endémicas son enfermedades crónicas que se adquieren durante la niñez y que, al igual que la sífilis, pueden causar manifestaciones tardías graves años después de la infección inicial. Estas infecciones eran muy frecuentes en África, Asia y América del Sur cuando la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la UNICEF iniciaron una campaña de erradicación que tuvo mucho éxito. Se ha estimado que entre 1952 y 1969 se analizaron más de 160 millones de personas en busca de infecciones por treponemas, y recibieron tratamiento más de 50 millones de casos, contactos y pacientes con infección latente. Este programa de erradicación constituye uno de los logros más importantes de la OMS debido a que la prevalencia del pian activo disminuyó desde >20% hasta <1% en muchas regiones rurales, y la sífilis endémica fue erradicada en Bosnia. En los decenios transcurridos desde la finalización de los programas de erradicación, la ausencia de mecanismos de vigilancia y el destino de los recursos hacia otras necesidades más acuciantes ha dado lugar al resurgimiento de estas infecciones en algunas regiones, especialmente en África. En la figura 154-1 se recoge la distribución geográfica estimada de las treponematosis endémicas en el decenio de 1990. A principios del decenio de 1980, la OMS llevó a cabo una serie de reuniones de carácter regional relativas a las treponematosis endémicas, y se identificaron las zonas de reaparición de la morbilidad por pian en África occidental (Costa de Marfil, Ghana, Togo, Benín) con extensión hasta la República Centroafricana y las zonas rurales de la República Democrática del Congo (anteriormente Zaire). Se ha estimado que la prevalencia de la sífilis endémica es >10% en algunas regiones de Mali, Niger, Burkina Faso y Senegal. En Asia y en el Pacífico occidental, el pian es todavía una infección prevalente en Indonesia, Papúa-Nueva Guinea y las islas Salomón; también se han detectado casos en Laos y Kampuchea. En América, persisten focos de pian en Haití

y otras islas del Caribe, Perú, Colombia, Ecua-dor, Brasil, Guyana y Surinam. La pinta está limitada a América Central y a la parte norte de Sudamérica, donde se observan casos infrecuen-tes y sólo en zonas muy apartadas. No se cuenta con datos exactos de prevalencia de las treponematosis endémicas, porque no se ha hecho vigilancia activa de tales enfermedades. La OMS calcula que en el mundo existen 2.6 millones de casos, de los cuales 460 000 son infecciosos.

FIGURA 154-1.



Distribución geográfica de las treponematosis endémicas en el decenio de 1990. (Cortesía de la *Organización Mundial de la Salud.*)

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Microbiología

Los agentes causales de las treponematosis endémicas son la subespecie *pertenue* de *T. pallidum* (pian), la subespecie *endemicum* de *T. pallidum* (sífilis endémica) y *T. carateum* (pinta). Estos microorganismos, que han sido muy poco estudiados, son morfológicamente idénticos a la subespecie *pallidum* de *T. pallidum* y hasta el momento no se han observado diferencias antigénicas entre los diferentes treponemas patógenos. Ha existido una controversia sobre la posibilidad de que las treponematosis estén producidas por microorganismos diferentes o por el mismo microorganismo, de manera que las manifestaciones clínicas y las vías de transmisión podrían estar definidas por el clima y el tipo de cultura de la población afectada. Tres de los cuatro microorganismos han sido situados en la misma especie debido a su similitud genética; el cuarto (*T. carateum*) se sigue considerando una especie distinta debido sencillamente a que no ha sido posible conseguir microorganismos para su estudio genético. No obstante, se ha definido una característica molecular que se puede utilizar para diferenciar la subespecie *pallidum* de *T. pallidum* respecto de las subespecies no venéreas de *T. pallidum*, y en estudios no publicados se ha identificado un grupo de diferencias características en la familia del gen *tpr* entre los treponemas venéreos y no venéreos. Todavía no se ha determinado si estas diferencias pueden estar en relación con las distintas formas de evolución clínica.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Características clínicas

Todas las infecciones producidas por treponemas se caracterizan por una serie de fases definidas de la enfermedad con una lesión primaria local, lesiones secundarias diseminadas, períodos de latencia y posibles lesiones tardías. En el pian y la sífilis endémica las manifestaciones primarias y secundarias suelen presentar solapamiento con gran frecuencia; las manifestaciones tardías de la pinta son muy leves en comparación con las lesiones destructivas de las otras treponematosis. Hoy en día, se prefiere clasificar la evolución clínica de las treponematosis endémicas en fases "inicial" y "tardía".

Las principales características clínicas que parecen ser diferentes entre la sífilis venérea y las infecciones no venéreas son la ausencia de transmisión congénita y de afección del sistema nervioso central (SNC) en las infecciones no venéreas. No sabemos si estas distinciones son precisas. Debido al alto grado de identidad genética entre estos microorganismos, existen pocas razones biológicas para suponer que la subespecie *endemicum* de *T. pallidum* y la subespecie *pertenue* de *T. pallidum* no pueden atravesar la barrera hematoencefálica o invadir la placenta. Por supuesto, estos microorganismos se pueden diseminar a otros tejidos a partir del punto de infección primaria, y pueden persistir durante decenios. En este sentido, se comportan como la subespecie *pallidum* de *T. pallidum*. La falta de diagnóstico de la infección congénita puede deberse al hecho de que las treponematosis no venéreas suelen adquirirse durante la niñez. Para el momento en que una niña infectada alcanza la madurez sexual, el riesgo de transmisión transplacentaria debe ser ya pequeño. La infección neurológica puede no haber sido reconocida en la infección treponematósica no venérea debido a la ausencia de personal médico con experiencia en las regiones endémicas, al período de años o decenios que transcurre entre la adquisición de la infección y la posible aparición de manifestaciones neurológicas, o a una baja incidencia de enfermedad neurológica sintomática.

Algunos de los datos publicados apoyan la transmisión congénita en el pian, así como la afección cardiovascular, oftalmológica y del sistema nervioso central (SNC) en esta enfermedad. Aunque las pruebas son convincentes, en particular en lo que se refiere a la afección del SNC, en la mayor parte de los estudios en los que se ha demostrado una incidencia relativamente alta (promedio, 24.9%) de alteraciones del líquido cefalorraquídeo (LCR) en los pacientes con pian no se ha realizado el control respecto a otras posibles causas de alteración del LCR, no se han incluido pruebas específicas para treponemas y no se ha realizado el seguimiento de los pacientes para comprobar la desaparición de las alteraciones tras el tratamiento anti-treponémico. Por tanto, aunque no se pueden establecer conclusiones definitivas acerca de la invasión del SNC y de la placenta por los treponemas no *pallidum*, puede ser erróneo aceptar sin discusión la suposición frecuentemente repetida de que estos microorganismos no dan lugar a manifestaciones neurológicas o a transmisión transplacentaria.

Pian

Llamada también *frambesia* o *bouba*, el pian es una infección crónica que en general se adquiere durante la niñez y que es producida por la subespecie *pertenue* de *T. pallidum*. La enfermedad se caracteriza por la aparición de una o varias lesiones primarias (denominadas el "pian madre") seguida del desarrollo de múltiples lesiones cutáneas diseminadas. Las lesiones iniciales pueden persistir durante muchos meses, tienen un carácter infeccioso y habitualmente recidivan en varias ocasiones durante los primeros años de la infección. Las manifestaciones tardías producen efectos destructivos y pueden afectar a la piel, los huesos y las articulaciones.

La infección se transmite por el contacto directo con las lesiones de carácter infeccioso, y la transmisión aumenta tras la rotura de la barrera cutánea por picaduras de insectos o por abrasiones. Los niños que presentan lesiones abiertas sin vendaje de cobertura transmiten con facilidad la infección al participar en juegos o al dormir con otros niños. Tras un período medio de incubación estimado en tres a cuatro semanas, la lesión inicial consiste en una pápula que se suele localizar en una extremidad y que más tarde se agranda (particularmente durante la estación húmeda y cálida) hasta convertirse en una lesión papilomatosa "en frambuesa" (de aquí la denominación de "frambesia") (fig. 154-2). Después, aparecen adenopatías regionales y la lesión primaria suele curar al cabo de seis meses; se supone que la diseminación se produce durante las primeras semanas o meses de la infección. De manera simultánea o consecutiva a la lesión primaria aparece una erupción secundaria generalizada que conlleva linfadenopatía también generalizada, la cual puede adoptar varias formas (macular, papular o papilomatosa) y que se suele infectar secundariamente con otras bacterias. Las

lesiones papilomatosas dolorosas en las plantas de los pies dan lugar a una marcha dolorosa en cangrejo ("pian de cangrejo"), y la periostitis puede causar dolor óseo nocturno y polidactilitis. Todas las lesiones cutáneas iniciales son infecciosas y las recidivas cutáneas son frecuentes durante los cinco primeros años. El pian tardío se diagnostica en cerca de 10% de los pacientes sin tratar y se manifiesta mediante lesiones gomosas en la piel y en los huesos largos, lesiones de hiperqueratosis en palmas y plantas, osteítis y periostitis, e hidrartrosis. Las lesiones gomosas tardías son característicamente muy destructivas y grandes. La destrucción de la nariz, el maxilar, el paladar y la faringe se denomina *gangosa* y es similar a las lesiones destructivas que se observan en la lepra y en la leishmaniosis.

FIGURA 154-2.



Manifestaciones clínicas de las treponematosis endémicas. *Izquierda:* lesiones primarias papilomatosas del pian. *Centro:* pápulas escindidas de la sífilis endémica inicial. *Derecha:* máculas pigmentadas de la pinta. (De *PL Perine et al.*)

Sífilis endémica

La sífilis endémica, también denominada *bejel*, *siti*, *dichuchwa*, *njovera* o *skerljevo*, es una infección crónica causada por la subespecie *endemicum* de *T. pallidum*. Al igual que otras treponematosis endémicas, la sífilis endémica es crónica y se adquiere durante la niñez. Las lesiones iniciales se localizan principalmente en

las mucosas y las estructuras mucocutáneas, y la infección se puede transmitir por contacto directo o al compartir utensilios de bebida y comida. Se ha sugerido que los insectos pueden facilitar la transmisión, pero no se ha demostrado. La lesión inicial, por lo común una pápula dentro de la boca (fig. 154-2), suele pasar inadvertida, después de lo cual aparecen placas en la mucosa de esa zona y lesiones mucocutáneas que semejan los condilomas planos de la sífilis secundaria. Esta erupción puede durar meses o incluso años, y los treponemas se pueden demostrar fácilmente en las lesiones iniciales. Son frecuentes la periostitis y la linfadenopatía regional. Tras un período de latencia variable, pueden aparecer las manifestaciones tardías entre las que se incluyen las lesiones gomosas óseas y cutáneas. Las lesiones gomosas destructivas, la osteítis y la gangosa son más frecuentes en la sífilis endémica que en el pian tardío. Las lesiones gomosas en los pezones aparecen en las mujeres que han padecido previamente sífilis endémica y que dan el pecho a lactantes con lesiones bucales. Por tanto, parece que la lesión tardía puede ser el resultado de la exposición repetida de un hospedador sensibilizado.

Pinta

La pinta (también denominada *mal de pinto*, *carate*, *azul* o *purupuru*) constituye la forma más benigna de las infecciones treponémicas y está causada por *T. carateum*. Esta enfermedad presenta tres fases que se caracterizan por cambios importantes en la coloración de la piel (fig. 154-2), pero no da lugar a lesiones destructivas ni afecta a otros tejidos. La transmisión se produce por contacto directo, por lo común durante la última parte de la niñez. La pápula inicial se localiza con mayor frecuencia en las extremidades o la cara, y es pruriginosa. Tras un período que va desde uno a muchos meses de infección, aparecen múltiples lesiones secundarias diseminadas (*pintides*). Al principio estas lesiones tienen una coloración roja, pero más tarde adquieren una fuerte pigmentación hasta alcanzar finalmente un color azul pizarra oscuro. Las lesiones secundarias son infecciosas y muy pruriginosas, y pueden persistir durante años. Las lesiones pigmentadas tardías se denominan *máculas discrómicas* y contienen treponemas. Con el paso del tiempo, la mayor parte de las lesiones pigmentadas presenta diferentes grados de despigmentación, adoptando un color marrón o incluso blanco y dando a la piel un aspecto moteado. Las lesiones acrómicas blancas son características de la fase tardía.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

El diagnóstico de las treponematosis endémicas se realiza según las manifestaciones clínicas y, cuando se tienen a disposición, las pruebas serológicas. Las mismas pruebas que se utilizan en la sífilis venérea (cap. 153) presentan reactividad en todas las infecciones treponémicas, y no existe ninguna prueba serológica que permita discriminar las diferentes infecciones. Las infecciones treponémicas no venéreas se deben considerar en la evaluación diagnóstica de una serología sifilítica reactiva en cualquier persona que proceda de una región endémica.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

El tratamiento recomendado para los pacientes y sus contactos es penicilina benzatínica a una dosis de 1.2 millones de U por vía intramuscular; en los niños menores de 10 años de edad, esta dosis es de 600 000 U. No se han efectuado estudios con control en los que se demuestre que la dosis menor (que es de la mitad de la recomendada para pacientes y contactos en la sífilis venérea temprana) sea eficaz para detener la recidiva o el avance del proceso hasta fases tardías. No existen datos concluyentes de resistencia a la penicilina. No obstante, debido a que en Papúa-Nueva Guinea se han observado fracasos terapéuticos en la curación de las lesiones existentes con recidiva frecuente tras el tratamiento del pian, algunos expertos han sugerido duplicar la dosis recomendada de penicilina benzatínica. Son escasos los datos que sugieran eficacia de la tetraciclina para tratar la frambesia, pero tampoco existe información de ese tipo en el caso de otras trepanomatosis endémicas. De la simple experiencia acumulada con la sífilis venérea, se deduce que entre los recursos terapéuticos aplicables en sujetos alérgicos a la penicilina están doxiciclina, tetraciclina y eritromicina (en las dosis apropiadas contra la sífilis; cap. 153). En ocasiones, después de tratar las treponematosis endémicas surge la reacción de Jarisch-Herxheimer (cap. 153). Los títulos serológicos no treponémicos (con el método de Venereal Disease Research Laboratory [VDRL] o con la reagina plasmática rápida [*rapid plasma reagin,* RPR]) suelen disminuir después del tratamiento eficaz, pero a veces persiste la seropositividad.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Control

Las treponematosis endémicas se pueden controlar con tratamientos muy baratos. Sin embargo, debido a que las poblaciones afectadas suelen residir en localizaciones muy remotas, la disponibilidad de la asistencia médica es limitada. Aunque los programas de tratamiento a grandes poblaciones realizados hace tres decenios tuvieron un gran éxito, el tiempo transcurrido ha demostrado que la conservación del control requiere la vigilancia mediante programas de detección y mediante la investigación de los brotes, medidas de casi imposible aplicación en los países con necesidades mucho más acuciantes desde el punto de vista sanitario. Existe la preocupación de que, a medida que se disemina el VIH en los países en vías de desarrollo, esa diseminación pueda influir de manera importante en las manifestaciones y la forma de transmisión de las treponematosis endémicas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Antal GM et al: The endemic treponematoses. Microbes Infect 4:83, 2002 [PMID: 11825779]

Backhouse JL et al: Failure of penicillin treatment of yaws on Karkar Island, Papua New Guinea. Am J Trop Med 59:388, 1998 [PMID: 9749630]

Centurion-Lara A et al: Multiple alleles of *Treponema pallidum* repeat gene D in *Treponema pallidum* isolates. J Bacteriol 182:2332, 2000 [PMID: 10735882]

Centurion-Lara A et al: The flanking region sequences of the 15 kD lipoprotein gene differentiate pathogenic treponemes. J Infect Dis 177:1036, 1998 [PMID: 9534979]

Engelkens HJH et al: Nonvenereal treponematoses in tropical countries. Clin Dermatol 17:143, 1999 [PMID: 10330597]

Parish JL: Treponemal infections in the pediatric population. Clin Dermatol 18:687, 2000 [PMID: 11173204]

Perine PL et al: *Handbook of Endemic Treponematoses*. Geneva, World Health Organization, 1984

Román GC, Román LN: Occurrence of congenital, cardiovascular, visceral, neurologic, and neuro-ophthalmologic complications in late yaws: A theme for future research. Rev Infect Dis 8:760, 1986 [PMID: 3538316]

Walker SL et al: Yaws—a review of the last 50 years. Int J Dermatol 39:258, 2000 [PMID: 10809971]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical | Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Introducción

La leptospirosis es una enfermedad infecciosa de reconocimiento reciente cuya importancia va en aumento, como lo demuestran los grandes brotes registrados hace poco tiempo en Asia, América Central y del Sur y Estados Unidos. Es producida por leptospiras patógenas, que se caracteriza por un amplio espectro de manifestaciones clínicas que oscilan desde una infección inaparente hasta una enfermedad fulminante y fatal. La leptospirosis leve se puede presentar como un proceso seudogripal, es decir, con cefalalgias y mialgias. La leptospirosis grave se conoce también como *síndrome de Weil* y se caracteriza por ictericia, alteraciones de la función renal y diátesis hemorrágica.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

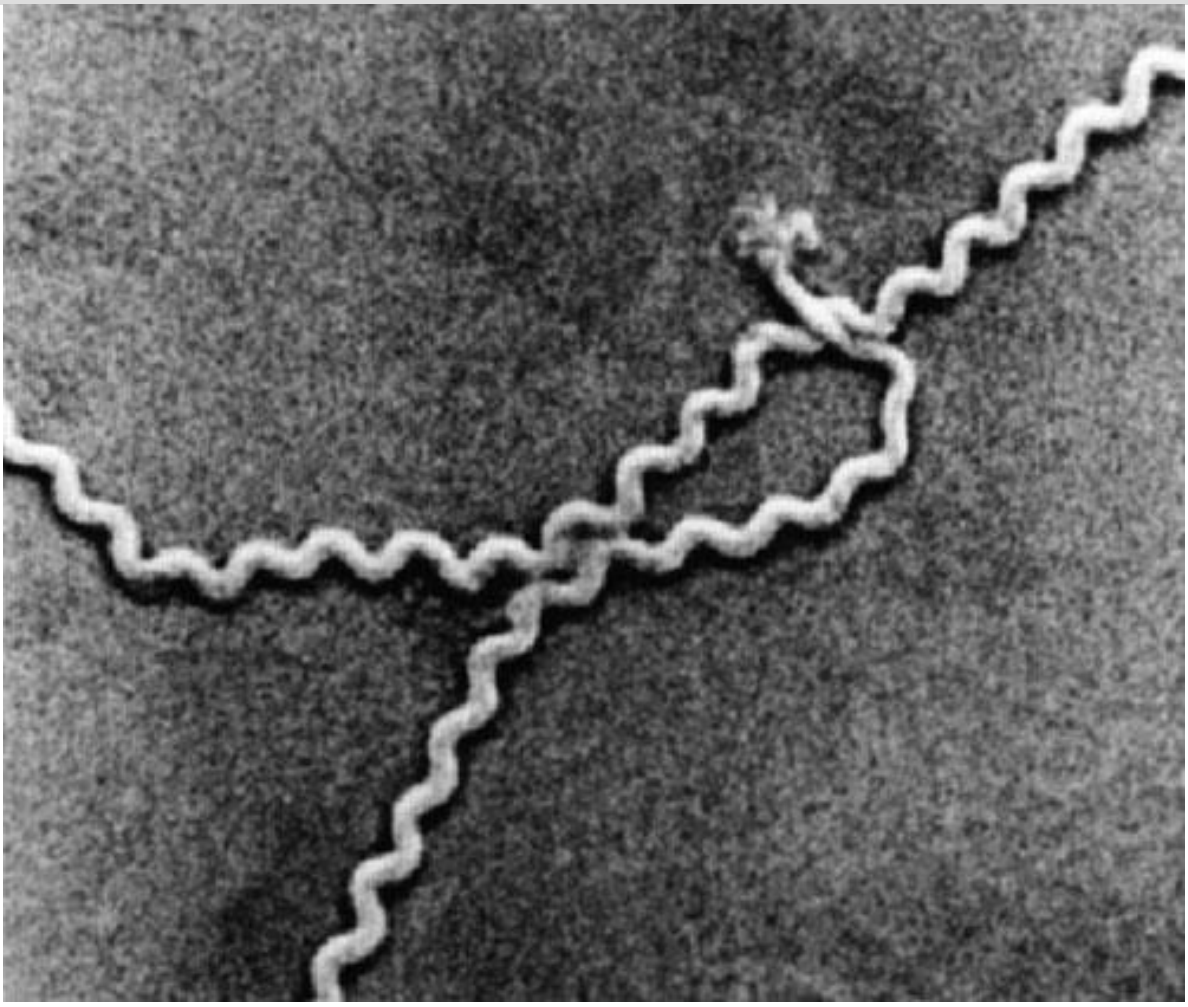
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Agentes causales

Las leptospiras son espiroquetas que pertenecen al orden Spirochaetales y a la familia Leptospiraceae. Tradicionalmente, el género *Leptospira* constaba de dos especies: la *L. interrogans* patógena y la *L. biflexa* que habita libremente en el medio. Se han identificado 16 especies genómicas de leptospiras patógenas, por su similitud en DNA, pero desde el punto de vista clínico y epidemiológico es más práctico utilizar una clasificación basada en diferencias serológicas. Las leptospiras patógenas se dividen en variedades serológicas (serovariedades), según su composición antigénica. Más de 200 serovariedades integran 25 grupos serológicos (serogrupos).

Las leptospiras son microorganismos espirales, finos y dotados de gran movilidad con extremos en forma de gancho y dos flagelos periplasmáticos, con los cuales horadan los tejidos (fig. 155-1). Estos microorganismos miden de 6 a 20 μm de longitud y aproximadamente 0.1 μm de anchura; apenas se tiñen y se detectan con el microscopio mediante la técnica del campo oscuro y previa tinción con una impregnación argéntica. Las leptospiras requieren medios y condiciones especiales para su proliferación; los cultivos tardan a veces semanas en hacerse positivos.

FIGURA 155-1.



Fotomicrografía electrónica de barrido de leptospiras.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Epidemiología

La leptospirosis es una importante zoonosis de distribución universal, que afecta por lo menos a 160 especies de mamíferos. El reservorio más importante son los roedores, ante todo las ratas, pero otros mamíferos silvestres así como animales domésticos y de granja también albergan estos microorganismos. Las leptospiras establecen una relación de simbiosis con el hospedador y a veces persisten durante años en el túbulo renal. Algunos serotipos se asocian con determinados animales; por ejemplo, el serotipo icterohaemorrhagiae/copenhageni con las ratas, el grippotyphosa con los ratones campestres, el hardjo con el ganado bovino, el canicola con los perros y el pomona con los cerdos, pero también pueden presentarse en otros animales.

Las leptospiras se pueden transmitir por contacto directo con la orina, la sangre o los tejidos de animales infectados, o por la exposición a un entorno contaminado; es rara la transmisión entre personas. Las leptospiras se eliminan en la orina y pueden sobrevivir durante muchos meses en el agua; por eso, ésta constituye un vehículo importante para su transmisión. Los brotes epidémicos de leptospirosis pueden deberse a la exposición a agua de lluvia contaminada por la orina de animales infectados, como se ha observado en Nicaragua. La leptospirosis ocurre por lo general en el trópico, ya que el clima y las condiciones desfavorables de trabajo e higiene favorecen la supervivencia del agente patógeno. En muchos países en desarrollo la leptospirosis es un problema al que no se concede la debida importancia. Poco a poco han aparecido datos fiables sobre la morbilidad y mortalidad relacionadas con la enfermedad. En 1999, se notificaron en China más de 500 000 casos y las tasas de mortalidad variaron de 0.9 a 7.9%. En ese mismo año se notificaron en Brasil más de 28 000 casos.

Las leptospiras infectan en pocas ocasiones al ser humano. No obstante, los 40 a 120 casos declarados anualmente en Estados Unidos a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) representan sin duda un número muy inferior al real. El riesgo es especialmente alto entre algunos profesionales como los veterinarios, los agricultores, los trabajadores de las estaciones depuradoras de aguas residuales, los empleados de los mataderos y los trabajadores de las piscifactorías. Estas personas pueden contagiarse de la leptospirosis tras la exposición directa o el contacto con el agua y suelo contaminados. También se ha detectado la leptospirosis en suburbios de ciudades en los que las poblaciones de ratas están en expansión. En un estudio publicado se describe la leptospirosis en los residentes en la ciudad de Baltimore expuestos de manera esporádica a la orina de rata.

Entre las causas más notables de leptospirosis están la exposición al microorganismo durante actividades recreativas, y el contacto con animales domésticos. El primer tipo de actividades, particularmente acuáticas, como el canotaje, el *surfing* a vela, la natación y el esquí acuático, implican riesgo de leptospirosis para estos deportistas. En 1998 surgió un gran brote entre deportistas y residentes de la comunidad después de un triatlón en Illinois. Entre los primeros, un factor de riesgo importante fue la ingestión de tragos de agua del lago. Las lluvias intensas que cayeron antes del triatlón, con deslaves de tierra, posiblemente incrementaron el grado de contaminación por leptospiras del agua lacustre.

La infección puede contraerse a veces durante los viajes al extranjero. En un estudio reciente efectuado en Holanda, 14% de los enfermos con leptospirosis confirmada habían contraído la infección durante viajes a países tropicales, en particular al sudeste de Asia. Se ha descrito también la transmisión por medio de accidentes de laboratorio, pero es rara. Otras veces, la leptospirosis sobreviene tras la inmersión imprevista en aguas contaminadas (p. ej., a causa de un accidente de tráfico). La mayor parte de los casos ocurre en varones; la incidencia alcanza su nivel máximo en el verano y otoño en los países occidentales, y en la estación de lluvias en el trópico.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patogenia

La patogenia de la leptospirosis no se conoce bien. Las leptospiras pueden introducirse en el organismo a través de las heridas cutáneas o incluso a través de la mucosa intacta, ante todo la conjuntiva y la que tapiza la bucofaringe y nasofaringe. El consumo de agua contaminada puede facilitar el paso de las leptospiras a través de la boca, la faringe o el esófago. Una vez que penetran los microorganismos se produce una leptospiremia y el patógeno se extiende por todos los órganos. La leptospira se multiplica en la sangre y en los tejidos, y puede aislarse tanto en la sangre como en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en los primeros cuatro a 10 días de la enfermedad. El estudio del LCR en ese lapso corrobora la presencia de pleocitosis en la mayor parte de los casos, pero sólo una pequeña proporción de enfermos termina por mostrar síntomas y signos de meningitis en ese período. Todos los tipos de leptospiras pueden lesionar la pared de los vasos sanguíneos de pequeño calibre; esta lesión da lugar a vasculitis con salida de elementos celulares y otros elementos intravasculares, incluyendo los eritrocitos. Las propiedades patógenas más importantes de las leptospiras son la adhesión a las superficies celulares y la toxicidad celular.

La vasculitis es la responsable de las manifestaciones más importantes de la enfermedad. Las leptospiras infectan fundamentalmente a los riñones y al hígado, pero pueden causar una lesión en cualquier órgano. En el riñón, los microorganismos emigran al intersticio, a los túbulos renales y a la luz tubular, y originan una nefritis intersticial y una necrosis tubular. La hipovolemia debida a la deshidratación y a los trastornos de la permeabilidad capilar contribuye a la insuficiencia renal. En el hígado se observa necrosis centrolobulillar con proliferación de las células de Kupffer. Sin embargo, la necrosis hepatocelular grave no representa un rasgo característico de la leptospirosis. La lesión pulmonar es consecuencia de la hemorragia y no de la inflamación. Cuando las leptospiras invaden el músculo estriado provocan tumefacción, degeneración vacuolar de las miofibrillas y necrosis focal. En los casos graves, la vasculitis altera finalmente la microcirculación y aumenta la permeabilidad capilar con la consiguiente pérdida de líquidos e hipovolemia.

Cuando se forman anticuerpos, las leptospiras se eliminan de todos los lugares del hospedador, excepto el ojo, los túbulos proximales renales y probablemente el cerebro, donde pueden persistir durante semanas o meses. La persistencia de las leptospiras en el humor acuoso da lugar ocasionalmente a uveítis crónica o recidivante. La respuesta inmunitaria generalizada ayuda a eliminar el microorganismo, pero también puede ocasionar una reacción inflamatoria sintomática. El incremento del título de anticuerpos coincide con la aparición de meningitis; esta relación sugiere

un posible mecanismo inmunitario.

Cuando se inicia el tratamiento antimicrobiano de la leptospirosis puede ocurrir una reacción de Jarisch-Herxheimer, parecida a la que se observa en otras enfermedades por espiroquetas. Si bien esta reacción se describía a menudo en las publicaciones antiguas, se produce muy rara vez en la leptospirosis y, en cualquier caso, es menos común en esta infección que en otras enfermedades producidas por espiroquetas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

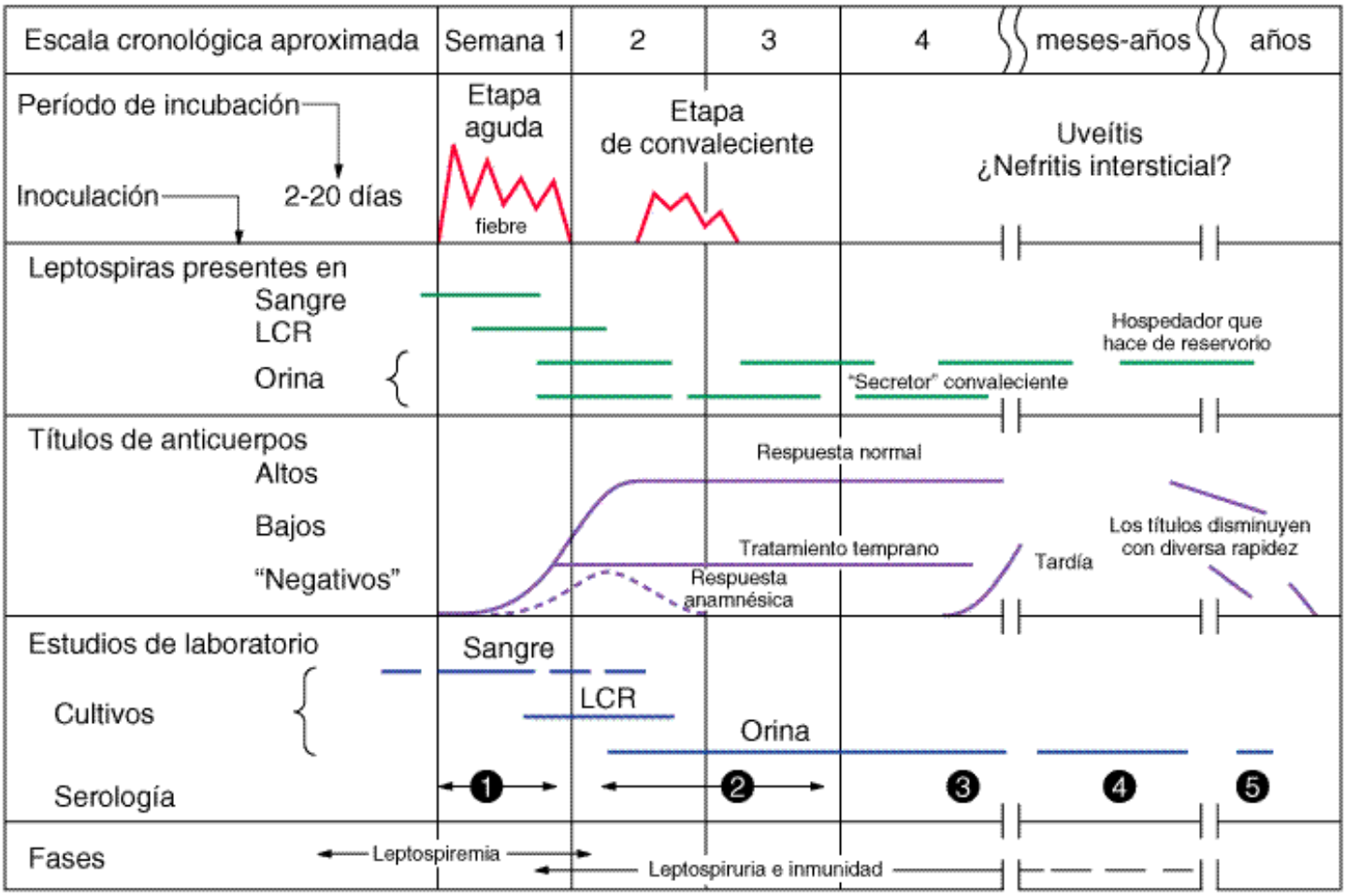
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

(fig. 155-2) Es importante destacar en la historia clínica los posibles antecedentes de exposición a materiales contaminados. Entre un 15 y 40% de las personas expuestas y que no padecen la enfermedad, muestran pruebas serológicas de una infección previa asintomática. En los casos sintomáticos, las manifestaciones clínicas de la leptospirosis varían desde leves hasta graves o incluso letales. Más de 90% de los enfermos con síntomas sufren la variante leve y por lo general anictérica de la leptospirosis, con o sin meningitis asociada. La leptospirosis grave con ictericia profunda (síndrome de Weil) aparece en un 5 a 10% de las personas infectadas. Se ha refutado la idea de que diferentes síndromes clínicos dependen de serogrupos específicos.

FIGURA 155-2.



Naturaleza bifásica de la leptospirosis y estudios importantes en sus diferentes etapas. Las muestras 1 y 2, para uso en serología, son de suero de la fase aguda de la enfermedad; la muestra 3 es suero de convaleciente, que puede facilitar la detección de una respuesta inmunitaria tardía, y las muestras 4 y 5 fueron obtenidas en sesiones de vigilancia en que se suministraron datos epidemiológicos como el supuesto grupo serológico infectante. LCR, líquido cefalorraquídeo. [Adaptado de Levett (con autorización de *Turner LH: Leptospirosis. BMJ 1:231, 1969*) y con permiso de la *American Society for Microbiology and the BMJ Publishing Group.*]

En general, el período de incubación dura de una a dos semanas, pero oscila entre dos y 20 días (fig. 155-2). En los casos típicos, la fase de leptospiremia aguda va seguida de una fase de leptospiruria inmunitaria. No siempre se pueden diferenciar estas dos fases, ni en los casos más leves aparece siempre la segunda.

Leptospirosis anictérica

La leptospirosis puede presentarse como un proceso seudogripal agudo con fiebre, escalofríos, cefalalgia intensa, náusea, vómito y mialgias. El dolor muscular, ante todo en las pantorrillas, el dorso y el abdomen, constituye un rasgo muy importante de esta infección. Otras manifestaciones menos frecuentes son el dolor de garganta y la erupción cutánea. En general, el enfermo refiere una cefalalgia intensa (frontal o retroorbitaria) y a veces sufre fotofobia. En ocasiones se observa una evidente confusión mental. No es rara la afección pulmonar, que suele manifestarse por tos y dolor precordial y, en algunos casos, por hemoptisis.

El dato más común en la exploración física es la fiebre, junto con la conjuntivitis. Otros signos menos frecuentes comprenden el dolor muscular con la palpación, linfadenopatías, inyección faríngea, erupción cutánea, hepatomegalia y esplenomegalia. La erupción puede ser maculosa, maculopapulosa, eritematosa, urticarial o hemorrágica. A veces se detecta una ictericia leve.

Los síntomas remiten en la mayoría de los enfermos en una semana. La enfermedad recidiva en algunas ocasiones tras un plazo de uno a tres días. El comienzo de esta segunda fase (inmunitaria) coincide con la aparición de los anticuerpos. Los síntomas varían más que en la primera fase (leptospiremia). En general, los síntomas duran sólo unos días pero a veces persisten durante semanas. A menudo, la fiebre es menos acusada y las mialgias menos intensas que en la fase leptospirémica. En el período inmunitario aparece una complicación importante, la meningitis aséptica. Los síntomas y signos de meningitis se observan en menos de 15% de los enfermos, aunque muchos presentan pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR). Los síntomas meníngeos desaparecen por lo general al cabo de unos días, pero a veces persisten varias semanas. De modo similar, la pleocitosis suele desaparecer en dos semanas, pero puede persistir algunos meses. La iritis, la iridociclitis y la coriorretinitis, complicaciones tardías que se prolongan en ocasiones durante años, pueden ocurrir ya en la tercera semana aunque casi siempre se manifiestan varios meses después del proceso inicial. Se ha publicado un brote epidémico de uveítis en pacientes con leptospirosis. La mortalidad es prácticamente inexistente en la leptospirosis anictérica, aunque en un brote en China la mortalidad originada por hemorragia pulmonar alcanzó una cifra de 2.4 por ciento.

Leptospirosis grave (síndrome de Weil)

Este síndrome, que es la forma más grave de leptospirosis, se caracteriza por ictericia, disfunción renal, diátesis hemorrágica y una mortalidad de 5 a 15%. En Europa, el síndrome suele acompañar a la infección (aunque no exclusivamente) por la serovariedad icterohaemorrhagiae/copenhageni. La enfermedad comienza del mismo modo que la leptospirosis leve, pero a los cuatro o nueve días suele aparecer ictericia, así como alteraciones de la función renal y vascular. Después de la primera semana disminuyen ligeramente los síntomas, pero no se aprecia el patrón bifásico de la leptospirosis anictérica. La ictericia del síndrome de Weil, que puede ser intensa con un aspecto anaranjado de la piel, no suele acompañarse de necrosis hepática grave. La muerte rara vez se debe a insuficiencia hepática. En general se observa hepatomegalia y dolor con la palpación en el hipocondrio derecho. La esplenomegalia aparece en 20% de los casos.

La insuficiencia renal aparece casi siempre en la segunda semana de la enfermedad. La necrosis tubular aguda, con oliguria o anuria, contribuye a la hipovolemia y al descenso de la perfusión renal. A veces se requiere diálisis, pero en un buen número de casos se puede evitar esta intervención. La función renal se puede restablecer íntegramente.

La lesión pulmonar es frecuente y concurre con tos, disnea, dolor de pecho y expectoración teñida de sangre o incluso hemoptisis e insuficiencia respiratoria. El síndrome de Weil conlleva manifestaciones hemorrágicas como

epistaxis, petequias, púrpura y equimosis, si bien la hemorragia digestiva grave y la hemorragia suprarrenal o subaracnoidea son raras.

En la leptospirosis grave se han descrito rabdomiólisis, hemólisis, miocarditis, pericarditis, insuficiencia cardíaca congestiva, choque cardiógeno, síndrome apneico del adulto y fracaso multiorgánico.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Datos analíticos y radiológicos

(fig. 155-2) La leptospirosis afecta siempre a los riñones. Por eso, pueden observarse desde alteraciones del sedimento urinario (leucocitos, eritrocitos y cilindros hialinos o granulosos) y proteinuria leve en la leptospirosis anictérica hasta insuficiencia renal y azoemia en la enfermedad grave.

La tasa de sedimentación suele encontrarse elevada. El recuento leucocitario oscila entre 3 000 y 26 000/μl en la leptospirosis anictérica, junto con una desviación a la izquierda; la leucocitosis es bastante llamativa en el síndrome de Weil. Hasta 50% de los enfermos presentan trombocitopenia leve, que se relaciona con la insuficiencia renal.

A diferencia de la hepatitis vírica aguda, en la leptospirosis es característica la elevación de la bilirrubina y de la fosfatasa alcalina en suero, así como un incremento leve (hasta 200 U/L) de las aminotransferasas. El tiempo de protrombina puede alargarse en el síndrome de Weil, pero se corrige con la vitamina K. La actividad de la cinasa de creatinina, que aumenta hasta en 50% de los enfermos con leptospirosis durante la primera semana, ayuda a diferenciar esta infección de la hepatitis vírica.

Cuando ocurre la reacción meníngea, predominan al principio los leucocitos polimorfonucleares y, más tarde, las células mononucleares. La concentración de proteínas en el LCR se eleva, pero la concentración de glucosa es normal.

Las anomalías radiológicas en la leptospirosis grave son más frecuentes de lo que cabe esperar por la exploración física. Dichas alteraciones suelen ocurrir tres a nueve días después del inicio del proceso. El dato radiológico más común consiste en un patrón alveolar segmentario, que corresponde a la hemorragia alveolar dispersa. En general, las anomalías radiológicas afectan a las zonas periféricas de los lóbulos inferiores de los campos pulmonares.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

(fig. 155-2) El diagnóstico probado de leptospirosis se basa en la identificación del microorganismo en cultivo o en la seroconversión, o el incremento en el título de anticuerpos en la prueba de aglutinación microscópica (*microscopic agglutination test*, MAT). En Estados Unidos este último método se emplea únicamente en los CDC. En sujetos con datos clínicos claros de infección, se necesita un solo título de anticuerpos de 1:400 a 1:800 (según surja la enfermedad en una región poco o muy endémica) en la MAT. De preferencia se detecta un incremento de cuatro tantos o más en el título, en las muestras de suero de fase aguda y de convalecencia. Los anticuerpos por lo común no alcanzan niveles detectables hasta la segunda semana de la enfermedad; su respuesta puede ser modificada por el tratamiento temprano.

La prueba de aglutinación microscópica (MAT), que emplea una batería de cepas de leptospiras vivas y la prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA), que utiliza muy diversos antígenos reactivos, son los métodos serológicos por excelencia. Estas pruebas se realizan casi exclusivamente en laboratorios especializados para conocer el título de anticuerpos e intentar identificar el serotipo (de ahí la importancia que tiene utilizar antígenos representativos de los serotipos prevalentes en una determinada zona geográfica). Las reacciones cruzadas son frecuentes y es muy difícil o imposible identificar el serotipo causante de la infección. Las pruebas serológicas no sirven de base para iniciar o no el tratamiento.

Además de MAT y ELISA se han creado otras pruebas de utilidad diagnóstica. Algunas son de distribución comercial, como la de hemaglutinación indirecta y la de aglutinación en microcápsulas. Un adelanto reciente sería la creación de métodos serológicos rápidos que apliquen flujo lateral, la aglutinación de látex o ELISA, con sensibilidad y especificidad razonables. Los métodos mencionados no requieren equipo de cultivo o de MAT. Sin embargo, en regiones endémicas sí son necesarios, para poder usar como testigos positivos y negativos, muestras de suero de diversos miembros de la población local. Se han creado procedimientos de reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR), pero no han dejado los laboratorios de investigación y especializados para tener aplicación generalizada.

Las leptospiras se pueden aislar en la sangre, en el LCR, o en ambos, en los primeros 10 días de la enfermedad, y en la orina durante varias semanas a partir de la primera. Los cultivos con mayor frecuencia se hacen positivos al cabo de dos a cuatro semanas, con un intervalo entre la primera

semana y el cuarto mes. A veces, los cultivos de orina siguen siendo positivos durante meses o años después del comienzo de la enfermedad. Para aislar las leptospiras en los líquidos o los tejidos corporales se utiliza el medio de Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris (EMJH); otras opciones son el medio de Fletcher o el de Korthoff. Las muestras pueden enviarse a un laboratorio especializado para su cultivo, porque las leptospiras conservan la viabilidad hasta 11 días en sangre anticoagulada (heparina, ácido etilendiaminotetraacético [*ethylenediaminetetraacetic acid*, EDTA] o citrato). Conviene aislar las leptospiras, puesto que es el único modo de identificar correctamente el serotipo responsable. El análisis de campo oscuro de la sangre o la orina suele confundir el diagnóstico y no debe utilizarse.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico diferencial

La leptospirosis se debe distinguir de otras enfermedades febriles que conllevan cefalalgia y mialgias, como el paludismo, la fiebre entérica, la hepatitis vírica, el dengue, las infecciones por *Hantavirus* y las enfermedades causadas por rickettsias. Dada la gran similitud en la presentación epidemiológica y clínica de la leptospirosis y las enfermedades por *Hantavirus*, así como la aparición concomitante de ambas, se recomienda efectuar pruebas serológicas para detectar *Hantavirus* siempre que se sospeche leptospirosis. Ante un enfermo con un cuadro seudogripal aunado a mialgias desproporcionadas e intensas o con meningitis aséptica, se debe considerar el diagnóstico de leptospirosis.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

Existe controversia sobre la eficacia del tratamiento antimicrobiano en la leptospirosis leve y febril; no obstante, el tratamiento está indicado en las formas más graves. Ha de iniciarse lo antes posible aunque, contrariamente a lo que se pensaba anteriormente, el tratamiento iniciado después de los cuatro primeros días de la enfermedad también resulta eficaz.

En la leptospirosis grave se recomienda la administración de bencilpenicilina, amoxicilina, ampicilina o eritromicina por vía intravenosa (cuadro 155-1). En los casos más leves ha de considerarse el tratamiento con tetraciclina, doxiciclina, ampicilina o amoxicilina por vía oral. Algunos antibióticos como las cefalosporinas más recientes poseen una gran actividad contra las leptospiras *in vitro*, pero todavía no se cuenta con experiencia clínica con estos medicamentos.

Cuadro 155-1. Tratamiento y quimioprofilaxis de la leptospirosis

Objetivo de la medicación	Pauta
Tratamiento	
Leptospirosis leve	Doxiciclina, 100 mg por vía oral dos veces al día *o*
	Ampicilina, 500-750 mg por vía oral 4 veces al día
	o
	Amoxicilina, 500 mg por vía oral 4 veces al día
Leptospirosis moderada/grave	Bencilpenicilina, 1.5 millones de U por vía IV 4 veces al día
	o
	Ampicilina, 1 g por vía IV 4 veces al día *o*
	Amoxicilina, 1 g por vía IV 4 veces al día *o*
	Eritromicina, 500 mg por vía IV 4 veces al día
Quimioprofilaxis	Doxiciclina, 200 mg por vía oral una vez por semana

Nota: todas las pautas de tratamiento se administran durante siete días.

En casos raros puede ocurrir una reacción de Jarisch-Herxheimer a las pocas horas de iniciado el tratamiento antimicrobiano (véase "Patogenia", antes en el presente capítulo). Aunque hasta el momento la única forma eficaz de controlar esta reacción consiste en aplicar medidas de apoyo, se está estudiando la participación que puedan tener en esta reacción los anticuerpos frente al factor

de necrosis tumoral. En los pacientes con fiebre recurrente transmitida por piojos se ha demostrado que estos anticuerpos dan lugar a un efecto beneficioso en la modulación de la reacción. Los enfermos con leptospirosis grave e insuficiencia renal precisan a veces diálisis. Aquéllos con síndrome de Weil requieren transfusiones de sangre entera, de plaquetas o de ambos tipos. En ocasiones debe internarse al enfermo en una unidad de cuidados intensivos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Pronóstico

La mayoría de los enfermos con leptospirosis se recupera. La mortalidad es mayor entre los enfermos ancianos o con síndrome de Weil. La leptospirosis contraída durante el embarazo se vincula con alta mortalidad fetal. El seguimiento prolongado de los enfermos con insuficiencia renal y alteraciones de la función hepática revela una buena recuperación de ambos órganos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Prevención

Las personas expuestas a las leptospiras por razones de su profesión o sus aficiones acuáticas deben conocer los riesgos. Entre las medidas para controlar la leptospirosis se encuentran evitar la exposición a la orina y a los tejidos de los animales infectados, la vacunación de los animales y el control de los roedores. La vacuna de los animales de una determinada zona debería contener los serotipos presentes en dicho zona. Por desgracia, algunos animales vacunados continúan eliminando leptospiras en la orina. En ciertos países europeos y asiáticos se ha procedido a la vacunación humana contra un serotipo específico prevalente en una zona determinada, habiéndose obtenido buenos resultados. En Cuba se han publicado los resultados de un gran estudio de vacunación en seres humanos, pero no han podido obtenerse conclusiones sobre su eficacia y las reacciones adversas, ya que los detalles sobre el diseño son aún insuficientes. Parece eficaz en cierta medida la quimioprofilaxis con 200 mg de doxiciclina una vez por semana, pero está indicada sólo en casos raros de exposición sostenida a corto plazo (cuadro 155-1).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Chu KM et al: Identification of *Leptospira* species in the pathogenesis of uveitis and determination of clinical ocular characteristics in south India. J Infect Dis 177:1314, 1998 [PMID: 9593018]

Levett PN: Leptospirosis. Clin Microbiol Rev 14:296, 2001 [PMID: 11292640]

Morgan J et al: Outbreak of leptospirosis among triathlon participants and community residents in Springfield, Illinois, 1998. Clin Infect Dis 34:1593, 2002 [PMID: 12032894]

Sehgal SC et al: Randomized controlled trial of doxycycline prophylaxis against leptospirosis in an endemic area. Int J Antimicrob Agents 13:249, 2000 [PMID: 10755239]

Smits HL et al: Latex based, rapid and easy assay for human leptospirosis in a single test format. Trop Med Int Health 6:114, 2001 [PMID: 11251907]

Trevejo RT et al: Epidemic leptospirosis associated with pulmonary hemorrhage—Nicaragua. J Infect Dis 178:1457, 1998 [PMID: 9780268]

Vinetz JM: Leptospirosis. Curr Opin Infect Dis 14:527, 2001 [PMID: 11964872]

World Health Organization/International Leptospirosis Society: *Human Leptospirosis: Guidance for Diagnosis, Surveillance and Control.* Geneva, World Health Organization, 2003, 109 pp

van Crevel R et al: Leptospirosis in travelers. Clin Infect Dis 19:132, 1994

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical | Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana | a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Definición

El término *borreliosis* (o fiebre recurrente) se aplica a dos enfermedades diferentes. La borreliosis endémica por picadura de garrapata (*tick-borne relapsing fever*, TBRF) es una zoonosis transmitida pre-dominantemente de los roedores a seres humanos, por la picadura de algunas garrapatas blandas. La *borreliosis transmitida por piojos* (epidémica) (*louse-borne relapsing fever*, LBRF) se transmite de una persona a otra por medio del piojo corporal. Las dos se caracterizan por accesos agudos recurrentes de espiroquetemia y fiebre, que alternan con desaparición espontánea de las espiroquetas y apirexia.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Etiología

La borreliosis es causada por infección con bacterias espiroquetósicas gramnegativas del género *Borrelia* (familia Spirochaetaceae). Tienen forma helicoidal y miden 0.2 a 0.5 µm de ancho y 5 a 20 µm de largo. Poseen una membrana externa, una capa intermedia de peptidoglucanos y una membrana citoplásmica interna que envuelve al cilindro protoplásmico. Más allá de la membrana externa hay un número variable de flagelos periplásmicos. Las borrelias de la borreliosis (fiebre recurrente) son microorganismos de proliferación lenta y microaerófilos; se multiplican mejor en el medio de Barbour-Stoenner-Kelly (BSK II), a temperaturas de 30 a 35 grados centígrados.

B. recurrentis es la única especie que causa la borreliosis por picadura de piojos. Muchas de las demás especies de *Borrelia* que causan la borreliosis endémica o por garrapatas reciben su nombre de la especie de garrapata *Ornithodoros* que interviene en la transmisión. En Esta-dos Unidos, *B. hermsii* y *B. turicatae* causan casi todos los casos de borreliosis endémica o por garrapatas; *B. duttoni* es la causa más común de TBRF en países del sur del Sahara en África, que es una zona de alta endemicidad. Entre las bacterias, las borrelias tienen la peculiaridad de poseer un genoma compuesto de un cromosoma lineal y un conjunto de plásmidos lineales circulares. Entre las cepas que causan LBRF las secuencias de los genes de flagelina y de RNA ribosómico 16S son homogéneas; en cambio, se advierte enorme heterogeneidad de dichos genes entre las cepas de TBRF del Viejo y del Nuevo Mundo. Un fenómeno peculiar de redisposición de DNA dentro de los genes *vmp* situados en los plásmidos lineales origina una variación extensa en la expresión de los antígenos de superficie en borrelias que causan la enfermedad epidémica. Dichos genes *vmp* codifican proteínas mayores variables (*variablemajor proteins*, VMP) que se detectan en la superficie de la mem-brana externa de la espiroqueta. La variación antigénica generada por la expresión secuencial de genes *vmp* que habían estado inactivos permite a las borrelias escapar intermitentemente de la respuesta inmunitaria del hospedador y ocasionar las recidivas febriles características de la infección con tales microorganismos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Epidemiología

Fiebre recurrente transmitida por piojos

Los piojos del cuerpo humano (*Pediculus humanus* var. *corporis*) se infectan por *B. recurrentis* al alimentarse de personas con espiroquetemia, que constituyen el único reservorio de la infección. Las espiroquetas de *B. recurrentis* se encuentran casi exclusivamente en la hemolinfa de los piojos; el ser humano contrae la infección cuando aplasta el piojo infectado y sus líquidos contaminan las mucosas o las heridas por picadura u otras abrasiones de la piel (las producidas por el rascado de las picaduras pruriginosas del piojo). Las espiroquetas *no* se transmiten por la picadura de un piojo (transmisión desde la estación anterior) ni por la inoculación de las heces del piojo (transmisión desde la estación posterior). La vida del piojo es de sólo unas pocas semanas; se alimentan en intervalos frecuentes y sólo sobreviven escasos días fuera del hospedador humano. Al parecer, el piojo de la cabeza no es vector de la borreliosis transmitida por piojos.

La LBRF ha provocado graves daños entre la población militar y civil asolada por la guerra y otros desastres. En el siglo XIX, la infección era común entre los residentes de las barriadas pobres, los prisioneros y otros grupos desfavorecidos y hacinados. La LBRF y el tifus transmitido por los piojos alcanzaron proporciones epidémicas en la Europa oriental y en Rusia a comienzos del siglo XX, en períodos de hambre y guerra. La distribución global y la incidencia de LBRF disminuyeron sustancialmente después de mejorar los estándares de vivienda, sanidad e higiene; la LBRF constituye ahora una enfermedad importante sólo en el noreste de África, en particular las tierras altas de Etiopía, en las que se calcula que cada año surgen 10 000 casos. En ese país la enfermedad afecta más bien a varones indigentes que viven en hacinamiento y en circunstancias insalubres, en particular en la temporada lluviosa y fría, cuando es más difícil el lavado y el cambio de ropas personales. Repetidas veces la LBRF se ha propagado de Etiopía a poblaciones de personas desplazadas de Somalia y Sudán, países vecinos. Durante la Segunda Guerra Mundial se produjo una pandemia en que se propagó la LBRF de Etiopía y Sudán a los países del occidente de África.

Las personas que visitan por lapsos breves regiones endémicas (p. ej., turistas) corren riesgo mínimo de contagiarse de LBRF, pero las que tienen contacto muy estrecho con poblaciones que tienen LBRF (p. ej., socorristas) pueden contagiarse de la enfermedad por medio de piojos, pinchazos accidentales con agujas u otros contactos directos con sangre contaminada.

Borreliosis endémica (por garrapatas)

Las garrapatas argásidas del género *Ornithodoros* transmiten TBRF por su saliva y excreta cuando ingieren sangre de humanos. Por norma, estos artrópodos se infectan con las borrelias que causan TBRF como parte de un ciclo zoonótico cuando succionan sangre de roedores y lagomorfos espiroquetémicos; la excepción a la regla sería *O. moubata*, especie de garrapata que adquiere *B. duttoni* al chupar sangre de seres humanos infectados. Las garrapatas transmiten en forma vertical las borrelias que causan la TBRF, de una etapa a la siguiente; en algunas especies la infección sigue la vía transovárica por varias generaciones. Las garrapatas blandas son resistentes y logran sobrevivir durante 10 años o más, merced a ingestiones esporádicas de sangre. Estos parásitos se alimentan de una forma bastante rápida (en 20 a 45 min) sin causar dolor; por lo común lo hacen por la noche mientras duerme el hospedador, por lo cual los enfermos con TBRF no suelen reconocer la exposición a la garrapata.

Las borrelias que causan TBRF están distribuidas ampliamente en el planeta. En general, la infección que estos microorganismos causan en el ser humano no se identifica ni notifica con la frecuencia debida. TBRF es muy endémica en los países al sur del Sahara, pero también aparece en países del litoral mediterráneo, otros del Cercano Oriente, sur de Rusia y el subcontinente Indio, Asia central y China y con baja frecuencia en América del Norte, del Centro y del Sur. En forma típica, el trastorno surge de manera esporádica o en grupos pequeños (a menudo familias). Las garrapatas blandas infectadas pueden originar infecciones repetidas en personas que viven en la misma habitación o que duermen en ella. En los países al sur del Sahara, *O. moubata*, que es la vectora de *B. duttoni*, infesta chozas nativas y casas de reposo, y se esconde en los surcos de suelos y paredes durante el día, para aparecer por la noche y alimentarse de la sangre de quienes duermen.

En Estados Unidos, TBRF aparece al occidente del río Mississippi, particularmente en zonas montañosas boscosas de los estados del lejano oeste en que *B. hermsii* es el agente causal. Con menor frecuencia, las personas son infectadas por *B. turicatae* después de exposición a cuevas infestadas de garrapatas en zonas semidesérticas del suroeste estadounidense. En Estados Unidos cada año se notifican unos 35 casos de TBRF. Las infecciones por *B. hermsii* suelen aparecer en los meses de primavera y verano en personas que duermen en cabañas rústicas en montañas y albergues vacacionales y en ocasiones en residencias permanentes y en zonas al aire libre. Las infecciones del ser humano a veces son desencadenadas por la desaparición de roedores (como resultado de una peste epizoótica) que hacen sus nidos cerca de los cimientos, huecos en las paredes y en áticos, y que por lo común son hospedadores de garrapatas de la especie *O. hermsii*. Se han observado brotes por *B. hermsii* en personas que permanecen en cabañas en el borde septentrional del Gran Cañón y en montañas de California, Idaho y Colorado. En Estados Unidos los casos más recientes han sido notificados de Washington, California, Colorado, Idaho, Oregon y Columbia Británica.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patogenia y patología

En el hospedero humano, las borrelias, agentes causales de la borreliosis, atraviesan la piel y las mucosas, se multiplican en la sangre y durante períodos febriles circulan en gran número. Se han detectado en el hígado, el bazo, la médula ósea y el sistema nervioso central, y en esos sitios pueden quedar secuestradas durante períodos de remisión. La enfermedad tiende a ser más intensa cuando es grande el número de las espiroquetas en la sangre. Aun cuando las manifestaciones fisiopatológicas del proceso se asemejan a las respuestas a las endotoxinas y aunque el plasma de algunos enfermos con fiebre recurrente coagula los lisados de amebocitos de *Limulus*, no se ha demostrado que las borrelias y otras espiroquetas contengan una verdadera molécula de lipopolisacárido (endotoxina). De todas maneras la infección por *B. recurrentis* activa mediadores proteínicos de la inflamación, como el factor de Hageman (factor XII), la precalicreína y las proteínas del sistema del complemento; más aún, un factor pirógeno termoestable estimula a los fagocitos mononucleares a expresar mayores cantidades del pirógeno leucocitario y la tromboplastina.

El tratamiento de las borreliosis con antibióticos puede originar la reacción de Jarisch-Herxheimer (véase "Tratamiento", más adelante en el presente capítulo). En las personas con LBRF dicha reacción se ha relacionado con la liberación de citocinas en el plasma, incluidas las interleucinas 6 y 8, la proteína C reactiva y grandes cantidades del factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor*, TNF-α). El tratamiento previo de sujetos con LBRF, a base de anticuerpos contra TNF-α, suprimió las reacciones de Jarisch-Herxheimer después de penicilinoterapia y disminuyó las concentraciones plasmáticas de otras citocinas.

En algunos casos la persona muere por TBRF. En cambio, durante brotes de LBRF en sujetos malnutridos y sometidos a estrés se han registrado tasas de mortalidad de 20%. En embarazadas, la borreliosis puede culminar en aborto espontáneo, muerte fetal e infecciones fatales del neonato. Los datos de necropsia de enfermos que tuvieron fiebre recurrente revelan casi siempre tumefacción del hígado y el bazo, y edema y tumefacción variables en otros órganos, como cerebro, pulmones y riñones. En el examen microscópico, el bazo aparece congestionado y contiene múltiples microabscesos de células mononucleares que reemplazan a la pulpa blanca, el miocardio presenta una inflamación histiocítica difusa y edema intersticial, mientras que el hígado muestra zonas de necrosis en las zonas intermedias del lobulillo. Es frecuente observar hemorragias petequiales en la superficie de las meninges, la pleura, el corazón, el bazo, el hígado, los riñones y

el mesenterio. A veces se observan claros infartos hemorrágicos subcapsulares y parenquimatosos en el bazo, el corazón, el hígado y el cerebro.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de LBRF y TBRF son similares. Los signos y síntomas frecuentes de la segunda variante, como se han corroborado en Estados Unidos, se incluyen en el cuadro 156-1. El período medio de incubación es de siete días (intervalo de dos a 18 días) y el proceso se inicia de modo súbito, con fiebre, cefalalgia, escalofríos, sudores, mialgias y artralgias. Las artralgias de la fiebre recurrente pueden ser intensas y afectan a las articulaciones grandes y pequeñas, aunque no se observa artritis. Son frecuentes los mareos, la náusea y el vómito. Es difícil conciliar el sueño y muchos enfermos sufren pesadillas. Los pacientes mantienen la coherencia pero se muestran despistados, sedientos y desinteresados por la comida y otros estímulos externos. La fiebre es alta desde el comienzo y la temperatura por lo común llega a 40°C o más, para seguir un perfil irregular. A veces dicho signo conlleva delirio. Los pacientes por lo común muestran taquicardia y taquipnea leve y postración al evolucionar la enfermedad. Puede observarse meningismo. Con frecuencia se aprecia inyección conjuntival y fotofobia. Las escleróticas aparecen ictéricas, ante todo en las fases más tardías de la infección. Las mucosas están casi siempre secas y el enfermo está normalmente deshidratado. En el tronco, las extremidades y las mucosas de un tercio o más de los enfermos con LBRF y de un número menor de enfermos con TBRF se detectan petequias dispersas. No es rara la tos, no productiva, pero el murmullo vesicular suele conservarse íntegro; en ocasiones se observa dolor pleurítico y un roce pleural asociado. La exploración cardíaca sugiere un estado de alto gasto, con taquicardia y ritmo de galope. En la fase aguda de la enfermedad es característico un aumento ligero o moderado del bazo y el hígado con dolor a la palpación.

Cuadro 156-1. Manifestaciones de la borreliosis (TBRF) adquirida en las regiones suroriental de Estados Unidos y suroccidental de la Columbia Británica

Signo o síntoma	Porcentaje
Cefalalgia	94
Mialgias	92
Escalofríos	88
Náusea	76
Artralgias	73
Vómito	71
Dolor abdominal	44
Confusión	38
Tos seca	27
Dolor ocular	26
Diarrea	25
Mareos	25
Fotofobia	25
Dolor del cuello	24
Erupciones	18
Disuria	13
Ictericia	10
Hepatomegalia	10
Esplenomegalia	6
Hiperemia conjuntival	5
Escaras	2
Meningitis	2
Rigidez de la nuca	2

Fuente: De una revisión de 182 casos publicados entre 1980 y 1995 (Dworkin *et al*).

Entre las complicaciones habituales se encuentran la epistaxis y el esputo teñido de sangre, y también se puede observar hemorragia digestiva o en el sistema nervioso central. Debido a la coagulopatía, uno de los brotes de LBRF que se produjo en la parte sur de Sudán se consideró al principio una fiebre hemorrágica de origen vírico. Otras complicaciones, de incidencia variable, son: iridociclitis, neuritis óptica, meningitis linfocítica, coma, parálisis aislada de los pares craneales, neumonitis, miocarditis y rotura esplénica. Si la infección ocurre durante el embarazo puede causar aborto espontáneo, muerte fetal al nacer o infección neonatal. Una persona, por lo demás sana casi nunca sufre complicaciones muy graves, en particular si se diagnostica y trata precozmente la infección. La evolución en los niños suele ser más benigna que en los adultos.

Sin tratamiento, los síntomas se intensifican en dos a siete días (promedio, cinco días en LBRF y

tres días en TBRF), lo cual culmina en una crisis espontánea que coincide con la desaparición de las espiroquetas de la circulación. La crisis incluye dos fases en un lapso de horas: una fase de *escalofríos*, caracterizada por sensación intensa de frío, incremento térmico e hipermetabolismo, y otra de "*aplacamiento*", en que la temperatura disminuye, hay diaforesis y es menor el volumen sanguíneo circulante efectivo. Los fenómenos fisiopatológicos vinculados con la crisis son amplificados cuando el cuadro es desencadenado por antibioticoterapia, y son prácticamente idénticos a los de la reacción de Jarisch-Herxheimer de sífilis tratada (véase "Tratamiento", más adelante en el presente capítulo). Después de la crisis viene un período de agotamiento, sueño y recuperación sin incidentes. La hipotensión ortostática surge en forma típica al principio de la fase de recuperación. No es raro que el enfermo experimente una ligera fiebre, no aunada a espiroquetemia, durante uno a dos días en la primera semana de convalecencia. Si no se trata, la espiroquetemia y los síntomas pueden recidivar después de unos días o semanas (intervalo medio hasta la primera recidiva de nueve días en la LBRF y de siete días en la TBRF). En la LBRF no tratada se observan de modo característico una o dos recidivas tan sólo, mientras que en la TBRF no tratada pueden ocurrir hasta 10 (por término medio, tres). En general, el proceso se torna más corto y suave y los intervalos afebriles se prolongan con cada recidiva. Dada la gran variedad antigénica entre las cepas de *Borrelia*, la infección no confiere inmunidad protectora y se han registrado infecciones repetidas en un mismo individuo.

El diagnóstico diferencial de la fiebre recurrente y las enfermedades que pueden complicar a ésta comprenden el tifus, la fiebre tifoidea, la salmonelosis no tifoidea, el paludismo, el dengue y otras enfermedades por arbovirus, la tuberculosis, las leptospirosis y las fiebres hemorrágicas víricas. En Estados Unidos, la distribución geográfica de la fiebre por garrapatas del Colorado (cap. 180) se superpone con la de la TBRF; por si fuera poco, las dos infecciones se manifiestan al principio de forma muy similar.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

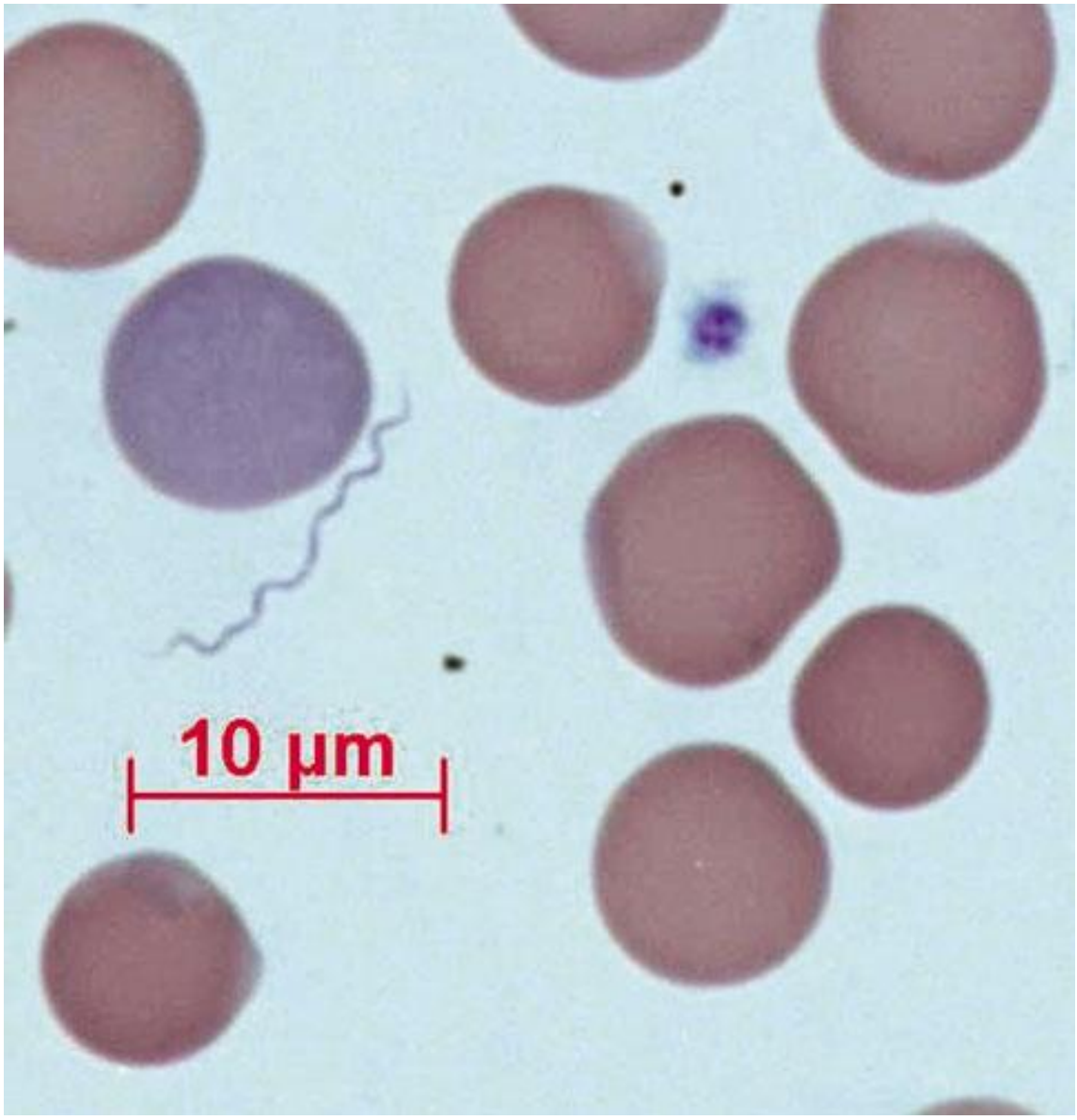
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Datos de laboratorio y diagnóstico

El diagnóstico de la fiebre recurrente se confirma fácilmente por el aislamiento de las espiroquetas en la sangre, en el aspirado de médula ósea o en el líquido cefalorraquídeo. Cuando se examina sangre fresca con el microscopio de campo oscuro se pueden ver espiroquetas móviles, al igual que cuando se fijan los microorganismos con la tinción de Wright-Giemsa o naranja de acridina en extensiones de sangre periférica finas o gruesas sin hemoglobina o preparaciones de la capa leucocitaria (fig. 156-1). Los microorganismos abundan más en muestras obtenidas durante períodos de temperatura alta, antes de la crisis; los frotis de sangre periférica contienen microorganismos (positividad) en 70% o más de los sujetos con LBRF y en un porcentaje menor en quienes tienen TBRF. En laboratorios especializados se cultivan las espiroquetas de la borreliosis, al inocular la sangre en el medio BSK II o por inoculación intraperitoneal en los ratones inmaduros de laboratorio. Los anticuerpos séricos contra *Borrelia* se detectan por enzimoinmunoanálisis, estudios de anticuerpos con fluorescencia indirecta (*indirect fluorescent antibody*, IFA) e inmunoelectrotransferencia Western (*Western blot*), para lo cual se utilizan como antígenos preparados de microorganismos completos tratados con ultrasonido; sin embargo, las pruebas en cuestión no han sido estandarizadas y fácilmente presentan insensibilidad y reactividad cruzada con otras espiroquetas, entre ellas *B. burgdorferi* (agente de la enfermedad de Lyme) y *Treponema pallidum*. Se ha demostrado que un método de inmunotransferencia Western de reciente creación, que utilizaba como antígeno difosfodiesterasa de glicerofosfodiéster específica de especie obtenida por bioingeniería (GlpQ), ha sido más sensible y específica que los métodos que utilizan IFA con células enteras sometidas a ultrasonido o prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA).

FIGURA 156-1.



Fotomicrografía de la espiroqueta de la fiebre recurrente transmitida por garrapatas (*B. hermsii*) en un frotis de sangre periférica teñido con colorante de Wright-Giemsa.

Otros resultados de los estudios de laboratorio son inespecíficos de la borreliosis. El número de leucocitos se encuentra normal o moderadamente aumentado, y los datos del recuento diferencial no son significativos. Por lo común hay incremento mínimo de los niveles de bilirrubina sérica. Suele observarse trombocitopenia durante la fase aguda de la borreliosis; el número de plaquetas muestra una reacción de rebote al principio de la convalecencia. Los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina aumentan de forma moderada en la fase aguda, al igual que los tiempos de sangría normalizados. Las concentraciones de fibrinógeno en sangre son normales y la fibrinólisis es mínima o nula. Los resultados de la prueba del torniquete de Rumpel-Leede son negativos, a pesar de las petequias.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

Las borrelias son microorganismos extraordinariamente sensibles a los antibióticos. La administración de doxiciclina (u otra tetraciclina), eritromicina o cloranfenicol elimina pronto las espiroquetas y logra la remisión de los síntomas (cuadro 156-2). La reacción a una sola dosis de penicilina puede ser tardía e incompleta. Una sola dosis de doxiciclina u otra tetraciclina (eritromicina o cloranfenicol) es muy eficaz para tratar LBRF, pero no se tienen muchos conocimientos sobre la eficacia de la monodosis mencionada en TBRF. Por esa razón se recomienda el tratamiento empírico de TBRF durante siete días, para disminuir el riesgo de borreliosis persistente o recidivante. En caso de niños menores de ocho años de edad y en las embarazadas tal vez sean preferibles la eritromicina o la penicilina, ante la posibilidad de efectos adversos con las tetraciclinas.

Cuadro 156-2. Antibioticoterapia de la fiebre recurrente transmitida por piojos o garrapatas en los adultos

Medicamento	Fiebre recurrente transmitida por piojos (dosis única)	Fiebre recurrente transmitida por garrapatas (régimen de 7 días)
Oral		
Eritromicina	500 mg	500 mg cada 6 h
Tetraciclina	500 mg	500 mg cada 6 h
Doxiciclina	100 mg	100 mg cada 12 h
Cloranfenicol	500 mg	500 mg cada 6 h
Parenteral[a]		
Eritromicina	500 mg	500 mg cada 6 h
Tetraciclina	250 mg	250 mg cada 6 h
Doxiciclina	100 mg	100 mg cada 12 h
Cloranfenicol	500 mg	500 mg cada 6 h
Bencilpenicilina (procaína)	600 000 UI	600 000 UI/día

[a] En la fiebre recurrente transmitida por garrapatas el tratamiento parenteral sólo se aplica hasta que el enfermo tolere el tratamiento por vía oral.

El tratamiento de LBRF con un antibiótico de acción rápida desencadena regularmente la reacción de Jarisch-Herxheimer, 1 a 4 h después de haber administrado la primera dosis. La reacción mencionada, que aparece en más de 50% de sujetos con TBRF en Estados Unidos, tiende a ser más intensa con la variante LBRF que con TBRF y cuando circulan en la corriente sanguínea cantidades grandes de espiroquetas. En la fase de "escalofríos" de la reacción, la sensación intensa de frío y la fiebre cada vez más alta conllevan intensificación del metabolismo, hiperventilación alveolar, gasto cardíaco alto, mayor resistencia vascular periférica y disminución de la presión de arteria pulmonar. La temperatura corporal suele alcanzar 41°C o más; la fiebre alta concurre con agitación, confusión y, a veces, delirio. La hipertermia puede controlarse parcialmente colocando una manta de enfriamiento y compresas heladas y aplicando en la piel agua tibia y alcohol. La fase de escalofríos termina después de 10 a 30 min y surge la fase de "aplacamiento" que se caracteriza por disminución de la temperatura corporal, hiperhidrosis profusa y, a veces (con mayor frecuencia en LBRF), disminución de la tensión arterial sistémica, que puede ser peligrosa, y aumento de la tensión de arteria pulmonar. A pesar de que el gasto cardíaco se conserva en nivel alto el volumen circulante efectivo disminuye conforme aminora la resistencia vascular periférica. Durante esa reacción, que suele durar 8 h o menos, hay que medir en forma seriada y cuidadosa los signos vitales. Entre los datos clínicos y electrocardiográficos de miocarditis y disfunción del miocardio están prolongación del intervalo QT_c, tercer ruido (S_3), aumento de la presión venosa central, hipotensión arterial y en raros casos, congestión pulmonar. La administración intramuscular de penicilina de liberación retardada puede prolongar o retrasar la eliminación de las espiroquetas y, por tanto, alivia la reacción de Jarisch-Herxheimer concurrente, pero esta respuesta no puede controlarse; además, el tratamiento con dosis única de penicilina se acompaña en ocasiones de una recidiva sintomática de la espiroquetemia. Los glucocorticoides y los antiinflamatorios no esteroideos no evitan ni modifican de manera importante los trastornos cardiovasculares de la reacción de Jarisch-Herxheimer, aunque la hidrocortisona y el paracetamol, administrados simultáneamente con los antibióticos, reducen la temperatura corporal máxima. El pretratamiento con anticuerpos frente al TNF-□ puede moderar la reacción de Jarisch-Herxheimer en los pacientes con LBRF tratados, pero su utilización frecuente en la LBRF deja de tener valor práctico y su uso en la TBRF (cuyo tratamiento se vincula con una reacción de Jarisch-Herxheimer relativamente leve) no está justificado. En los pacientes con LBRF con tratamiento de mantenimiento de la reacción de Jarisch-Herxheimer se recomienda un control estricto del ba-lance de líquidos, las presiones arterial y venosa y la función miocárdica.

El tratamiento de las personas con disfunción del miocardio inducida por borreliosis obliga a tener cautela en la administración de soluciones intravenosas y, en algunos casos, a recurrir a inotrópicos por lapsos breves. La heparina no cohíbe la hemorragia en la LBRF, lo cual sugiere que en su aspecto etiopatogénico no es importante la coagulación intravascular diseminada. En ocasiones se

aplican vitamina K y otras vitaminas solubles para contrarrestar los déficit alimentarios de los pacientes con LBRF. La hipotensión postural suele ser acusada en la fase aguda de la fiebre recidivante y en las primeras fases de la recuperación; por eso, hay que ayudar a los pacientes a levantarse de la cama.

La LBRF no tratada tiene un alto índice de mortalidad, ante todo en personas con una salud deteriorada como son las afectadas por la hambruna. La tasa de mortalidad en las personas tratadas suele ser menor de 5%. Por lo general, la TBRF es más leve que la LBRF: las crisis espontáneas y las reacciones de Jarisch-Herxheimer son menos acusadas, y la mortalidad más baja, en la primera que en la segunda.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Prevención y control

La LBRF se puede prevenir eliminando las circunstancias que favorecen la infestación por los piojos (hacinamiento, pobreza, falta de techo, poca higiene personal), mediante la utilización de prácticas que eliminan o reducen el número de piojos corporales (lavado de la ropa, secado de la ropa al sol, cambio frecuente de ropa) y aplicando acaricidas a la ropa. Es posible evitar que la infección se disemine mediante la detección y tratamiento precoces de las personas infectadas y de sus contactos más próximos. Históricamente, los brotes de LBRF se han controlado mediante despiojes masivos. Cuando concurren circunstancias como las de los campos de refugiados, hay que eliminar los piojos de las personas, sus ropas y sus camas con acaricidas apropiados como polvo de permetrina al 0.5%. La impregnación de la ropa con permetrina, un acaricida residual, ofrece una protección duradera frente a la infestación. En los brotes de fiebre que afectan a las poblaciones infestadas por piojos, el tratamiento empírico con una dosis única de doxiciclina resulta eficaz, tanto contra el tifus como contra la LBRF. *B. recurrentis* tiene un ciclo vital frágil y se puede erradicar.

La TBRF se previene evitando las zonas infestadas por roedores y garrapatas, y los lugares de infestación natural. Limitar el acceso de los roedores a los sótanos y áticos, así como a las cabañas de vacaciones, y eliminar los recovecos donde se alojan los roedores dentro y alrededor de estos lugares son medidas que reducen el riesgo de exposición a las garrapatas. Conviene eliminar a los roedores y sus guaridas de los edificios infestados y su entorno. Los lugares donde se ocultan las garrapatas en los edificios infestados y otras zonas como los surcos y los nidos de roedores en los troncos agujereados que rodean las viviendas y las cuevas infestadas por roedores se pueden tratar químicamente por especialistas en el control de plagas. Para ello, se aplican diversos acaricidas como carbarilo, diazinona, clorpirifos, piretrinas y malatión. Las personas que acceden a lugares infestados por garrapatas se pueden proteger con indumentaria que impida el acceso de la garrapata a la piel, aplicando repelentes a la piel expuesta y a la ropa o incluso un acaricida que contenga permetrina en la ropa. Es importante declarar los casos de posible fiebre recurrente a las autoridades sanitarias para que puedan iniciarse de inmediato una investigación epidemiológica y adoptar medidas de control. En las embarazadas son muy importantes el diagnóstico y el tratamiento inmediatos de la borreliosis, para evitar las consecuencias graves de la infección fetal o neonatal adquirida *in utero*.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Barbour AG, Restrepo BI: Antigenic variation in vector-borne pathogens. Emerg Infect Dis 6:449, 2000 [PMID: 10998374]

Butler T et al: Infection with *Borrelia recurrentis*: Pathogenesis of fever and petechiae. J Infect Dis 140:665, 1979 [PMID: 528787]

Cadavid D, Barbour AG: Neuroborreliosis during relapsing fever: Review of clinical manifestations, pathology, and treatment of infections in humans and experimental animals. Clin Infect Dis 26:151, 1998 [PMID: 9455525]

Cuevas LE et al: Tumour necrosis factor, interleukin-6 and C-reactive protein in patients with louse-borne relapsing fever in Ethiopia. Ann Trop Med Parasitol 89:49, 1995 [PMID: 7741594]

Cutler SJ et al: *Borrelia recurrentis* characterization and comparison with relapsing fever, Lyme-associated, and other *Borrelia* spp. Int J Syst Bacteriol 47:958, 1997 [PMID: 9336893]

Dennis DT et al: Bleeding in louse-borne relapsing fever in Ethiopia: Clinical and laboratory features in 29 patients. East Afr Med J 53:220, 1976 [PMID: 964178]

Dworkin MS et al: Tick-borne relapsing fever in North America. Med Clin North Am 86:417, 2002 [PMID: 11982310]

Fekade D et al: Prevention of Jarisch-Herxheimer reactions by treatment with antibodies against tumor necrosis factor □. N Engl J Med 335:311, 1996 [PMID: 8663853]

Horton JM, Blaser MJ: The spectrum of relapsing fever in the Rocky Mountains. Arch Intern Med 145:871, 1985 [PMID: 3994463]

Judge DM et al: Louse-borne relapsing fever in man. Arch Pathol 97:136, 1974 [PMID: 4811584]

Parola P, Raoult D: Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: An emerging infectious threat. Clin Infect Dis 32:897, 2001 [PMID: 11247714]

Parry EH et al: Some effects of louse-borne relapsing fever on the function of the heart. Am J Med 49:472, 1970 [PMID: 4249048]

Paul WS et al: Outbreak of tick-borne relapsing fever at the north rim of the Grand Canyon: Evidence for effectiveness of preventive measures. Am J Trop Med Hyg 66:71, 2002 [PMID: 12135272]

Perine PL, Teklu B: Antibiotic treatment of louse-borne relapsing fever in Ethiopia: A report of 377 cases. Am J Trop Med Hyg 32:1096, 1983 [PMID: 6625065]

Porcella SF et al: Serodiagnosis of louse-borne relapsing fever with glycerophosphodiester phosphodiesterase (GlpQ) from *Borrelia recurrentis*. J Clin Microbiol 38:3561, 2000 [PMID: 11015364]

Southern PM, Sanford JP: Relapsing fever: A clinical and microbiological review. Medicine 48:129, 1969

Spach DH et al: Tick-borne diseases in the United States. N Engl J Med 329:936, 1993 [PMID: 8361509]

Warrell DA et al: Pathophysiology and immunology of the Jarisch-Herxheimer-like reaction in louse-borne relapsing fever: Comparison of tetracycline and slow-release penicillin. J Infect Dis 147:898, 1983 [PMID: 6842024]

Warrell DA et al: Physiologic changes during the Jarisch-Herxheimer reaction in early syphilis: A comparison with louse-borne relapsing fever. Am J Med 51:176, 1971 [PMID: 5095525]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Definición

En un sentido amplio, la borreliosis de Lyme es causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, transmitida por las garrapatas del complejo de *Ixodes ricinus*. La infección suele comenzar con alguna lesión cutánea en expansión, de manera característica el eritema migratorio (EM; etapa 1, infección circunscrita). Tras varios días o semanas, la espiroqueta puede diseminarse por vía hematógena a muchos lugares diferentes (estadio 2, infección diseminada). Las posibles manifestaciones de la infección diseminada comprenden las lesiones cutáneas anulares, la meningitis, la neuritis craneal o periférica, la carditis, el bloqueo del nódulo auriculoventricular o las artromialgias migratorias. Meses o años después, por lo común tras períodos de infección latente, puede aparecer una artritis intermitente o crónica, encefalopatía o polineuropatía crónicas, o acrodermatitis (estadio 3, infección persistente). La mayoría de los enfermos presenta los síntomas iniciales de la enfermedad durante el verano, pero la infección no produce síntomas hasta que alcanza el estadio 2 o 3. Aunque existen variaciones regionales, los estadios básicos de la enfermedad son similares en todo el mundo.

La enfermedad de Lyme fue reconocida como una entidad propia en 1976, tras la observación de su agrupamiento geográfico entre niños de la población de Lyme, Connecticut, que en ese momento, se cree, tenían artritis reumatoide juvenil. El entorno rural de los grupos de casos y la identificación del eritema migratorio como signo de la enfermedad sugirió que era transmitida por un artrópodo. Pronto se observó que la enfermedad era un cuadro generalizado que afectaba predominantemente la piel, el sistema nervioso, el corazón y las articulaciones. Estudios epidemiológicos en sujetos con EM han atribuido a algunas garrapatas del género *Ixodes* la función de vectores de la enfermedad. En los comienzos del siglo XX se describió en Europa el EM, que se atribuyó a las picaduras de las garrapatas *I. ricinus*. En 1982, una espiroqueta desconocida, la ahora llamada *Borrelia burgdorferi*, se identificó de garrapatas *Ixodes scapularis* y después en seres humanos con enfermedad de Lyme. La entidad ha recibido el nombre de enfermedad o borreliosis de Lyme.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Agente etiológico

B. burgdorferi, el agente causal de la enfermedad de Lyme es una bacteria microaerófila trofoespecífica. Su genoma es muy pequeño (alrededor de 1.5 Mb) y consiste en un cromosoma lineal muy peculiar de 950 kb y también nueve plásmidos lineales y 12 circulares. Contiene muchas proteínas inmunógenas, entre ellas lipoproteínas de expresión diferencial, de las cuales muchas son codificadas por DNA del plásmido. Hasta la fecha se han identificado tres grupos de *B. burgdorferi* patógenas, que en conjunto han sido llamadas *B. burgdorferi sensu lato* (del latín, "en sentido amplio"). Todas las cepas estadounidenses han pertenecido al primer grupo, *B. burgdorferi sensu stricto* (del latín, "en sentido estricto"). En Europa se han detectado los tres grupos identificados, pero muchos de los microorganismos han pertenecido a cepas del grupo 2 (*B. garinii*) o del grupo 3 (*B. afzelii*) y sólo los últimos dos grupos se han detectado en Asia. Las diferencias en cuestión pudieran explicar las variantes clínicas de la enfermedad en zonas geográficas diversas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aspectos epidemiológicos

La borreliosis de Lyme es transmitida en los sitios en que aparece, por garrapatas del complejo *I. ricinus*: *I. scapularis* (llamada también *I. dammini*), *I. pacificus, I. ricinus* e *I. persulcatus. I. scapularis* es el principal vector en la región nororiental de Estados Unidos, de Maine a Maryland, y en los estados del Medio Oeste, como Wisconsin y Minnesota. *I. pacificus* es el vector en los estados occidentales, como California y Oregon. La enfermedad aparece en toda Europa (desde Gran Bretaña hasta la Península Escandinava y los países de la porción europea de Rusia), y en ella el vector es *I. ricinus* y en la porción asiática de Rusia, China y Japón el vector es *I. persulcatus*. Las garrapatas también transmiten otras enfermedades. En Estados Unidos *I. scapularis* transmite la babesiosis y la anaplasmosis que afecta al ser humano; en Europa y Asia *I. ricinus* e *I. persulcatus* transmiten la encefalitis por garrapatas.

Las garrapatas del complejo *I. ricinus* pasan por las fases de larva, ninfa y adulta; en cada una de ellas necesitan sangre para alimentarse. El riesgo de infección en una zona particular depende en gran medida del número de garrapatas en el entorno y también de sus hábitos de alimentación, así como de los animales que las hospedan, que han evolucionado de manera diferente en sitios diversos. El ratón de patas blancas es el hospedador preferido de las larvas inmaduras y las ninfas de garrapatas de *I. scapularis* en el noreste. Es fundamental que la garrapata se alimente del mismo hospedador en estos dos estadios inmaduros, porque el ciclo vital de la espiroqueta depende de la transmisión horizontal: al comienzo del verano pasa de las ninfas infectadas a los ratones, y al final del mismo de los ratones infectados a las larvas. Éstas mudan después hacia las ninfas infectadas, que iniciarán de nuevo el ciclo al siguiente año. Es la pequeña ninfa de la garrapata la principal responsable de la transmisión de la enfermedad al ser humano durante las primeras semanas del verano. El ciervo de cola blanca, que no participa en el ciclo vital de la espiroqueta, es el hospedador favorito de la fase adulta de *I. scapularis* y resulta decisivo para la supervivencia de la garrapata.

La enfermedad de Lyme constituye la infección más frecuente en Estados Unidos, propagada por un vector. Desde que los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) comenzaron la vigilancia en 1982, el número de casos se ha incrementado en grado impresionante. Cada verano se notifican en Estados Unidos más de 15 000 casos nuevos. En Europa, la borreliosis de Lyme está ampliamente distribuida en zonas boscosas; en ellas, las máximas frecuencias notificadas de la enfermedad se centran en la porción media del continente y en la Península Escandinava. Se han

detectado casos en personas que residen en zonas sub-urbanas endémicas, boscosas o rurales, en individuos que las visitan, transitan, y acampan o cazan en ellas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patogenia

Para mantener su complejo ciclo enzoótico, *B.burgdorferi* se debe adaptar a dos medios muy diferentes: la garrapata y el hospedador mamífero. La espiroqueta expresa las proteínas A y B de superficie externa ([*outer-surface protein*, Osp]A y OspB) en el intestino medio de la garrapata, mientras que la OspC queda regulada cuando el microorganismo alcanza la glándula salival de la garrapata y, desde aquí, al mamífero hospedador. En general, la garrapata debe estar adherida por lo menos durante 24 h para transmitir *B. burgdorferi*.

Después de que *B. burgdorferi* es depositada por inoculación en la piel del humano, puede migrar en sentido externo, producir EM y propagarse por vía hematógena a otros órganos. La diseminación de las espiroquetas puede verse facilitada por algunos mecanismos. Por ejemplo, las secuencias de OspC varían notablemente de una cepa a otra, y sólo unos cuantos grupos de secuencias han ocasionado enfermedad diseminada. La propagación a través de la piel y otras matrices hísticas se facilita a veces por la unión de plasminógeno humano y sus activadores a la superficie de la espiroqueta. Durante su fase de diseminación y alojamiento en sitios específicos, el microorganismo se fija a algunas integrinas del hospedador, glucosaminoglucanos de la matriz, y proteínas de la matriz extracelular. Por ejemplo, las proteínas A y B que se fijan a la decorina de *Borrelia* se ligan a esta última, que es un glucosaminoglucano en las fibrillas de colágena; tal fijación pudiera explicar por qué la espiroqueta por lo común está alineada con dichas fibrillas en la matriz extracelular en el corazón, sistema nervioso o articulaciones. Los únicos factores conocidos de virulencia de *B. burgdorferi* son proteínas de superficie que permiten a la espiroqueta fijarse a células de mamíferos.

Las respuestas inmunitarias innatas de tipo inflamatorio son de máxima importancia en el control de la enfermedad temprana diseminada. Las lipoproteínas de la espiroqueta que se fijan a la molécula de CD14 y al receptor 2 similar a Toll en los macrófagos, son activadores potentes de la respuesta innata mencionada, lo cual origina la producción de citocinas inflamatorias derivadas de macrófagos. Después de las primeras semanas de la infección, los linfocitos T, que son parte de la respuesta inmunitaria adaptativa, tienen una reactividad muy intensa a los antígenos de *B. burgdorferi* y se advierten signos de hiperactividad de linfocitos B, como son mayores niveles de IgM sérico total, crioprecipitados y complejos inmunitarios circulantes. Los títulos del anticuerpo IgM específico contra *B. burgdorferi* alcanzan su máximo entre la tercera y la sexta semanas después de iniciada la enfermedad. La respuesta de IgG específico surge gradualmente en el transcurso de meses, y lo hace a un conjunto cada vez más amplio de 12 polipéptidos

espiroquetósicos (como mínimo) y expansión máxima en el período de la artritis. El estudio histológico de todos los tejidos afectados indica infiltración por linfocitos, macrófagos y plasmacitos, con algún grado de daño vascular (que incluye vasculitis leve u oclusión hipervascular), lo cual sugiere que las espiroquetas pudieron estar presentes en el interior o cerca de los vasos.

Borrelia burgdorferi, a pesar de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa, sobrevive en ocasiones en algunos sitios. Un mecanismo importante por el que evade el sistema inmunitario es la capacidad que tiene para regular a la baja la expresión de antígenos proteínicos expuestos en la superficie. Además, durante la infección diseminada la lipoproteína de superficie VlsE pasa por una fase de variación antigénica extensa. Sin embargo, la espiroqueta no posee mecanismos que la protejan de los antibióticos usados en el tratamiento. Por ejemplo, solamente en forma extracelular en los tejidos afectados se ha observado *B. burgdorferi*; no se ha demostrado que se "esconda" dentro de las células y evada con ello la exposición a antibióticos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

Infección temprana: etapa 1 (infección circunscrita)

Después de un período de incubación de tres a 32 días, suele observarse el eritema migratorio en el punto de picadura de la garrapata, que comienza en la forma de una mácula o pápula rojas que se extienden poco a poco hasta formar una gran lesión anular, la cual, conforme aumenta de diámetro, suele presentar un borde externo rojo vivo con un color más pálido en el centro (parcialmente). Debido al pequeño tamaño de las garrapatas ixodides, la mayoría de los enfermos no recuerda la picadura anterior. A veces, el centro de las lesiones se vuelve intensamente eritematoso e indurado, vesiculoso o necrótico. Otras veces, la lesión expansiva conserva por igual su color rojo intenso; se observan varios anillos rojos por dentro del más extenso, o la zona central se vuelve azulada antes de que desaparezca la lesión. Aunque el EM puede aparecer en cualquier lugar, las localizaciones más frecuentes son los muslos, las ingles y las axilas. La lesión está caliente, pero suele ser indolora. Quizás hasta un 20% de los pacientes carece de esta manifestación cutánea característica de la enfermedad. En Europa el eritema migratorio (EM) suele ser una infección circunscrita e indolente de la piel; en cambio, en Estados Unidos esa lesión supone inflamación más intensa y signos que suelen sugerir diseminación de las espiroquetas.

Infección temprana: etapa 2 (infección diseminada)

En pacientes de Estados Unidos, *B. burgdorferi* suele propagarse por vía hematógena a diversos sitios, en el transcurso de días o semanas de haber comenzado el eritema migratorio. En estos casos, los pacientes presentan con frecuencia lesiones cutáneas anulares secundarias que tienen una apariencia similar a la de la lesión inicial. La afección cutánea se acompaña a menudo de cefalalgia intensa, rigidez leve en el cuello, fiebre, escalofríos, artromialgias migratorias, artralgias, profundo malestar general y fatiga. Manifestaciones menos frecuentes son la linfadenopatía generalizada o la esplenomegalia, la hepatitis, el dolor faríngeo, la tos seca, la conjuntivitis, la iritis o la hinchazón testicular. Excepto la fatiga y el letargo, que suelen ser constantes, los signos y síntomas precoces de la enfermedad de Lyme son normalmente intermitentes y cambiantes. Los síntomas precoces suelen mejorar o desaparecer en varias semanas, incluso en los pacientes no tratados. En cerca de 15% de los pacientes el cuadro inicial de la infección incluye los síntomas sistémicos inespecíficos que señalamos.

En la enfermedad de Lyme, los síntomas sospechosos de irritación meníngea pueden aparecer

precozmente cuando hay EM, pero no suelen acompañarse de pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR) ni de déficit neurológico objetivo. Varias semanas o meses después, en casi 15% de los enfermos aparecen alteraciones neurológicas francas, como meningitis, signos sutiles de encefalitis, neuritis craneales (como parálisis facial bilateral), radiculoneuropatía sensorial o motora, mononeuritis múltiple o mielitis, de forma aislada o en diversas combinaciones. El cuadro habitual en Estados Unidos consiste en síntomas fluctuantes de meningitis acompañados de parálisis facial y radiculoneuropatía periférica. En el líquido cefalorraquídeo suele haber pleocitosis linfocitaria (alrededor de 100 células/μl), con frecuente elevación de proteínas y glucosa normal o algo baja. En Europa y Asia, el primer signo neurológico es de forma característica el dolor radicular, que continúa con pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (llamado *síndrome de Bannwarth*), aunque no suele haber signos meníngeos o encefalíticos. En los niños puede haber ataque del nervio óptico por la inflamación o la hipertensión intracraneal, lo cual culmina a veces en ceguera. Esas anormalidades neurológicas tempranas suelen mostrar resolución completa en cuestión de meses, pero en casos raros se presenta más tarde alguna neuropatía crónica.

Unas semanas después del comienzo de la enfermedad, casi 8% de los enfermos presenta afección cardíaca cuya forma más frecuente consiste en distintos grados de bloqueo auriculoventricular (de primer grado, de Wenckebach, o bloqueo cardíaco completo). Algunos enfermos tienen una afección cardíaca más difusa, con cambios electrocardiográficos de miopericarditis aguda, trastornos de la función del ventrículo izquierdo en la gammagrafía isotópica o, rara vez, cardiomegalia o pancarditis. La afección cardíaca suele durar sólo unas semanas, pero puede recidivar. En Europa se han observado casos de miocar-diopatía crónica causada por *B. burgdorferi.*

En esta fase es frecuente la artromialgia. Lo típico es el carácter migratorio del dolor en las articulaciones, los tendones, las bolsas serosas, los músculos o los huesos, por lo general sin hinchazón articular, que duran horas o días en una o dos localizaciones al mismo tiempo.

Infección tardía: estadio 3 (infección persistente)

Meses después del comienzo de la infección, aproximadamente 60% de los pacientes en Estados Unidos que no han recibido tratamiento antibiótico presentan una artritis franca. El cuadro típico son los ataques intermitentes de artritis oligoarticular de grandes articulaciones, en particular las rodillas, que duran semanas o meses en una misma articulación. También pueden afectarse las pequeñas articulaciones y los lugares periarticulares, básicamente durante los primeros ataques. El número de enfermos que siguen teniendo ataques recidivantes disminuye cada año. Sin embargo, en un pequeño porcentaje de pacientes, la afección de las grandes articulaciones, por lo común de una o ambas rodillas, se hace crónica y puede producir erosiones del cartílago y del hueso. La frecuencia de alelos del antígeno leucocitario humano (*human leukocyte antigen*, HLA)-DR4 de clase II del complejo de histocompatibilidad mayor, principalmente de los alelos HLA-DRBI*0401 o *0101, es mayor en estos pacientes que en aquéllos con artritis de Lyme de corta duración. Además, pueden presentar artritis persistente durante meses o incluso años después de la aparente erradicación de las espiroquetas articulares mediante antibioticoterapia. En estas personas con

predisposición genética puede existir autoinmunidad en el contexto proinflamatorio de las articulaciones debido a la similitud molecular entre el epítopo dominante de las células T de OspA y una secuencia similar en una proteína del ser humano.

El recuento de leucocitos en el líquido articular oscila entre 500 y 110 000/μl (en promedio, 25 000/μl), siendo la mayor parte leucocitos polimorfonucleares. Las determinaciones del factor reumatoide o los anticuerpos antinucleares suelen ser negativas. La biopsia sinovial muestra depósitos de fibrina, hipertrofia de vellosidades, proliferación vascular, lesiones microangiopáticas y una densa infiltración por linfocitos y células plasmáticas.

Aunque con menos frecuencia, meses o años después del comienzo de la infección puede aparecer también una afección neurológica crónica, algunas veces tras largos períodos de infección latente. La forma más común de afección crónica del sistema nervioso central es una encefalopatía sutil que afecta a la memoria, el estado de ánimo o el sueño y se acompaña a menudo de polineuropatía axonal, que se manifiesta por parestesias distales o dolor radicular espinal. Los pacientes con encefalopatía tienen con frecuencia signos de pérdida de memoria en las pruebas neuropsicológicas, y resultados anormales en los análisis del LCR. El estudio electromiográfico por lo general muestra alteraciones extensas de los segmentos nerviosos proximales y distales en los casos de polineuropatía. La encefalomielitis o leucoencefalitis, una rara manifestación de la borreliosis de Lyme que se asocia principalmente a infección por *B. garinii* en Europa, es un trastorno neurológico grave que puede ocasionar paraparesia espástica, disfunción vesical por lesión de la primera motoneurona y lesiones en la sustancia blanca periventricular. La evolución prolongada de la neuroborreliosis crónica después de períodos de infección latente recuerda a la neurosífilis terciaria.

La acrodermatitis crónica atrófica, la manifestación cutánea tardía de la enfermedad, se ha asociado fundamentalmente con la infección por *B. afzelii* en Europa y Asia. Se observa principalmente en las mujeres ancianas. Las lesiones cutáneas, que suelen localizarse en las partes acras del brazo o la pierna, comienzan de forma insidiosa con un cambio de coloración (rojizo-violáceo) y se tornan escleróticas o atróficas con el paso de los años.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

La identificación de *B. burgdorferi* en el cultivo con medio de Barbour-Stoenner-Kelly (BSK) permite el diagnóstico definitivo, pero este método complejo se ha utilizado sólo en investigaciones. Además, con escasas excepciones, los cultivos han sido positivos sólo al principio de la enfermedad, predominantemente con el uso de muestras de las lesiones cutáneas del eritema migratorio para biopsia y, con menor frecuencia, con muestras de plasma y a veces muestras de líquido cefalorraquídeo. En etapa ulterior de la infección es mucho mejor el estudio de reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR), que el cultivo para detectar el DNA de *B. burgdorferi* en el líquido sinovial y ha sido la aplicación principal de la PCR en la enfermedad de Lyme. En un estudio de PCR se detectó el DNA de *B. burgdorferi* en muestras de líquido sinovial en 75 de 88 pacientes (85%) y en ninguna de las 64 muestras testigo. Sin embargo, la sensibilidad de las valoraciones que usan PCR en LCR obtenido en individuos con neuroborreliosis, ha sido mucho menor. La PCR parece tener poca o nula aplicación en la detección de DNA de *B. burgdorferi* en muestras de sangre o de orina. Además, este método, cuya práctica debe vigilarse con gran cuidado para evitar contaminación, no se efectúa en forma corriente.

Dados los problemas que plantea la detección directa de *B. burgdorferi*, la enfermedad de Lyme suele diagnosticarse por la identificación de un cuadro clínico característico, con confirmación serológica. En los métodos serológicos los resultados pueden ser negativos en las primeras semanas de la infección, pero en muchos enfermos hay una respuesta de anticuerpos positiva a *B. burgdorferi* después de esa fecha. La limitación que tienen los métodos serológicos es que no diferencian claramente entre la infección activa y la inactiva. En los sujetos que han tenido la enfermedad de Lyme durante años (en particular los que evolucionaron hasta las etapas tardías), se advierte seropositividad incluso después de antibioticoterapia adecuada. Además, aproximadamente 10% de individuos son seropositivos, a causa de alguna infección asintomática. En ellos, si más tarde aparece otra enfermedad, la positividad del método serológico para identificar enfermedad de Lyme puede originar confusión diagnóstica. Por lo contrario, en casos aislados el paciente puede recibir antibioticoterapia deficiente en las primeras semanas de la infección y más tarde presentar síntomas articulares o neurológicos sutiles, pero ser seronegativo. El aspecto más importante es que la enfermedad de Lyme seronegativa suele ser leve y atenuada, y mejora notablemente con ciclos corrientes de antibióticos. Con arreglo al algoritmo publicado por el American College of Physicians (cuadro 157-1) se recomienda usar los métodos serológicos en la enfermedad

comentada sólo en pacientes que tienen por lo menos una probabilidad intermedia de enfermedad de Lyme antes de efectuar la prueba, como los que tienen artritis oligoarticular. El método no debe utilizarse como técnica de "cribado" en personas con dolor o síndrome de fatiga. En ellas, la probabilidad de que un resultado serológico sea positivo falso es mayor que la posibilidad de que surja un resultado positivo verdadero.

Cuadro 157-1. Algoritmo para la elección de estudios y el tratamiento de la enfermedad de Lyme

Probabilidad previa a la prueba	Ejemplo	Recomendación
Grande	Personas con eritema migratorio	Antibioticoterapia sobre bases empíricas, tratamiento sin estudios serológicos
Intermedia	Personas con artritis oligoarticular	Estudios serológicos y antibioticoterapia si los resultados son positivos
Baja	Personas con síntomas inespecíficos (mialgias, artralgias, fatiga)	No se necesitan estudios serológicos ni antibioticoterapia

Fuente: Adaptado de las recomendaciones del American College of Physicians. (Con autorización de G. Nichol et al: Ann Intern Med 128:37, 1998.)

En lo que se refiere al análisis serológico de la enfermedad de Lyme en Estados Unidos, los CDC recomiendan seguir la estrategia bifásica, en la que primeramente se someten las muestras a un análisis de inmunoadsorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) para después aplicar la inmunotransferencia Western en caso de que los resultados sean equívocos o positivos. En el primer mes de la infección habrá que valorar las respuestas de anticuerpos IgM e IgG a la espiroqueta, de preferencia en muestras de suero de fases aguda y de convalecencia. Se ha observado que 20 a 30% de los pacientes tienen una respuesta positiva detectable en muestras de suero de fase aguda, mientras que 70 a 80% tienen dicha respuesta durante la convalecencia (dos a cuatro semanas después). Después de un mes de infección, fecha para la cual casi todos los individuos con enfermedad activa de Lyme tienen infección diseminada, son muy altas la sensibilidad y la especificidad de la respuesta de IgG a las espiroquetas (del orden de 95 a 99%), según se ha establecido mediante la estrategia de realizar dos pruebas, como ELISA y la inmunotransferencia Western. En ese punto y más adelante, suele bastar una sola prueba (por lo común para conocer IgG). En personas que han estado enfermas más de un mes la positividad de una sola prueba para valorar la IgM posiblemente constituya un resultado positivo falso, por lo cual no se la utilizará para reforzar el diagnóstico. Según los criterios actuales adoptados por los CDC, se considera que la inmunotransferencia Western de IgM es positiva si aparecen dos de las tres bandas siguientes: 23, 39 y 41 kDa. Sin embargo, aún representa un resultado positivo falso la combinación de las bandas de 23 y 41 kDa. Se considera positiva una prueba de inmunotransferencia de IgG si aparecen cinco de las 10 bandas siguientes: 18, 23, 28, 30, 39, 41,

45, 58, 66 y 93 kDa. En enfermos de Europa ha habido una menor expansión de la respuesta de anticuerpos y no se cuenta con un solo conjunto de criterios para interpretar los datos de inmunotransferencia, con lo cual surgen niveles altos de sensibilidad y especificidad en todos los países.

Algunas pruebas de segunda generación en que se usan proteínas obtenidas por bioingeniería o polipéptidos sintéticos de espiroquetas han dado resultados promisorios. Por ejemplo, el ELISA de IgG que utiliza un péptido 26-mero de la región no variante 6 (*invariant region 6*, IR_6) de la lipoproteína VlsE, posee sensibilidad y especificidad similares a las que permite la estrategia de dos pruebas, es decir, IgM e IgG, y para ello se utilizan espiroquetas enteras insonadas (sonicadas; tratadas con ondas sónicas de alta frecuencia). A pesar de todo, el ELISA con IR_6 tiene una limitación similar a la que altera los datos de la serología convencional, a saber, que un resultado positivo del estudio no permite diferenciar entre infección activa y pasada. El ELISA con IR_6 puede resultar útil en lo que toca a las cepas de la espiroqueta de Europa y de Estados Unidos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico diferencial

El EM clásico es un eritema de expansión lenta con lesiones que presentan aclaramiento central. Cuando la lesión se extiende poco, puede representar la pápula roja de una mordedura no infectada de la garrapata. Si la lesión se extiende rápidamente, puede representar una celulitis (p. ej., celulitis estreptocócica) o una reacción alérgica, quizá frente a la saliva de la garrapata. En los pacientes con lesiones anulares secundarias se puede considerar la posibilidad de un eritema multiforme, pero la infección por *B. burgdorferi* no se suele acompañar de lesiones mucosas ampollosas ni de afección de palmas o plantas. En el sureste de Estados Unidos puede aparecer una lesión cutánea similar al EM, que en ocasiones conlleva síntomas sistémicos leves, en casos de mordedura por la garrapata *Amblyomma americanum*, pero no se ha identificado todavía la causa de esta enfermedad.

En Estados Unidos, las garrapatas del género *I. scapularis*, además de transmitir *B. burgdorferi*, transmiten también *Babesia microti*, parásito de eritrocitos (cap. 195), o *Anaplasma phagocytophila*, agente de la anaplasmosis humana (llamada antes ehrlichiosis granulocitotrópica humana; cap. 158). La babesiosis y la anaplasmosis suelen ser asintomáticas, pero la infección con cualquiera de los tres agentes puede ocasionar síntomas sistémicos inespecíficos, y en caso de coexistencia de las infecciones puede haber síntomas más intensos o persistentes que en el individuo que tiene un solo agente infectante. Los recuentos hematimétricos corrientes pueden aportar datos en cuanto a la presencia de infección coexistente. La anaplasmosis puede ocasionar leucopenia o trombocitopenia, y la babesiosis puede originar trombocitopenia o en casos graves, anemia hemolítica. Sin embargo, la respuesta serológica de tipo IgM puede confundir el diagnóstico. Por ejemplo, *A. phagocytophila* puede desencadenar una respuesta de IgM positiva contra *B. burgdorferi.* La frecuencia de infecciones coexistentes en estudios diferentes ha sido variable. En una investigación prospectiva, 4% de los sujetos con eritema migratorio mostraron signos de una infección concomitante.

La parálisis facial causada por *B. burgdorferi* que aparece al principio de la fase diseminada de la infección (preferentemente en julio, agosto o septiembre), por lo general se identifica por acompañar al eritema migratorio. Sin embargo, la parálisis mencionada, sin el eritema en cuestión, pudiera ser la manifestación inicial de la enfermedad de Lyme. En esos casos, las respuestas de IgM e IgG a la espiroqueta suelen ser positivas. Los agentes infecciosos que más frecuentemente originan la parálisis facial son el virus herpético de tipo 1 (parálisis de Bell; cap. 163) y el virus de

varicela-zoster (síndrome de Ramsay-Hunt; cap. 164).

En etapa ulterior de la infección la artritis monoarticular de Lyme muy a menudo se asemeja a la artritis reactiva en un adulto o a la forma oligoarticular de la artritis reumatoide juvenil en un niño. Las personas con artritis de Lyme por lo regular muestran las máximas respuestas de anticuerpos IgG que se observan en la infección, y son reactivas a muchas proteínas espiroquetósicas.

El problema diagnóstico más frecuente consiste en diferenciar la enfermedad tardía de Lyme del síndrome de fatiga crónica (cap. 370) o la fibromialgia (cap. 315). Este problema se complica por el hecho de que un pequeño porcentaje de enfermos experimenta estos síndromes de dolor o fatiga crónicos vinculados a la enfermedad de Lyme o poco tiempo después. En comparación con la enfermedad de Lyme, el síndrome de fatiga crónica o la fibromialgia tienden a provocar síntomas más generalizados e incapacitantes, del tipo de fatiga intensa, cefalalgia grave, artralgias difusas, puntos dolorosos simétricos y múltiples en lugares característicos, dolor y rigidez en muchas articulaciones, disestesias difusas, alteraciones de la concentración y trastornos del sueño. Los enfermos con síndrome de fatiga crónica o fibromialgia no muestran signos de inflamación articular; las pruebas neurológicas son normales, y por lo general se observan una mayor ansiedad y depresión que en los pacientes con neuroborreliosis crónica.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

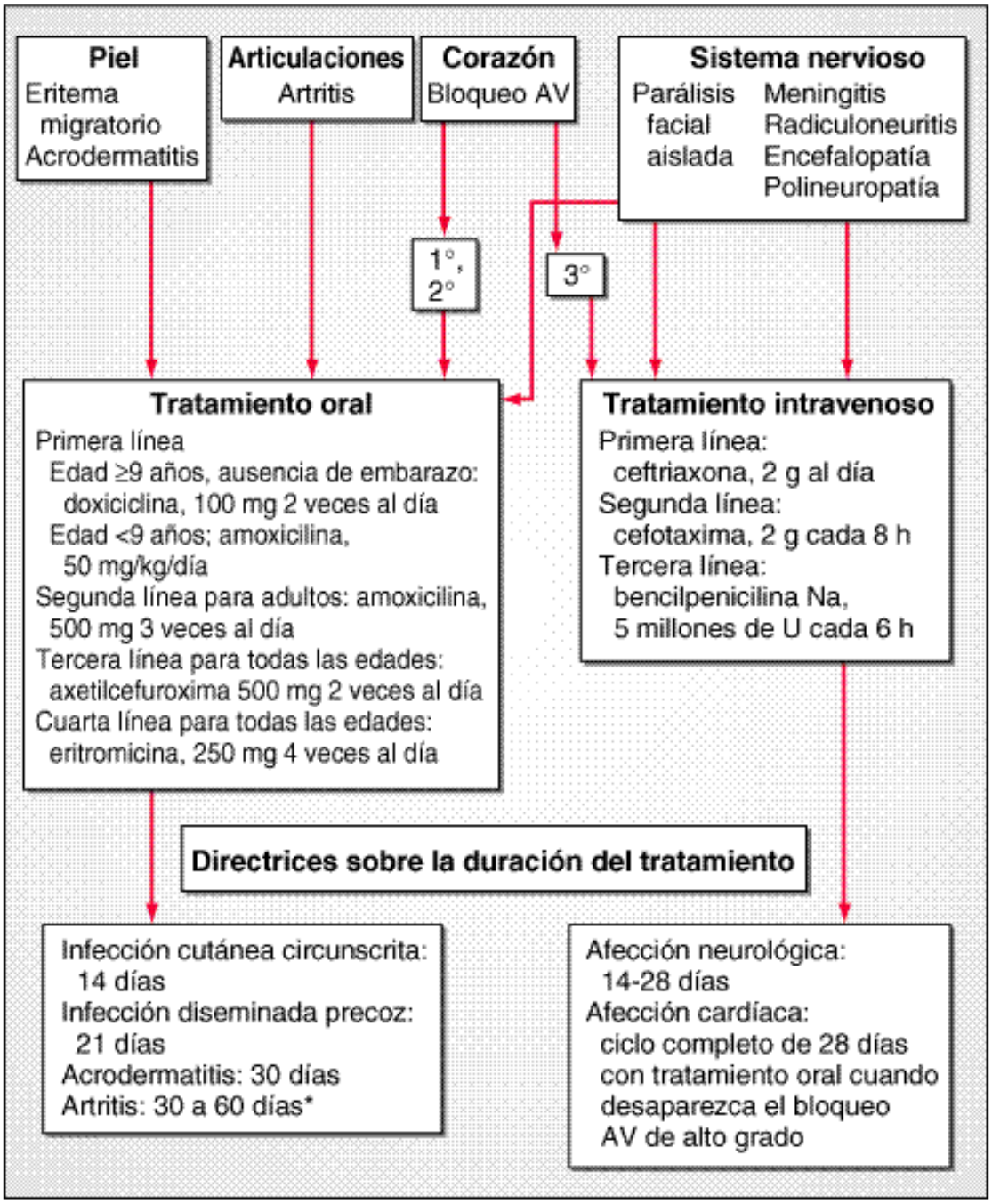
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

Tal y como ilustra el algoritmo de la figura 157-1, las diferentes manifestaciones de la enfermedad de Lyme pueden tratarse por lo común con éxito con antibióticos por vía oral, excepto las alteraciones neurológicas y el bloqueo auriculoventricular de tercer grado, que precisan tratamiento intravenoso. Para la fase precoz de la enfermedad de Lyme, la doxiciclina resulta eficaz en los varones y en las mujeres ingrávidas. Una de las ventajas de este régimen radica en su eficacia adicional frente al agente de *A. phagocytophila*, que se transmite por la misma garrapata que transmite el agente de la enfermedad de Lyme. La amoxicilina, la axetilcefuroxima y la eritromicina o sus congéneres representan alternativas de segunda, tercera o cuarta línea, respectivamente. En los niños, la amoxicilina resulta eficaz (no más de 2 g/día); en casos de alergia a la penicilina, puede darse axetilcefuroxima o eritromicina. A diferencia de las cefalosporinas de segunda y tercera generaciones, las de la primera, como la cefalexina, no son eficaces. En el caso de personas con infección limitada a la piel por lo general basta un ciclo de 14 días de tratamiento; en cambio, en individuos con infección diseminada se recomienda que el ciclo sea de 21 días. Aproximadamente 15% de los pacientes presentan una reacción similar a la de Jarisch-Herxheimer en las primeras 24 h del tratamiento. En estudios multicéntricos, más de 90% de individuos cuya enfermedad de Lyme en fase temprana fue tratada con dichos regímenes tuvieron resultados satisfactorios. Algunos pacientes indicaron haber tenido síntomas después del tratamiento, pero rara vez hubo pruebas objetivas de persistencia o recidiva de la infección y en general no fue necesario emprender de nuevo el tratamiento.

FIGURA 157-1.



Algoritmo para tratar las manifestaciones agudas o crónicas de la borreliosis de Lyme. AV, auriculoventricular. *En el caso de la artritis de Lyme, también es eficaz la ceftriaxona intravenosa, a razón de 2 g una vez al día durante 14 a 28 días, que puede producir mejoría más rápidamente que la formulación oral; sin embargo, en comparación con el tratamiento oral, el régimen es menos cómodo, tiene más efectos adversos y es más caro.

Uno de los regímenes con antibióticos orales, cuando se administró durante 30 a 60 días, o la ceftriaxona intravenosa aplicada durante 14 a 28 días, han sido eficaces para tratar la artritis de Lyme. La formulación oral es más fácil de administrar, conlleva menores efectos adversos y es mucho más barata. Sin embargo, la reacción al tratamiento oral puede ser más lenta que con el tratamiento intravenoso y algunos individuos que han recibido fármacos por vía oral más adelante terminaron por mostrar neuroborreliosis franca que a veces obligó a la administración intravenosa de los fármacos, para obtener buenos resultados. En el pequeño porcentaje de pacientes con artritis y con persistencia de los síntomas artríticos meses o años después de la aparente erradicación articular de las espiroquetas mediante antibioticoterapia, la administración de antiinflamatorios o la

sinovectomía han mostrado eficacia.

Para las alteraciones neurológicas objetivas, con la posible excepción de la parálisis facial aislada, parece necesario el tratamiento antibiótico parenteral. La ceftriaxona intravenosa, administrada durante 14 a 28 días, se utiliza con mayor frecuencia con este propósito, aunque la cefotaxima intravenosa o la bencilpenicilina intravenosa administradas durante el mismo período también pueden ser eficaces. En los pacientes con bloqueo auriculoventricular de alto grado o un intervalo PR superior a 0.3 s, se recomienda el tratamiento por vía intravenosa por lo menos en parte del proceso y monitorización cardíaca, pero no es necesario colocar un marcapaso a permanencia.

No hay certeza sobre la conveniencia de tratar la infección asintomática ni sobre la forma de hacerlo, pero los individuos con esta forma de la infección pueden recibir un ciclo de antibioticoterapia por vía oral. Al parecer, pocas veces o nunca ocurre transmisión maternofetal de *B. burgdorferi*, razón por la cual se recomienda aplicar en la embarazada el tratamiento estándar contra las manifestaciones de la enfermedad. Después del tratamiento con los regímenes recomendados, en ninguna serie grande de enfermos se ha corroborado persistencia prolongada de *B. burgdorferi*. Por esa razón, no existe indicación para utilizar ciclos repetitivos múltiples de antibioticoterapia para tratar la enfermedad de Lyme.

Después de combatir adecuadamente esta enfermedad, un porcentaje pequeño de enfermos sigue teniendo síntomas subjetivos, en particular dolor del aparato locomotor, dificultades neurocognoscitivas o fatiga, un cuadro que se ha denominado enfermedad de Lyme crónica o síndrome ulterior a la enfermedad de Lyme; es un cuadro discapacitante semejante al síndrome de fatiga crónica o fibromialgia. En un gran estudio, un grupo de personas con el síndrome ulterior a la enfermedad de Lyme recibieron ceftriaxona intravenosa durante 30 días, seguida de doxiciclina por vía oral durante 60 días, y otro grupo recibió preparados intravenosos y placebo oral, por el mismo lapso. No se identificaron diferencias relevantes entre uno y otro grupos en el número de pacientes que señalaron reducción de los síntomas, empeoramiento ni ningún cambio en ellos. Los pacientes en cuestión se tratan mejor con medidas para aliviar síntomas y no con ciclos duraderos de antibióticos.

El riesgo de infección por *B. burgdorferi* después de una picadura corroborada de garrapatas es tan pequeño, que no está indicada en forma sistemática la profilaxis con antibióticos. Sin embargo, si se detecta una ninfa de *I. scapularis* ingurgitada y adherida o si se prevé que será difícil la vigilancia, cabe administrar una sola dosis de 200 mg de doxiciclina, con la que se evita eficazmente la enfermedad de Lyme si se administra en término de 72 h de ocurrida la picadura.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Pronóstico

La respuesta al tratamiento es óptima al comienzo de la enfermedad. El tratamiento de la borreliosis de Lyme en una fase tardía de la enfermedad también es útil, pero la convalecencia en este caso es más prolongada. Por último, la mayoría de los pacientes alcanza la recuperación completa sin secuelas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Reinfección

La reinfección puede aparecer tras el EM en los pacientes tratados con agentes antimicrobianos. En estos casos, la respuesta inmunitaria no es suficiente para proteger frente a una nueva infección. Sin embargo, los pacientes que presentan una respuesta inmunitaria suficiente frente a la espiroqueta durante un período de varios meses (como los que padecen artritis de Lyme) presentan una inmunidad con carácter protector durante varios años y no vuelven a adquirir la infección.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Prevención

Entre las medidas protectoras para evitar la enfermedad de Lyme está evitar el ingreso a zonas infestadas por garrapatas, el uso de repelentes y acaricidas, revisiones en busca de los artrópodos y modificación de los entornos que rodean a zonas residenciales o que están en su interior. Se contaba con una vacuna contra la enfermedad, pero el fabricante ha dejado de elaborarla. Por tal razón, no existe en el comercio vacuna alguna para evitar esta infección.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Barbour AG, Hayes SF: Biology of *Borrelia* species. Microbiol Rev 50:381, 1986 [PMID: 3540570]

Dressler F et al: Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. J Infect Dis 167:392, 1993 [PMID: 8380611]

Fraser CM et al: Genomic sequence of a Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. Nature 390:580, 1997 [PMID: 9403685]

Klempner MS et al: Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. N Engl J Med 345:85, 2001 [PMID: 11450676]

Liang FT et al: Sensitive and specific serodiagnosis of Lyme disease by enzyme-linked immunosorbent assay with a peptide based on an immunodominant conserved region of *Borrelia burgdorferi* VlsE. J Clin Microbiol 37:3990, 1999 [PMID: 10565920]

Nadelman RB et al: Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after *Ixodes scapularis* tick bite. N Engl J Med 345:79, 2001 [PMID: 11450675]

Nichol G et al: Test-treatment strategies for patients suspected of having Lyme disease: A cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med 128:37, 1998 [PMID: 9424980]

Nocton JJ et al: Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid in Lyme arthritis. N Engl J Med 330:229, 1994 [PMID: 8272083]

Steere AC: Lyme disease. N Engl J Med 345:115, 2001 [PMID: 11450660]

Wormser GP et al: Guidelines from the Infectious Diseases Society of America: Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. Clin Infect Dis 31(Suppl 1):S1, 2000

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Rickettsiosis: introducción

Las rickettsias componen una familia de cocobacilos gramnegativos y bacilos de pequeño tamaño que crecen estrictamente en las células eucariotas. La característica de estos microorganismos es su localización y persistencia intracelular estricta. Las rickettsias patógenas transitan por diferentes reservorios de mamíferos y se transmiten por insectos o garrapatas vectores. Con excepción del tifus transmitido por los piojos, el ser humano es un hospedador casual. Entre las rickettsias, únicamente *Coxiella burnetti* (el agente causal de la fiebre Q) puede sobrevivir durante largos períodos fuera del reservorio o vector, y además se caracteriza por su alta capacidad de infección: la inhalación de un único microorganismo puede ocasionar neumonía. Las infecciones clínicas por rickettsias se clasifican en cinco grupos generales: 1) el de las fiebres maculadas o moteadas (*spotted fever group*, SFG) transmitidas por garrapatas, piojos, pulgas y por ácaros gamásidos, junto a las rickettsiosis del grupo del tifus; 2) la fiebre tsutsugamushi, por trombicúlidos; 3) las ehrlichiosis y anaplasmosis, por garrapatas; 4) las neorrickettsiosis (fiebre sennetsu), y 5) la fiebre Q. En el cuadro 158-1 se mencionan las rickettsias que ocasionan fiebres moteadas, tifus y fiebre tsutsugamushi junto con sus vectores, límites geográficos y enfermedades que causan.

Cuadro 158-1. Características de algunas rickettsiosis escogidas

Enfermedad	Microorganismo	Vectores	Límites geográficos	Período de incubación	Duración
Fiebre moteada de las Montañas Rocosas	*Rickettsia rickettsii*	*Dermacentor andersoni*	Estados Unidos	2-14 días	10-20 días
		D. variabilis	Estados Unidos		
		Amblyomma cajennense	América Central y del Sur		
		Rhipicephalus sanguineus	México		
Fiebre moteada mediterránea[a]	*R. conorii*	*R. sanguineus*	Sur de Europa, África, Cercano Oriente, Asia central	5-7 días	7-14 días

Fiebre por picadura de garrapata africana	*R. africae*	*A. hebraeum, A. variegatum*	Países al sur del Sahara, Antillas	4-10 días	?
Rickettsiosis pustulosa[a]	*R. akari*	*Liponyssoides sanguineus*	Estados Unidos, Ucrania, Croacia	10-17 días	3-11 días
Tifus por picadura de pulga de gato	*R. felis*	*Ctenocephalides felis*	Estados Unidos y América del Sur, Europa	8-16 días	8-16 días
Tifus epidémico	*R. prowazekii*	*Pediculus humanus corporis*	Mundial	7-14 días	10-18 días
Enfermedad de Brill-Zinsser	*R. prowazekii*	—[b]	Mundial	Años	7-11 días
Tifus murino	*R. typhi*	*Xenopsylla cheopis*	Mundial	8-16 días	8-16 días
Fiebre tsutsugamushi[a]	*Orientia tsutsugamushi*	*Leptotrombidium deliense*	Asia, Australia, Nueva Guinea, Islas del Pacífico	6-21 días	6-21 días

[a] Por lo común se identifica una escara en el sitio de la picadura.

[b] La enfermedad de Brill-Zinsser es recrudecimiento del tifus epidémico latente.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Rickettsiosis moteadas transmitidas por garrapatas y ácaros

Fiebre moteada de las montañas rocosas

La fiebre moteada de las Montañas Rocosas (*Rocky Mountain spotted fever*, RMSF), llamada también rickettsiosis moteada americana, que es la rickettsiosis más grave, es causada por *Rickettsia rickettsii*. Este microorganismo tiene dos proteínas principales inmunodominantes expuestas en su superficie, OmpA y OmpB, que poseen epítopos conformacionales específicos de especie. OmpA actúa como adhesina para la célula hospedadora y OmpB, la proteína más abundante de la membrana externa, comparte secuencias genéticas y algunos antígenos con las rickettsias del grupo del tifus. Este pequeño bacilo (0.3 x 1.0 μm) tiene una pared celular típica de los gramnegativos; su lipopolisacárido comparte antígenos fundamentalmente con las SFG y no es endotóxico en las cantidades detectadas en las infecciones humanas.

Descubierta en los estados del oeste estadounidense a finales del siglo XIX, en la actualidad se ha corroborado la presencia de RMSF en 48 estados (su prevalencia máxima se observa en los estados de la zona sur-centro y del sureste) y también en Canadá, México, Costa Rica, Panamá, Colombia, Argentina y Brasil. Es transmitida por la garrapata canina estadounidense *Dermacentor variabilis*; en dos tercios de la parte oriental de Estados Unidos y California; la garrapata de los bosques de las Montañas Rocosas, *Dermacentor andersoni* al oeste de Estados Unidos; en México, *Rhipicephalus sanguineus*; y en América Central y del Sur, *Amblyomma cajennense. R. rickettsii* puede adquirirse por una garrapata no infectada a través de la ingestión de una comida de sangre de pequeños mamíferos con rickettsemia, aunque por lo general se perpetúa por transmisión trans-ovárica de una generación de garrapatas a la siguiente.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16093467]

El ser humano se infecta durante la estación activa de la garrapata portadora. En las regiones septentrionales la infección ocurre ante todo en primavera, mientras que en los estados más cálidos del sur lo hace entre mayo y septiembre, si bien se han descrito algunos casos en invierno. Hasta 4% de las garrapatas *D. variabilis* contiene rickettsias, si bien la inmensa mayoría son especies no patógenas como *R. montanensis* y *R. bellii.* La probabilidad de que una garrapata en concreto contenga *R. rickettsii* es muy baja. Entre 1971 y 2001 la incidencia comunicada de RMSF fue de 0.16 a 0.50 casos por cada 100 000 personas en Estados Unidos. En 2001, 0.20 personas por cada 100 000 habitantes en Estados Unidos desarrollaron RMSF. Sin duda, se trata de una

infravaloración, porque el diagnóstico resulta difícil y las declaraciones de casos son incompletas. La incidencia es máxima entre los cinco y nueve años de edad. Antes de la era antibiótica la tasa de mortalidad alcanzaba un 20 a 25%; todavía permanece entre 3 y 5%, ante todo por el retraso en el diagnóstico y tratamiento. La mortalidad es mayor en el sexo masculino y aumenta con cada decenio a partir de los 20 años de edad.

Patogenia

Los microorganismos *R. rickettsii* se inoculan en la dermis junto con las secreciones de las glándulas salivales de la garrapata, cuando han transcurrido ≥6 h desde su alimentación. Las rickettsias se extienden por todo el organismo a través de los vasos linfáticos y sanguíneos, se adhieren a la membrana endotelial por medio de OmpA e inducen su propia fagocitosis. Una vez dentro de la célula, escapan pronto a los fagosomas, se reproducen por fisión binaria en el citosol y se extienden de una célula a otra, impelidos por la polimerización polar de la actina de la célula hospedadora. Transcurrido un período de incubación dependiente de la dosis de aproximadamente una semana (intervalo de dos a 14 días), se establecen múltiples focos de células endoteliales vecinas con infección masiva, que alcanza una extensión suficiente como para causar manifestaciones clínicas. *R. rickettsii* tiene un carácter más agresivo que otras rickettsias y siempre infecta a las células del músculo liso vascular. A pesar de que con frecuencia se señala lo contrario, la trombosis oclusiva y la necrosis isquémica no representan las alteraciones anatomopatológicas fundamentales de la lesión hística en la RMSF. En vez de ello, los mecanismos responsables son el incremento de la permeabilidad vascular con edema, hipovolemia e isquemia. En efecto, los estudios con técnicas de inmunohistoquímica en animales y personas con infección grave han demostrado múltiples zonas de endotelio infectado en las que sólo una pequeña parte contiene trombos. En general, los trombos se sitúan en el lado de la luz que no está incluido. Estos tapones hemostáticos constituyen aparentemente una respuesta adecuada del hospedador, más que un proceso patológico. El consumo de plaquetas origina una trombocitopenia en 32 a 52% de los pacientes, pero la coagulación intravascular diseminada con hipofibrinogenemia ocurre rara vez en la RMSF. La activación de las plaquetas, la generación de trombina y la activación del sistema fibrinolítico representan, en principio, fenómenos fisiológicos homeostáticos por reacción al daño endotelial.

Manifestaciones clínicas

El período de incubación es en promedio de siete días. En las primeras fases de la enfermedad, cuando el enfermo solicita la asistencia médica inicial, no resulta fácil distinguir la RMSF de muchos procesos víricos de evolución limitada. Los síntomas más comunes en los tres primeros días son fiebre, cefalalgia, malestar general, mialgias, náusea, vómito y anorexia. Sin tratamiento, este cuadro avanza de manera insidiosa a medida que se agravan la infección y el daño vascular. En una serie amplia, sólo 33% de los enfermos se diagnosticaron correctamente de RMSF en las primeras fases y recibieron un tratamiento ambulatorio apropiado. En el contexto de la asistencia de nivel terciario, con demasiada frecuencia la RMSF sólo se reconoce en una fase tardía, cuando las manifestaciones graves que aparecen al final de la primera semana, o en la segunda semana en los

enfermos que no han recibido un tratamiento idóneo, obligan al ingreso inmediato en una unidad de cuidados intensivos.

La naturaleza progresiva de esta infección se refleja claramente en la piel. El primer día de la enfermedad, sólo 14% de los enfermos muestran una erupción; en los tres primeros días, este porcentaje aumenta hasta 49%. Las máculas (con un diámetro de 1 a 5 mm) aparecen al principio en las muñecas y los tobillos, para luego afectar al resto de las extremidades y al tronco. Más adelante, el daño vascular acentuado determina una hemorragia franca en el centro de la maculopápula y crea una petequia que no desaparece con la presión (fig. 158-1). El tratamiento eficaz aplaza o evita esta secuencia de acontecimientos. De hecho, la erupción no aparece hasta el sexto día o más en un 20% de los casos y no lo hace en absoluto en 9 a 16% de los pacientes, incluidos algunos de ellos con lesiones viscerales graves que provocan la muerte. Las petequias se presentan en 41 a 59% de los casos, apareciendo alrededor del sexto día o más tarde en 74% de los casos que presentan erupción cutánea. La afección de las palmas y las plantas, un aspecto considerado a menudo importante para el diagnóstico, suele producirse en fases relativamente avanzadas del proceso (después del quinto día en 43%), y no se observa en absoluto en 18 a 64% de los casos.

FIGURA 158-1.



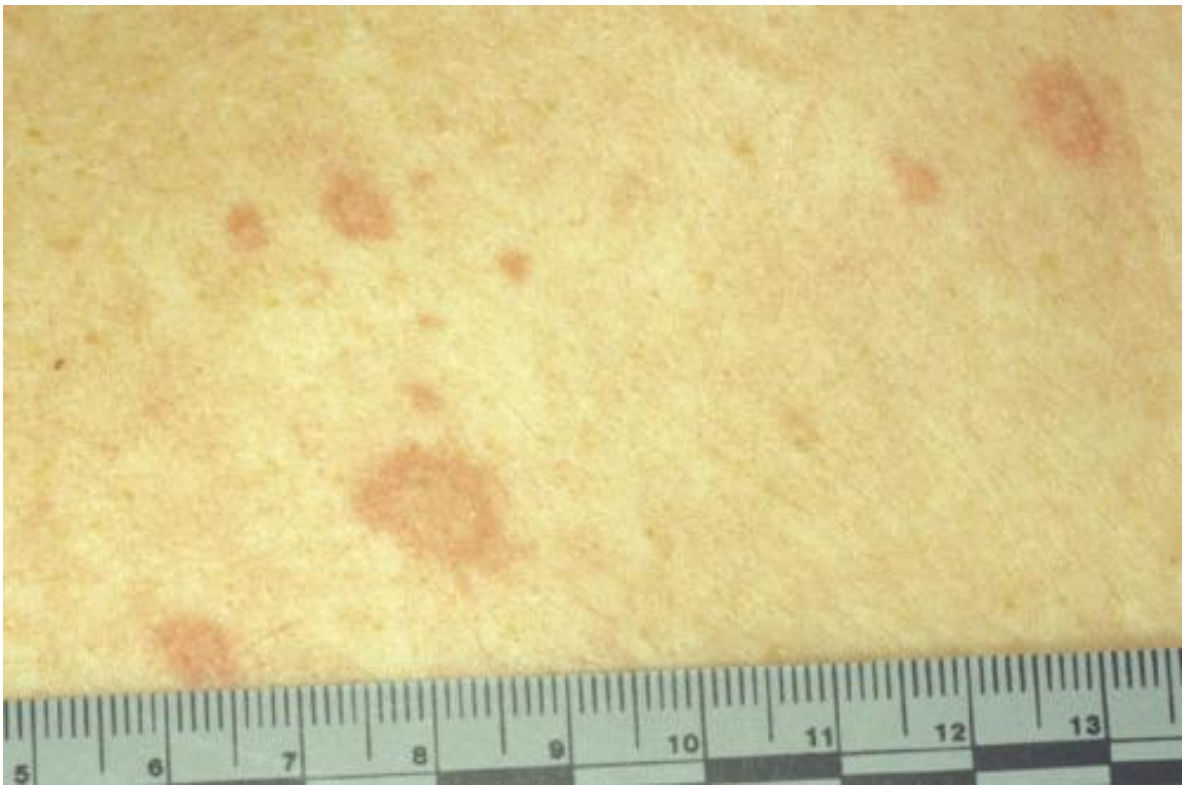


Imagen superior: petequias en la fiebre moteada de las Montañas Rocosas en las piernas y plantas de un paciente joven por lo demás sano. *Imagen inferior:* amplificación de la imagen de las lesiones del mismo paciente. (Por cortesía del *Dr. Lindsey Baden.*)

Las microcirculaciones sistémica y pulmonar constituyen el objetivo del daño vascular inducido por la infección por rickettsias intracelulares, y las manifestaciones clínicas reflejan este daño. El incremento difuso de la permeabilidad vascular da lugar a edema, disminución del volumen plasmático, hipoalbuminemia, disminución de la presión oncótica del suero y azoemia prerrenal. Hasta 17% de los enfermos presentan hipotensión. La infección extensa de la microcirculación pulmonar se vincula con un edema pulmonar no cardiógeno. La lesión cardíaca suele caracterizarse por arritmias, que se detectan en 7 a 16% de los enfermos. La afección pulmonar, que a menudo representa un factor importante en los casos fatales, se observa en 17% de los casos; de ellos, en 12% representa una enfermedad respiratoria grave, y en 8% requiere ventilación mecánica.

El otro determinante clínico importante de la evolución de la RMSF es la afección del sistema nervioso central (SNC). Hasta 26 a 28% de los enfermos padecen una encefalitis que se manifiesta por confusión o letargo. A medida que avanza la encefalitis aparecen estupor o delirio en 21 a 26% de los casos, ataxia en 18%, coma en 9 a 10% y convulsiones en 8%. Se han descrito otras muchas alteraciones neurológicas del tipo de parálisis de los pares craneales, sordera, vértigo grave, nistagmo, disartria, afasia, signos corticoespinales unilaterales, clonos en el tobillo, signos de extensión de los dedos del pie, hiperreflexia, espasticidad, fasciculaciones, atetosis, vejiga neurógena, hemiplejía, paraplejía y parálisis completa. La meningoencefalitis produce la pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR) en 34 a 38% de los casos; en general, se observan 10 a 100 células/μl con predominio de mononucleares, pero a veces hay más de 100 células/μl con un predominio de los polimorfonucleares. La concentración de proteínas en el LCR se eleva en 30 a 35% de los casos, pero la de la glucosa es casi siempre normal.

La insuficiencia renal que se produce en los pacientes más graves suele ser reversible mediante la rehidratación. No obstante, en los casos más graves, el choque causa insuficiencia renal secundaria a una necrosis tubular aguda, con necesidad de hemodiálisis.

El daño hepático aparece en un 38% de los pacientes y se manifiesta por un incremento ligero o moderado de las aminotransferasas séricas debido a la necrosis local de los hepatocitos; no se observa insuficiencia hepática. Aparece ictericia en 8 a 9% de los casos, y elevación de la concentración sérica de bilirrubina en 18 a 30%. En ocasiones se observa hiperbilirrubinemia marcada, posiblemente a consecuencia de hemólisis y de lesión hepatocitaria.

La hemorragia es una complicación potencialmente letal de las lesiones vasculares importantes. Un 30% de los enfermos presenta anemia, que en 11% de los casos es de tal intensidad que obliga a transfundir eritrocitos al enfermo. Se detecta sangre en heces o en el vómito de 10% de los pacientes; se han señalado muertes producidas por una hemorragia digestiva alta masiva.

Otros datos analíticos característicos son el recuento normal de leucocitos con aumento de las células mieloides inmaduras y de la concentración plasmática de las proteínas de fase aguda (proteína C reactiva, fibrinógeno, ferritina y otras). La hiponatremia afecta a 56% y obedece a la secreción inapropiada de hormona antidiurética por reacción al estado hipovolémico. En algunos enfermos graves se ha documentado una importante lesión del músculo estriado que se traduce clínicamente en una miositis, detectada por elevación llamativa de la cinasa de creatinina en suero o signos histopatológicos de daño vascular en el músculo estriado y rabdomionecrosis multifocal. La afección ocular consiste en conjuntivitis en 30% de los casos e ingurgitación de las venas de la retina, hemorragias en llama, oclusión arterial y edema de papila con presión normal del LCR en algunos casos.

Si no se aplica tratamiento, la muerte suele ocurrir en ocho a 15 días desde el comienzo de la enfermedad. Existe una variante rara, la RMSF fulminante, que produce la muerte a los cinco días. Esta forma fulminante afecta principalmente a los varones negros con déficit de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato (*glucose-6-phosphate dehydrogenase,* G6PD) y se ha atribuido a un efecto mal definido de la hemólisis sobre la infección por rickettsias. Por lo general, los sobrevivientes de la RMSF llegan a alcanzar el mismo estado de salud previo, pero los que han sufrido una infección grave quedan a veces con secuelas permanentes del tipo de déficit neurológicos o incluso sufren amputación de los miembros por gangrena.

Diagnóstico

El diagnóstico de la RMSF en la fase aguda es más difícil de lo que se piensa. Al principio, los aspectos epidemiológicos y clínicos tienen más interés que el diagnóstico de laboratorio. El factor epidemiológico más relevante son los antecedentes de exposición en los 12 días anteriores a un entorno potencialmente infestado por garrapatas durante una estación de posible actividad de estos vectores. Sin embargo, tan sólo un 60% de los enfermos recuerda verdaderamente la picadura por

la garrapata durante el período de incubación.

El diagnóstico diferencial, ante las manifestaciones clínicas iniciales de la RMSF (fiebre, cefalalgia y mialgias sin erupción), comprende la gripe, las infecciones por enterovirus, la mononucleosis infecciosa, la hepatitis vírica, la leptospirosis, la fiebre tifoidea, la sepsis por bacterias grampositivas o gramnegativas, las ehrlichiosis monocítica o granulocítica o la anaplasmosis del ser humano, el tifus murino, el tifus de la ardilla voladora y la rickettsiosis pustulosa. La náusea, el vómito y el dolor abdominal sugieren una enterocolitis; a veces, el dolor abdominal es tan intenso que se procede a una laparotomía diagnóstica. La infección del sistema nervioso central, tanto la meningoencefalitis bacteriana como la vírica, debe valorarse ante la presencia de convulsiones, coma, signos neurológicos y anomalías del LCR. La tos, los signos pulmonares y las opacidades en la radiografía de tórax obligan a la consideración diagnóstica de una bronquitis o una neumonía.

En los tres primeros días de la enfermedad, únicamente 3% de los enfermos muestra la clásica tríada de fiebre, erupción cutánea y antecedentes de exposición a las garrapatas. Cuando aparece la erupción debe considerarse el diagnóstico de RMSF. Sin embargo, otras muchas enfermedades incluidas en el diagnóstico diferencial también conllevan erupción, como la rubeola, el sarampión, la meningococemia, la infección gonocócica diseminada, la sífilis secundaria, el síndrome del choque tóxico, la hipersensibilidad medicamentosa, la púrpura trombocitopénica idiopática, la púrpura trombótica trombocitopénica, el síndrome de Kawasaki y la vasculitis por inmunocomplejos. Lo contrario también es cierto: toda persona residente en una región endémica con el diagnóstico provisional de cualquiera de las enfermedades citadas puede padecer una fiebre moteada de las Montañas Rocosas.

La prueba serológica de laboratorio más común para confirmar el diagnóstico es la inmunofluorescencia indirecta. En general, se detectan títulos diagnósticos ≥1:64 entre el séptimo y décimo días del proceso. La aglutinación con látex y el enzimoinmunoanálisis en fase sólida son otras técnicas también comercializadas. Por lo general, con la aglutinación con látex se obtienen títulos diagnósticos ≥1:128 a los siete a nueve días desde el inicio del proceso. La sensibilidad y la especificidad de la inmunofluorescencia indirecta son de 94 a 100% y 100%, respectivamente; la prueba de aglutinación con látex posee una sensibilidad de 71 a 94% y una especificidad de 96 a 99%. No se conoce el rendimiento del inmunoanálisis en fase sólida. Es importante tener en cuenta que las pruebas serológicas para la RMSF suelen ser negativas en el momento en que el paciente acude al médico, y que el tratamiento no se debe retrasar a la espera de un resultado serológico positivo.

La única prueba diagnóstica útil en la fase aguda es el examen inmunohistológico (inmunofluorescencia o tinción inmunoenzimática) de la biopsia cutánea de una lesión moteada producida por *R. rickettsii.* El examen de una muestra de biopsia en sacabocados de 3 mm de longitud correspondiente a este tipo de lesiones tiene una sensibilidad de 70% y una especificidad de 100%. Salvo en la fase preterminal, la amplificación mediante reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) y la detección del DNA de *R. rickettsii* en la sangre

periférica constituyen un método poco sensible, puesto que las rickettsias abundan en los focos más infectados de las células endoteliales, pero su presencia en la circulación es relativamente baja. El cultivo de las rickettsias en cultivos celulares es factible técnicamente, pero casi nunca se lleva a cabo por razones de peligro de contaminación biológica y de dificultad tecnológica.

Tratamiento

El medicamento más apropiado para tratar a los niños y los adultos con RMSF es la doxiciclina, excepto en las embarazadas o en los enfermos con alergia a este antibiótico. Dada la gravedad de la RMSF, hay que pensar en la administración inmediata de doxiciclina sobre bases empíricas, en todo sujeto cuyo cuadro clínico sea compatible con el entorno epidemiológico apropiado. La doxiciclina se administra por vía oral (o, si hay coma o vómito, por vía intravenosa) en dosis de 200 mg/día, repartidas en dos tomas. Actualización--> Los pacientes alérgicos a la doxiciclina o aquellos en los que este fármaco esté contraindicado deben ser tratados con cloranfenicol (50-75 mg/kg/día, divididos en cuatro tomas diarias, por vía oral, 7 días); durante el tratamiento con cloranfenicol debe vigilarse el hemograma de forma seriada. <--Actualización En los niños con reinfección por RMSF se pueden administrar hasta cinco ciclos de doxiciclina con riesgo mínimo de tinción dental. Otra pauta es la tetraciclina por vía oral (25 a 50 mg/kg/día), repartida en cuatro tomas. El antirrickettsiósico debe administrarse hasta que el paciente no tenga fiebre o haya mejorado clínicamente durante dos o tres días. Los antibióticos betalactámicos, la eritromicina y los aminoglucósidos no desempeñan ningún papel en el tratamiento de la RMSF, mientras que es muy probable que las sulfamidas causen una exacerbación de esta infección. Todavía no existe experiencia clínica suficiente para valorar el uso de las fluoroquinolonas en este contexto. Conviene ingresar a los enfermos más graves en las unidades de cuidados intensivos y administrar líquidos de forma cuidadosa para lograr una óptima perfusión hística sin desencadenar un edema pulmonar no cardiógeno. La hipoxemia obliga a la intubación y ventilación mecánica de algunos pacientes muy graves; la insuficiencia renal aguda oligúrica o anúrica, a la hemodiálisis; las crisis convulsivas, a la administración de fármacos anticonvulsivantes; la anemia o la hemorragia grave, a la transfusión de concentrados de eritrocitos; y la hemorragia con trombocitopenia grave, a la transfusión de plaquetas. La heparina no es un componente útil del tratamiento y no existen pruebas de que los glucocorticoides, pese a la frecuencia de su administración, modifiquen la evolución de la fiebre moteada de las Montañas Rocosas.

Prevención

La única manera de prevenir la infección es evitar la picadura de las garrapatas. Rara vez se utiliza indumentaria protectora o repelentes contra las garrapatas, que podrían reducir el riesgo. Tras una posible exposición a las garrapatas, lo mejor es inspeccionar el cuerpo una o dos veces al día y eliminar las garrapatas antes de que inoculen las rickettsias.

Fiebre moteada mediterránea o del viejo mundo (fiebre botonosa) y otras rickettsiosis moteadas

El agente causal de la rickettsiosis moteada mediterránea del Viejo Mundo, es *Rickettsia conorii,* prevalente en el sur de Europa (debajo del paralelo 45), toda África y la parte sudoccidental y centromeridional de Asia. El vector y reservorio es la garrapata parda del perro *Rhipicephalus sanguineus.* Los nombres de esta enfermedad varían según la región; así se denomina tifus por garrapatas de Kenia, tifus por garrapatas de la India, rickettsiosis moteada de Israel y rickettsiosis moteada de Astracán. Con independencia de su denominación, las manifestaciones clínicas son similares y se caracterizan por fiebre alta, exantema y en la mayor parte de las zonas geográficas una escara de inoculación (*tâche noire*, mancha negra) en el lugar de la picadura de la garrapata. Existe una variante grave de esta infección que da lugar a una mortalidad de 50% y que se observa con mayor frecuencia en los enfermos con diabetes, alcoholismo o insuficiencia cardíaca.

La *fiebre por picadura de garrapata africana*, que se debe a *R. africae* y que se conoce desde los inicios del siglo XX, fue documentada por primera vez en la era moderna en Zimbabwe, en 1992. Esta enfermedad aparece en regiones rurales debido a la picadura del ganado vacuno y de los animales silvestres por las garrapatas. *R. africae* es prevalente en las garrapatas *Amblyomma hebraeum* y *A. variegatum*, que tienen mucha facilidad para alimentarse del ser humano. La enfermedad afecta a personas de todos los países del África subsahariana e islas del Caribe. El período promedio de incubación es de siete días (intervalo, cuatro a 10 días). La enfermedad es leve y conlleva cefalalgia, fiebre, escara en el punto de picadura de la garrapata, y linfadenopatía regional. Las garrapatas *Amblyomma* se suelen alimentar en grupo y en un mismo paciente se pueden encontrar varias de ellas con la aparición consiguiente de escaras múltiples. A menudo, la erupción cutánea es transitoria o inexistente, y puede ser vesicular. La fiebre por picadura de garrapata africana es la rickettsiosis de mayor prevalencia en el mundo y (dada la gran afluencia de turistas hacia países situados al sur del Sahara) es la rickettsiosis importada que con mayor frecuencia afecta a europeos y estadounidenses.

Rickettsia japonica es el agente causal de la *fiebre moteada japonesa.* El cuadro inicial consiste en fiebre, erupción cutánea y una escara en el sitio de la inoculación. En el norte de Asia, una enfermedad similar es causada por *R. sibirica*. En Australia se han descrito dos fiebres moteadas. Una es el *tifus* por la *garrapata de Queensland*, causado por *R. australis* y transmitido por *Ixodes holocyclus*; la erupción en la enfermedad suele ser maculopapular, aunque a veces es vesiculosa y se advierte una escara en el sitio de la inoculación. La *fiebre moteada de la isla Flinders,* que aparece también en la isla cercana de Tasmania, es causada por *R. honei*. En Europa, los individuos infectados por *R. slovaca* después de una picadura de *Dermacentor* presentan una escara y linfadenopatía regional.

Diagnóstico

El diagnóstico de estas rickettsiosis moteadas transmitidas por garrapatas se fundamenta en los datos clínicos y epidemiológicos, y se confirma por el aislamiento de las rickettsias con cultivos celulares, mediante PCR de muestras de piel (un método no disponible en la mayor parte de los laboratorios) o por serología. La identificación serológica de la infección por una especie dada

requiere adsorción cruzada (cuadro 158-2). En una región endémica, todo paciente con fiebre, exantema, una lesión cutánea consistente en una zona de necrosis negra o una costra rodeada de eritema, o una combinación de todo lo anterior puede padecer alguna de estas rickettsiosis moteadas.

Cuadro 158-2. Diagnóstico basado en estudios de laboratorio y tratamiento de algunas rickettsiosis

Enfermedad	Diagnóstico basado en estudios de laboratorio	Tratamiento
Fiebre moteada mediterránea, fiebre moteada japonesa, tifus por garrapata de Queensland, fiebre moteada de la isla Flinders, fiebre por picadura de garrapata africana	Aislamiento de rickettsias por el método de centrifugación y cultivo; métodos serológicos, IFA (IgM de 1:64 o mayor o IgG de 1:128 o mayor); detección de rickettsias por métodos inmunohistoquímicos en la biopsia de piel; amplificación de DNA obtenido de muestras hísticas, por PCR	Doxiciclina (100 mg bid PO durante 1-5 días) *o* Ciprofloxacina (750 mg bid PO durante 5 días) *o* Cloranfenicol (500 mg qid PO durante 7-10 días) *o* (en embarazadas) Josamicina[a] (3 g/d PO durante 5 días)
Rickettsiosis pustulosa	IFA: seroconversión hasta un título de 1:64 o mayor, o un solo título de 1:128 o mayor; adsorción cruzada para eliminar anticuerpos con antígenos compartidos, necesarios para el diagnóstico específico de especies de rickettsias causantes de la fiebre moteada; inmunohistoquímica de muestras de biopsia de piel	Doxiciclina (100 mg bid PO durante 1-5 días) *o* Ciprofloxacina (750 mg bid PO durante 5 días) *o* Cloranfenicol (500 mg qid PO durante 7-10 días) *o* (en embarazadas) Josamicina[a] (3 g/d PO durante 5 días)
Tifus endémico (murino)	IFA: incremento cuádruple, hasta un título de 1:64 o mayor o un solo título de 1:128 o mayor; inmunohistología: biopsia de piel; amplificación del DNA de *R. typhi* o *R. felis* por medio de PCR, de la sangre; se cuenta también con los métodos ELISA y de inmunoperoxidasa	Doxiciclina (100 mg bid PO durante 1-5 días) *o* Cloranfenicol (500 mg qid PO durante 7-15 días)

Tifus epidémico	IFA: título de 1:128 o mayor; necesario para utilizar datos clínicos y epidemiológicos que permitan diferenciar entre el tifus epidémico por piojos, el causado por pulgas de ardillas voladoras y la enfermedad de Brill-Zinser	Doxiciclina (200 mg PO en dosis única o hasta que desaparece la fiebre durante 24 h)
Fiebre tsutsugamushi	IFA: título de 1:200 o mayor; la amplificación del DNA de *O. tsutsugamushi* por medio de PCR de muestras de sangre de pacientes febriles	Doxiciclina[b] (100 mg bid PO durante 7-15 días) *o*
		Cloranfenicol[b] (500 mg qid PO durante 7-15 días) *o* (en niños)
		Cloranfenicol[b] (150 mg/kg/día duranted 5 días) *o* (en niños)

[a] No ha sido aprobado por la U.S. Food and Drug Administration.

[b] La azitromicina es más eficaz que la doxiciclina *in vitro* contra cepas de *O. tsutsugamushi* sensibles a doxiciclina o resistentes a ella.

Abreviaturas: PO, vía oral; bid, dos veces al día; qid, cuatro veces al día; IFA, método de anticuerpos fluorescentes indirectos (*indirect fluorescent antibody*, IFA); PCR, reacción en cadena de la polimerasa; ELISA, análisis de inmunoadsorbente ligado a enzimas.

Tratamiento

Véase el cuadro 158-2.

Rickettsiosis variceliforme

La rickettsiosis variceliforme fue descrita por primera vez en 1946 por un médico general de Nueva York y muy poco después se comprobó que la causa era una especie diferente de rickettsia, *R. akari.* Esta especie se ha aislado en los ratones y sus ácaros (*Liponyssoides sanguineus*), que perpetúan el microorganismo por transmisión transovárica. *R. akari* comparte antígenos lipopolisacarídicos con otros miembros del grupo de fiebres moteadas.

Epidemiología

Cada año se diagnosticaron más de 100 casos de rickettsiosis variceliforme en el nordeste de Estados Unidos a finales de 1940 y 1950; en Ucrania se produjeron brotes durante 1950. Sin embargo, en la actualidad el número de casos es muy reducido. Recientemente se ha documentado un caso de rickettsiosis variceliforme, confirmada por el cultivo, en el sur de Europa. Al principio este caso se diagnosticó equivocadamente como una rickettsiosis moteada del Viejo Mundo por la aparición de anticuerpos en el suero con reacción cruzada frente a *R. conorii.* El estudio de las escaras, en casos en que se sospecha relación con el carbunco cutáneo causado por ataques bioterroristas, ha permitido el diagnóstico de casos de rickettsiosis pustulosa en Estados Unidos e

indicado que su aparición es más amplia de lo que se pensaba. En la actualidad se ha identificado rickettsiosis pustulosa en la ciudad de Nueva York, pero se han notificado casos también en Carolina del Norte, Virginia, Maryland, Arizona, Utah y Ohio.

Manifestaciones clínicas

En el lugar de la picadura del ácaro se forma una pápula. Esta lesión origina una vesícula central que se convierte en una escara negra, con costra, indolora, de 1 a 2.5 cm rodeada de un halo eritematoso (fig. 158-2). La tumefacción de los ganglios linfáticos que drenan la región de la escara indica la diseminación por vía linfática y sanguínea. Tras una fase de incubación de 10 a 17 días, en la que la escara y la linfadenopatía regional suelen pasar inadvertidas, se inician los síntomas de malestar, escalofríos, fiebre, cefalalgia y mialgias. El exantema macular aparece dos a seis días después y evoluciona secuencialmente hacia pápulas, vesículas y costras que curan sin dejar cicatriz (fig. 158-3). A veces el exantema es maculoso o maculopapuloso. Algunos pacientes sufren náusea, vómito, dolor abdominal, tos, conjuntivitis o fotofobia. La rickettsiosis variceliforme no tratada no es letal y la fiebre dura de seis a 10 días.

FIGURA 158-2.



Escara en el sitio de picadura del ácaro en una persona con rickettsiosis pustulosa. (De *A Krusell et al: Emer Infect Dis 8:727, 2002.* Fotografía, con autorización del *Dr. Kenneth Kaye.*)

FIGURA 158-3.





Imagen superior: lesiones papulovesiculosas del tronco del paciente de rickettsiosis pustulosa de la figura 158-2. *Imagen inferior:* amplificación de imagen de las lesiones del mismo enfermo. (De *A Krusell et al: Emerg Infect Dis 8:727, 2002.* Fotografía con autorización del *Dr. Kenneth Kaye.*)

Diagnóstico y tratamiento

Véase el cuadro 158-2.

Rickettsiosis por picadura de pulga de gato

En Estados Unidos, América del Sur y Europa se ha corroborado la aparición de una nueva

rickettsiosis, causada por *R. felis*. La infección, transmitida y perpetuada por vía transovárica por *Ctenocephalides felis*, la pulga de los gatos, de amplia distribución, se ha descrito como un cuadro moderadamente grave que incluye fiebre, erupciones, cefalalgia y signos del SNC y vías gastrointestinales. Sin embargo, no se ha precisado el espectro clínico y la frecuencia de sus manifestaciones clínicas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Rickettsiosis transmitidas por pulgas y piojos

Tifus endémico (murino) (transmitido por pulgas)

Maxcy describió el tifus murino como una enfermedad diferente en 1926; las ratas eran el reservorio y las pulgas, el vector. Dyer aisló el agente causal, *Rickettsia typhi*, en las ratas y pulgas en 1931. A finales de la Segunda Guerra Mundial se sabía que el tifus murino constituía una enfermedad generalizada.

Epidemiología

R. typhi se perpetúa en ciclos de mamífero hospedador/ pulga, siendo el nicho zoonótico clásico las ratas (*Rattus rattus* y *R. norvegicus*) y la pulga de la rata oriental (*Xenopsylla cheopis*). Las pulgas adquieren *R. typhi* a partir de las ratas con rickettsemia y portan este microorganismo durante el resto de su vida. Las ratas y los seres humanos no inmunizados se infectan cuando las heces de las pulgas cargadas de rickettsias "se introducen" en las lesiones pruriginosas de las picaduras; con menor frecuencia, los microorganismos se transmiten por la propia picadura. Otra posible vía de transmisión es la inhalación en aerosoles de las heces de la pulga. Las ratas infectadas tienen un aspecto sano, pero presentan rickettsemia durante cerca de dos semanas.

En la actualidad se declaran menos de 100 casos de tifus endémico al año en Estados Unidos. La infección ocurre fundamentalmente en el sur de Texas y de California, lugares donde no existe el clásico ciclo rata/pulga sino un ciclo en el que intervienen la zarigüeya y la pulga del gato (*Ctenocephalides felis*). Los casos de tifus endémico aparecen durante todo el año, ante todo en las zonas cálidas (por lo general de la costa). Esta infección también se ha observado en Grecia, España e Indonesia. La máxima prevalencia en el sur de Texas tiene lugar entre los meses de abril y junio; en los demás lugares, este valor se alcanza en los meses calurosos del verano y comienzos del otoño. Casi ningún enfermo recuerda la picadura de la pulga o haberse expuesto a ella, pero hasta un 40% de las personas interrogadas refieren la exposición a animales como los gatos, las zarigüeyas, los mapaches, las mofetas y las ratas.

Manifestaciones clínicas

El período de incubación del tifus murino experimental en los voluntarios dura 11 días por término medio, con un intervalo de ocho a 16 días. La observación cuidadosa en este período revela síntomas prodrómicos de cefalalgia, mialgias, artralgias, náusea y malestar general uno a tres días

antes del comienzo brusco de los escalofríos y la fiebre. Casi todos los enfermos sufren náusea y vómito en las primeras fases del proceso.

La duración de la enfermedad no tratada es de 12 días por término medio (intervalo, nueve a 18 días). La erupción sólo aparece en un 13% de los enfermos en el momento de la presentación clínica (unos cuatro días después de iniciados los síntomas) y suele brotar dos días más tarde en 50% de los demás enfermos y no aparece nunca en la otra mitad. La erupción al principio maculosa se descubre casi siempre por la inspección cuidadosa de las axilas o la cara interna del brazo. Después, el exantema se torna maculopapuloso y afecta al tronco con mayor frecuencia que a las extremidades; en ocasiones adquiere un carácter petequial y casi siempre respeta la cara, las palmas y las plantas. El exantema sólo se detecta en un 20% de los pacientes con una piel morena oscura o negra.

El tifus murino suele producir una afección pulmonar prominente. 35% de los pacientes refiere una tos no productiva, pertinaz, y 23% de aquéllos a los que se efectúa una radiografía de tórax presenta opacidades pulmonares causadas por neumonía intersticial, edema pulmonar y derrame pleural. El signo pulmonar más común consiste en crepitantes en ambas bases. Otros signos y síntomas más raros son dolor abdominal, confusión, estupor, convulsiones, ataxia, coma e ictericia. En los estudios de laboratorio se observan con frecuencia anemia y leucopenia al inicio de la enfermedad y leucocitosis en las fases posteriores, así como trombocitopenia, hiponatremia, hipoalbuminemia, discreto aumento de las aminotransferasas hepáticas en el suero y azoemia prerrenal. Las complicaciones suelen consistir en insuficiencia respiratoria con necesidad de intubación y ventilación mecánica, hematemesis, hemorragia cerebral y hemólisis (en los pacientes con déficit de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato [G6PD] y en aquéllos con determinadas hemoglobinopatías). La enfermedad es lo bastante grave como para requerir el ingreso de 10% de los enfermos hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos. En general, la intensidad es mayor en las personas de edad, con una enfermedad subyacente, o tratadas con sulfamidas; la tasa de mortalidad en estos casos se aproxima a 1%. En un estudio de niños con tifus murino, la mitad sólo presentó fiebres nocturnas, con un estado general satisfactorio durante la fase de actividad diurna.

Diagnóstico y tratamiento

Véase el cuadro 158-2.

Tifus epidémico (transmitido por piojos)

El tifus epidémico debido a la infección por *R. prowazekii* lo transmite el piojo del cuerpo humano (*Pediculus humanus corporis*), que vive en la ropa y se manifiesta en situaciones de higiene escasa (en particular en los reclusorios, donde da lugar a la denominada *fiebre de las cárceles*). El piojo adquiere *R. prowazekii* cuando ingiere sangre de un paciente con rickettsemia. Las rickettsias se multiplican en las células epiteliales del intestino medio del piojo y salen al exterior con las heces de éste. El piojo infectado defeca durante la ingestión de sangre y el paciente se autoinocula el

microorganismo por el rascado. El hecho de que el piojo abandona al hospedador cuando fallece y a los pacientes que presentan fiebre alta (>40°C) mejora su eficacia como vector. Como el piojo no transmite el microorganismo a su descendencia, la enfermedad suele extenderse de una persona a otra por estos parásitos. Los piojos mueren al cabo de una o dos semanas tras la infección y adquieren una coloración roja inmediatamente antes de su muerte (por ello, la denominación de *enfermedad del piojo rojo*). Esta forma epidémica de tifus se vincula con pobreza, climas fríos, guerras y desastres, y hoy en día prevalece en las zonas montañosas de África, Sudamérica y Asia. En 1997 se produjo un gran brote que afectó a 100 000 personas en campos de refugiados de Burundi; en Rusia se observó un pequeño foco por primera vez en 1998, y también se han detectado casos esporádicos en Argelia y Perú. La reaparición global de la enfermedad se debe a la proliferación del piojo del cuerpo. En Estados Unidos se han descrito casos esporádicos transmitidos por las pulgas de las ardillas voladoras. Se ha observado que las pulgas y piojos de la ardilla voladora del este (*Glaucomys volans*) están infectadas por *R. prowazekii.* Ocasionalmente, el ser humano sufre la picadura de las pulgas de la ardilla voladora.

La *enfermedad de Brill-Zinsser* es una forma leve y recidivante del tifus epidémico que aparece varios años después de la enfermedad aguda, probablemente a causa de inmunodepresión o envejecimiento. Nathan Brill describió por primera vez el tifus recidivante en Nueva York en 1898. En 1933, Hans Zinsser advirtió que más de 90% de los enfermos con tifus recidivante eran emigrantes de regiones europeas con tifus endémico. En los pacientes con tifus recidivante se aislaron cepas de *R. prowazekii*, idénticas a las clásicas. Más aún, *R. prowazekii* se aisló en los ganglios linfáticos de enfermos sometidos a cirugía programada que habían padecido tifus algunos años antes. Así pues, la rickettsia del tifus puede mantenerse en situación larvada durante años y reactivarse al disminuir la inmunidad.

Las rickettsias, en particular *R. prowazekii*, pueden emplearse como agentes de bioterrorismo (cap. 205). *R. prowazekii* y *R. rickettsii* conllevan mortalidad alta, causan enfermedades difíciles de diagnosticar y pueden someterse a métodos de bioingeniería para dotarles de una resistencia completa a los antimicrobianos. En la antigua Unión Soviética se creó una cepa de *R. prowazekii* resistente a la tetraciclina. *R. prowazekii* y *R. typhi* tienen formas inactivas que viven largo tiempo fuera de las células y todas las rickettsias son altamente infecciosas y se inhalan en la forma de aerosoles.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad se inicia de forma súbita tras un período de incubación cercano a una semana (intervalo de siete a 14 días) con postración, dolor intenso de cabeza y aumento rápido de la temperatura hasta 38.8 a 40°C. La tos suele ser prominente y se observa en 70% de los pacientes. Las mialgias suelen ser intensas. En el brote de Burundi, el trastorno se denominó *sutama* ("encogimiento"), debido a que las mialgias eran tan intensas que los pacientes permanecían agachados o encogidos con objeto de aliviar el dolor. El exantema aparece en la parte superior del tronco al quinto día de la fiebre y luego se generaliza, afectando a todo el cuerpo, con excepción de

la cara, las palmas de las manos y las plantas de los pies. Al principio, el exantema es maculoso; sin tratamiento, se transforma en maculopapuloso, petequial y confluyente. En los africanos de piel negra, un 60% de los cuales tiene *tifus epidémico sin exantema*, la erupción cutánea suele ser inexistente o bien no se detecta. La fotofobia, con inyección conjuntival y dolor ocular considerables es un dato frecuente. La lengua está seca, surcada y tiene un color pardo. La confusión mental y el coma son también frecuentes. En los casos graves se produce una necrosis cutánea y gangrena digital, así como neumonía intersticial. Si no se aplica tratamiento, sobreviene la muerte en un 7 a 40% de los casos; la evolución depende fundamentalmente del estado del hospedador. Los enfermos con una infección no tratada experimentan insuficiencia renal y afección de múltiples órganos; un 12% manifiesta claros signos neurológicos. La infección norteamericana por *R. prowazekii* transmitida por ectoparásitos de las ardillas voladoras es mucho más leve que el tifus epidémico transmitido por los piojos, bien por factores que dependen del hospedador (p. ej., estado de salud) o que guardan relación con el microorganismo (p. ej., virulencia).

Diagnóstico y tratamiento

Véase el cuadro 158-2 En los países tropicales, el tifus epidémico se diagnostica erróneamente en ocasiones como fiebre tifoidea (cap. 137).

Prevención

La prevención del tifus epidémico requiere el control de los piojos del cuerpo. Es necesario cambiar de manera regular la ropa de vestir y se deben aplicar insecticidas cada seis semanas para controlar la población de piojos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tifus de las malezas

El agente causal del tifus de las malezas es una pequeña bacteria de vida intracelular estricta, perteneciente a la familia Rickettsiaceae, que se diferencia sustancialmente de los demás miembros por su constitución genética y por la composición de su pared celular (que, por ejemplo, no posee lipopolisacáridos ni peptidoglucano). Por consiguiente, se ha clasificado como una especie de un género distinto, *Orientia tsutsugamushi.*

Orientia tsutsugamushi se perpetúa en la naturaleza por transmisión transovárica en los ácaros trombicúlides, principalmente del género *Leptotrombidium.* Después de la puesta de los huevos, las larvas de los ácaros infectados (larva roja, la única etapa en la que se alimentan de un animal hospedador) inoculan los microorganismos en la piel durante la comida. El tifus de las malezas ocurre en medios donde viven las larvas rojas infectadas, especialmente en zonas de maleza abundante; por ejemplo, en bosques reforestados después de su aniquilación y a las orillas de los ríos. El ser humano se infecta en las estaciones húmedas, momento en que los ácaros depositan sus huevos. Esta enfermedad es endémica en el este y sur de Asia, norte de Australia e islas de la parte occidental del Océano Pacífico. El tifus de las malezas también se ha detectado en las regiones tropicales de India, Sri Lanka, Bangladesh, Myanmar, Tailandia, Malasia, Laos, Vietnam, Kampuchea, China, Taiwán, Filipinas, Indonesia, Papúa-Nueva Guinea, norte de Australia y diversas islas del Pacífico sur; en las zonas templadas de Japón, Corea, parte más oriental de Rusia, Tayikistán y montañas del norte de la India, Pakistán y Nepal; así como en zonas no tropicales de China como Tibet y Shangdong. La infección afecta a los trabajadores rurales indígenas, los residentes de zonas suburbanas y los visitantes occidentales que se desplazan a las regiones endémicas por razones militares, empresariales o recreativas. Esta infección es más prevalente de lo que sugiere el número de diagnósticos clínicos; en algunas zonas, más de 3% de la población sufre una infección o reinfección cada mes. La inmunidad desaparece en uno a tres años y existe una gran variabilidad antigénica.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad causada por el tifus de las malezas tiene una intensidad variable, desde leve y de evolución limitada hasta fatal. Tras el período de incubación de seis a 21 días (en general, ocho a 10 días), sobreviene fiebre, cefalalgia, mialgias, tos y síntomas digestivos. Algunos enfermos no presentan ningún otro signo ni síntoma y se recuperan espontáneamente algunos días más tarde.

La descripción clásica comprende una escara en el lugar de alimentación del ácaro rojo, linfadenopatías regionales y un exantema maculopapuloso, signos que rara vez aparecen en los indígenas. Menos de 50% de los enfermos occidentales presentan la escara y menos de 40% experimentan una erupción a los cuatro a seis días. En los casos graves aparece típicamente una encefalitis y neumonía intersticial, que traducen el daño vascular. La infección grave en los sujetos con déficit de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato conlleva hemólisis. La tasa de mortalidad en los casos clásicos no tratados alcanza un 7%; sin embargo, esta cifra podría resultar menor si se incluyeran todos los casos relativamente leves (que no llegan a diagnosticarse).

Diagnóstico y tratamiento

Véase el cuadro 158-2. Algunos casos de fiebre tsutsugamushi en Tailandia son causados por cepas de *O. tsutsugamushi* resistentes a la doxiciclina o al cloranfenicol. Ambas son sensibles a rifampicina, y en pequeños grupos de pacientes se han utilizado con buenos resultados la azitromicina y la claritromicina.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Ehrlichiosis y anaplasmosis

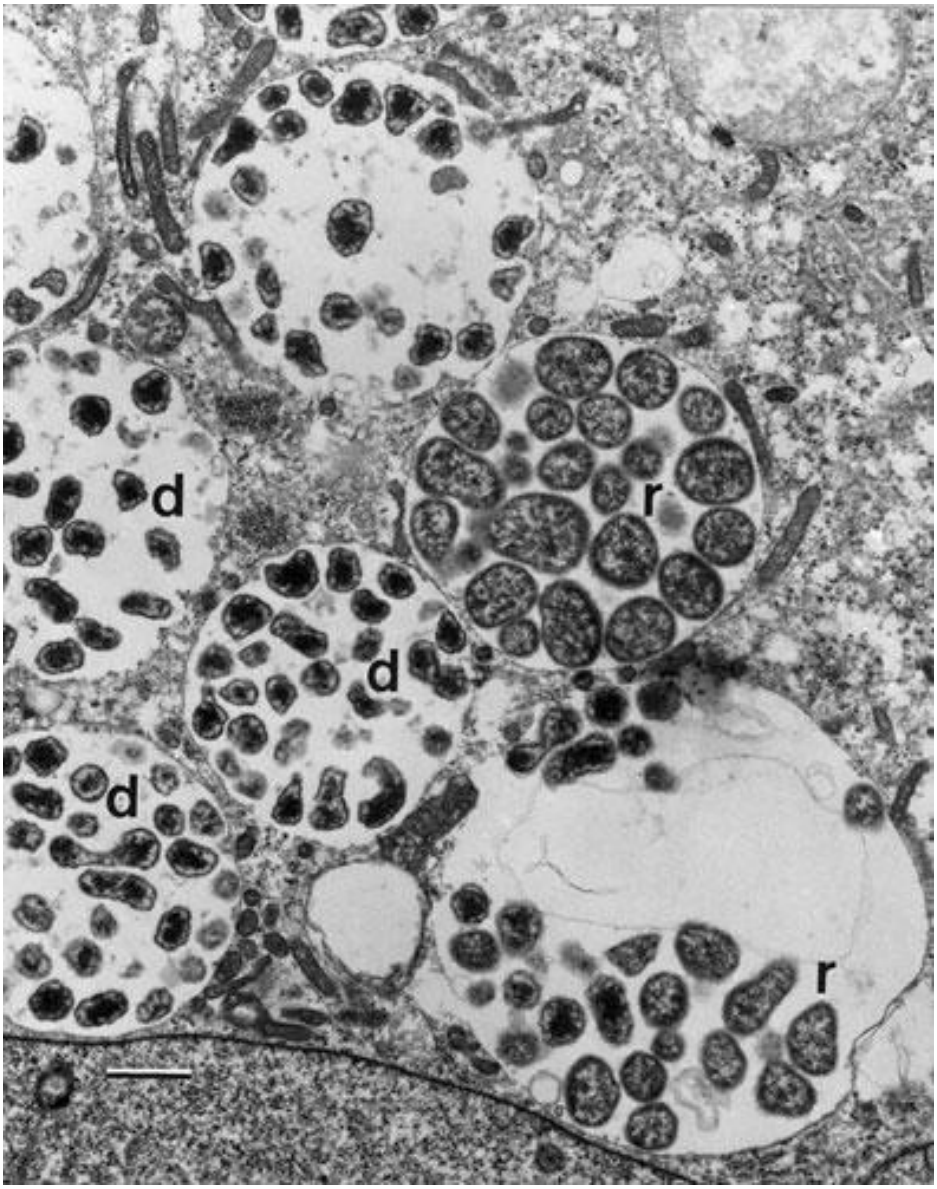
Las ehrlichias son pequeñas bacterias gramnegativas de vida intracelular estricta que proliferan en vacuolas citoplásmicas formando *mórulas* (fig. 158-4). Se han descrito dos miembros del género *Ehrlichia* y uno de *Anaplasma* que producen en el ser humano infecciones que pueden ser graves y frecuentes (cuadro 158-3). *E. chaffeensis* infecta fundamentalmente a las células fagocíticas mononucleares de los tejidos y a los monocitos de la sangre, y produce la ehrlichiosis monocitotrópica humana (*human monocytotropic ehrlichiosis*,). *E. ewingii* y *A. phagocytophila* infectan células de la línea mieloide, en particular neutrófilos. A veces surge confusión ante el hecho de que *Anaplasma phagocytophila* es el agente de la enfermedad llamada originalmente ehrlichiosis granulocitotrópica humana (*human granulocytotropic ehrlichiosis*, HGE), y *Ehrlichia ewingii* es un patógeno granulocitotrópico de humanos. La confusión se puede evitar si se usan los términos *anaplasmosis humana* y *ehrlichiosis* por *E. ewingii*, y evitar la expresión ambigua *HGE.Ehrlichia chaffeensis* y *E. ewingii* son transmitidas principalmente por la garrapata texana *Amblyomma americanum* y originan infecciones persistentes en el mismo reservorio, el venado de cola blanca. *A. phagocytophila* es transmitida, en algunas zonas geográficas comunes, por *Ixodes scapularis* en los estados del noreste y medio oeste (zona septentrional) de Estados Unidos y por *I. ricinus* en Europa. En California se ha corroborado la presencia de HME y la infección por *A. phagocytophila*, con "traslape" parcial en la distribución de sus vectores. En Euroasia han comenzado a aparecer notificaciones de infección de humanos causada por un agente similar a *E. muris* transmitido por *I. persulcatus* y *A. phagocytophila* vinculada con *I. persulcatus*. La prevalencia mundial de las ehrlichiosis y las anaplasmosis es un aspecto importante en el campo de las enfermedades infecciosas de aparición reciente.

Las ehrlichias fueron descubiertas por veterinarios durante la investigación de la anemia hemolítica en la cabaña bovina en 1910. Más tarde, los investigadores se dieron cuenta de que los "puntos marginales" en los eritrocitos eran partículas infecciosas y denominaron al agente *Anaplasma marginale*. Más adelante se detectaron otras especies que en términos generales se consideran ehrlichias, como son *E. ruminantium, E. canis, E. ewingii*, *A. phagocytophila* y *Neorickettsia risticii.*

El lugar que corresponde a las ehrlichias en el esquema taxonómico depende de las secuencias de ácidos nucleicos de los genes conservados y peculiares de cada una de las especies. A partir del análisis del RNA ribosómico 16S y otras secuencias, se ha dividido a la familia Anaplasmataceae en cuatro géneros: *Ehrlichia, Anaplasma, Wolbachia* y *Neorickettsia.* Dado que no se produce

transmisión transovárica en las garrapatas, la perpetuación natural de las ehrlichias y anaplasmas transmitidas por tales artrópodos depende claramente, en parte, de infecciones duraderas o persistentes en mamíferos silvestres y fieras que actúan como reservorios. Por tanto, *Ehrlichia* y *Anaplasma* son propagadas por transmisión horizontal, que se basa en un ciclo de garrapata-mamífero-garrapata; los seres humanos son infectados accidentalmente cuando incursionan en los hábitat naturales de dichos artrópodos y los hospedadores que les sirven de reservorios. Las wolbachias se relacionan con enfermedad humana causada por filarias y, en algunos casos, con estados de simbiosis. Dichos microorganismos son importantes para la viabilidad y patogenia de las filiarias. El tratamiento de las wolbachias incluye parte de la estrategia para desterrar la filariosis. Las neorrickettsias parasitan duelas que a su vez son parásitos de caracoles acuáticos, peces e insectos. Se ha descrito sólo una neorrickettsiosis humana, que es la *fiebre sennetsu,* pero es posible que se identifiquen otras. Los pacientes muestran una enfermedad similar a mononucleosis infecciosa, identificada originalmente en 1953, que quizá guardó relación con la ingestión de peces crudos que contenían duelas infectadas por *N. sennetsu*.

FIGURA 158-4.



Microcolonias de *Ehrlichia chaffeensis* (mórulas) dentro de vacuolas citoplásmicas. Se observan dos formas distintas: células reticuladas (r) y células con un núcleo denso (d). Barrita = 1 µm. (Fotografía cortesía del *Dr. Vsevolod L. Popov.*)

Cuadro 158-3. Comparación de tres ehrlichiosis humanas: monocitotrópica (HME), anaplasmosis y por *Ehrlichia ewingii*

Variable	HME	Anaplasmosis humana	Ehrlichiosis por E. ewingii
Agente causal	*E. chaffeensis*	*A. phagocytophila*	*E. ewingii*
Garrapatas vectoras	*Amblyomma americanum, Dermacentor variabilis* (garrapata del perro)	*Ixodes scapularis* (garrapata del ciervo), *I. ricinus, I. pacificus*	*A. americanum*
Carácter estacional	Abril a septiembre	Todo el año (lapso de ataque máximo: mayo, junio y julio)	Abril a septiembre
Célula principal que afecta el microorganismo	Monocitos	Granulocitos	Neutrófilos
Mórulas identificadas	Rara vez	Frecuentemente	Rara vez
Antígeno usado en la prueba IFA	*E. chaffeensis*	*A. phagocytophila*	*E. chaffeensis* como sustitutivo
Título con carácter diagnóstico	Aumento cuádruple o un solo título de 1:128 o más; límite para el título negativo, 1:64	Incremento cuádruple; límite para el título negativo, 1:80	No hay criterios establecidos
Tratamiento más indicado	Doxiciclina	Doxiciclina	Doxiciclina
Mortalidad	2-3%	<1%	No han habido notificaciones

Nota: IFA, método de anticuerpos fluorescentes indirectos.

Ehrlichiosis monocitotrópica humana

Aspectos epidemiológicos

Hasta septiembre de 2002 se habían notificado a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) más de 1 363 casos de infección por *E. chaffeensis*. Sin embargo, puesto que en muchas legislaturas estadounidenses la HME no es enfermedad de notificación obligatoria, la cifra es mucho menor que la cantidad real. Casi todas las infecciones por *E. chaffeensis* se han identificado en los estados del sur-centro, sureste y zona media atlántica, pero también hay noticia de casos en California. El vector es la garrapata texana (*A. americanum*) que en todas las etapas de su ciclo se alimenta de sangre del venado de cola blanca, animal que constituye el principal hospedador que

sirve de reservorio. Se ha descubierto que los perros y los coyotes muestran infección subclínica y también pudieran ser reservorio importante. Los pacientes notifican picaduras y exposición a garrapatas, a menudo en regiones rurales, en particular de mayo a julio. La mediana de edad de los pacientes de HME es de 44 años y 75% de ellos son varones; sin embargo, también se sabe que las infecciones graves y fatales pueden afectar a niños. La vigilancia prospectiva activa ha indicado que en regiones rurales en que abundan los venados de cola blanca y las garrapatas texanas, la HME es una enfermedad frecuente y su incidencia llega a 1 000 casos por un millón de personas.

Manifestaciones clínicas

E. chaffeensis se inocula en la pequeña acumulación de sangre provocada por la picadura de la garrapata en la dermis al alimentarse y después se disemina a los tejidos por vía hematógena. Tras un período de incubación con una mediana de ocho días aparece la enfermedad. Las manifestaciones clínicas clásicas son inespecíficas y consisten en fiebre (97%), cefalalgia (81%), mialgias (68%) y malestar (84%); con menos frecuencia se observan afección digestiva (náusea, vómito, diarrea; 25 a 68%), tos (25%), erupción cutánea (36% globalmente, 6% al inicio del cuadro) y confusión (20%). La HME puede ser una enfermedad grave: 62% de los casos documentados requiere hospitalización y fallecen aproximadamente 3%. Las complicaciones graves son un síndrome de tipo choque tóxico o choque séptico, insuficiencia respiratoria y dificultad respiratoria del adulto, meningoencefalitis, infección fulminante (en los pacientes inmunodeprimidos), infecciones oportunistas y nosocomiales graves, y hemorragias. Las alteraciones analíticas pueden tener valor en el diagnóstico diferencial; 60 a 74% de los pacientes con HME presenta leucopenia (al principio linfopenia, más adelante neutropenia), 72% trombocitopenia y casi 90% elevación sérica de las aminotransferasas hepáticas. La administración de tratamiento eficaz da lugar a menudo a una linfocitosis de rebote (principalmente de linfocitos T γ/δ). A pesar del recuento sanguíneo patológico, la médula ósea es hipercelular y puede presentar granulomas no caseificantes. La vasculitis no es un componente de la ehrlichiosis monocitotrópica humana.

Diagnóstico

Debido a que la HME puede ser rápidamente letal, es necesario emprender antibioticoterapia empírica según los datos del diagnóstico clínico. Este diagnóstico lo sugiere el cuadro febril en el contexto de una exposición conocida a la garrapata durante las tres semanas anteriores, la leucopenia, la trombocitopenia, o ambas, y el aumento de las concentraciones séricas de aminotransferasas. No es frecuente demostrar la presencia de mórulas en los frotis de sangre periférica, a menos que se realice un examen muy detallado; incluso así, es necesario un especialista con experiencia. La fase activa de la HME se puede diagnosticar mediante la amplificación con PCR de los ácidos nucleicos de *E. chaffeensis* a partir de sangre anticoagulada con ácido etilendiaminotetraacético (*ethylenediaminetetraacetic acid*, EDTA) obtenida antes del inicio del tratamiento con doxiciclina. El diagnóstico serológico retrospectivo requiere un cuadro clínico compatible y la detección de un aumento cuádruple de los títulos de anticuerpos frente a *E.*

chaffeensis (hasta ≥1:64) mediante inmunofluorescencia indirecta en muestras de suero emparejadas, obtenidas con una diferencia aproximada de tres semanas. Es necesario subrayar que siempre se deben efectuar pruebas diagnósticas específicas distintas para la HME y para la ehrlichiosis granulocitotrópica humana.

Ehrlichiosis por *E. ewingii*

La infección por *Ehrlichia ewingii*, identificada originalmente como patógeno de neutrófilos y que causa cojera febril en perros, se asemeja a la HME en muchos aspectos, como son la propia garrapata vectora (*A. americanum*) y sus hospedadores vertebrados (venados de cola blanca y perros). La enfermedad causada por *E. ewingii* es similar a la HME, pero un poco menos grave. La mayor parte de los casos se han diagnosticado en enfermos inmunodeficientes.

Tratamiento

La tetraciclina es un tratamiento eficaz para la HME o la ehrlichiosis ewingii. La administración de tetraciclina (250 a 500 mg por vía oral, cada 6 h) o doxiciclina (100 mg por vía oral o intravenosa, dos veces al día) conlleva una menor frecuencia de hospitalización y un acortamiento de la duración del cuadro febril. Se cuestiona el uso de cloranfenicol y *E. chaffeensis* no es sensible a este fármaco *in vitro*. Aunque en algunos casos se ha demostrado la presencia de *E. chaffeensis* en el ser humano tras la fase aguda de la enfermedad, esta persistencia es muy infrecuente; la mayor parte de los pacientes se cura tras ciclos relativamente cortos de tratamiento con tetraciclina (que se deben continuar durante tres a cinco días después de la desaparición de la fiebre).

Prevención

La HME se previene evitando la picadura de la garrapata en las regiones endémicas. Entre las precauciones más recomendables se encuentran el uso de una indumentaria protectora, la aplicación de repelentes contra las garrapatas y la inspección cuidadosa y frecuente del cuerpo, retirando rápidamente las garrapatas adheridas.

Anaplasmosis humana

Aspectos epidemiológicos

Hasta 2002 se habían notificado a los CDC 1 278 casos de HGE, muchos de ellos provenientes de los estados del medio oeste y el noreste de Estados Unidos; la distribución de casos fue semejante a la observada en la enfermedad de Lyme. Casi todos los enfermos fueron identificados en el radio de acción de diversas garrapatas del complejo *I. persulcatus*, en particular *I. scapularis*. Los ratones del ciervo de patas blancas en Estados Unidos y del ciervo rojo en Europa parecen desempeñar un papel en la conservación de la HGE en la naturaleza. La incidencia de la HGE alcanza su máxima intensidad en mayo, junio y julio, pero la enfermedad ocurre todo el año, a causa de la exposición humana a las garrapatas *Ixodes.* La HGE afecta fundamentalmente a los varones (79% de los casos) de edad avanzada (mediana de edad, 58 años).

Manifestaciones clínicas

Debido a las altas tasas de seroprevalencia en las regiones endémicas, es probable que sólo una pequeña proporción de personas infectadas presente el cuadro clínico. El período de incubación de la HGE varía entre cuatro y ocho días, y la enfermedad se manifiesta en forma de fiebre (94 a 100% de los casos), mialgias (78 a 98%), cefalalgia (61 a 85%) y malestar (98%), alteraciones que pueden ser sugestivas de un cuadro de tipo gripal. Una pequeña parte de los pacientes presenta afección digestiva con náusea, vómito o diarrea (22 a 39%); erupción cutánea (2 a 11%); tos (27%) y confusión (17%). Las complicaciones graves son más frecuentes en las personas de edad avanzada, pero incluso los niños pueden presentar un cuadro de afección intensa. Las complicaciones más preocupantes son la insuficiencia respiratoria con síndrome apneico del adulto, el síndrome de tipo choque tóxico y las infecciones oportunistas potencialmente fatales. Hasta el momento no se ha demostrado de manera concluyente que la HGE se complique con meningoencefalitis. La tasa de mortalidad es probablemente <1%, pero casi 7% de los pacientes enfermos puede requerir su ingreso en una unidad de cuidados intensivos. De la misma manera que en la HME, las alteraciones analíticas son de gran ayuda; la mayor parte de los pacientes presenta leucopenia, trombocitopenia, o ambas, además del aumento en suero de las aminotransferasas hepáticas. Posiblemente, la pancitopenia que se observa en la HGE está en relación con el secuestro o destrucción de las plaquetas y los leucocitos, dado que la médula ósea suele ser normo o hipercelular. La vasculitis no es un componente de la HGE. A diferencia de la HME, la HGE no se vincula con la aparición de granulomas. Aunque existen datos concluyentes de casos de coinfección con *Borrelia burgdorferi* y *Babesia microti*, que se transmiten por las mismas garrapatas vector, existen pocas pruebas de comorbilidad o de una fase persistente o crónica en la ehrlichiosis granulocitotrópica humana.

Diagnóstico

La HGE se debe incluir en el diagnóstico diferencial en los pacientes que han estado expuestos a garrapatas y en los que aparece un cuadro de tipo gripal durante la estación de actividad de las garrapatas *Ixodes* (mayo a diciembre). La observación simultánea de trombocitopenia, leucopenia y elevación en suero de las aminotransferasas, aumenta la posibilidad de HGE. Una proporción sustancial de pacientes con HGE presenta reacciones serológicas consideradas diagnósticas de la enfermedad de Lyme en ausencia de características clínicas concluyentes de este diagnóstico. Por tanto, la HGE se debe considerar en el diagnóstico diferencial de las presentaciones atípicas graves de la enfermedad de Lyme. Aunque no tiene una gran sensibilidad, el estudio cuidadoso del frotis de sangre periférica en busca de mórulas en los neutrófilos permite identificar 20 a 75% de las infecciones. Un método sensible y específico para la confirmación inicial del diagnóstico es la PCR sobre sangre anticoagulada con EDTA obtenida antes del inicio del tratamiento con tetraciclina en los pacientes con enfermedad activa. El diagnóstico serológico está basado principalmente en la demostración retrospectiva de un incremento cuádruple del título de anticuerpos frente al grupo *A. phagocytophila* hasta un mínimo de 1:80 en muestras de suero emparejadas obtenidas con una diferencia de tiempo aproximada de un mes. En muchos pacientes es posible detectar anticuerpos

IgM durante los primeros 45 días de haber remitido la enfermedad. Entre 15 y 40% de las personas infectadas presentan un título de anticuerpos detectable al comienzo del cuadro pero, en las regiones en las que la seroprevalencia es alta, un único título polivalente de fase aguda puede arrojar confusión.

Tratamiento

La doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día) constituye un agente terapéutico eficaz, mientras que la rifampicina ha dado lugar a una mejoría clínica en las pacientes embarazadas con HGE. No se han realizado estudios prospectivos de tratamiento alguno contra HGE. La defervescencia en muchos de los enfermos tratados ocurre entre las 24 y las 48 h de la evolución.

Prevención

La prevención de la HGE requiere evitar las garrapatas. La vacuna contra la enfermedad de Lyme no ofrece ninguna protección frente a la HGE y tampoco existe ninguna otra vacuna.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Fiebre Q

La fiebre Q se debe a la infección por *Coxiella burnetii.* Este pequeño microorganismo gramnegativo (0.2 x 0.7 μm) presenta dos formas antigénicas: la fase I y la fase II. Cuando *C. burnetii* se transmite a cultivos celulares o huevos embrionados, su lipopolisacárido sufre cambios que determinan una modificación antigénica denominada *variación de fase.* En el ser humano y en algunos animales el microorganismo está presente en la fase I, que es muy contagiosa. La transferencia a cultivos celulares o huevos embrionados provoca un desplazamiento a la fase II, que es avirulenta. La capacidad de *C. burnetii* para esporular le permite sobrevivir en medios hostiles. De hecho, puede sobrevivir más de 40 meses en la leche descremada a temperatura ambiente y se recupera fácilmente del suelo hasta un mes después de su contaminación. Se han descrito tres plásmidos diferentes en las distintas cepas de *C. burnetii.* La fiebre Q comprende dos grandes síndromes clínicos: la infección aguda y la crónica. Posiblemente, la respuesta inmunitaria del hospedador (más que las características de la cepa infectante) determina si se produce o no la fiebre Q crónica. La unión de la forma virulenta (fase I) de *C. burnetii* a los monocitos necesita sólo de integrina $\alpha_v\beta_3$, en tanto que la de la forma avirulenta (fase II) requiere las dos integrinas $\alpha_v\beta_3$ y CR_3. Se observa entorpecimiento de la migración transendotelial de los monocitos infectados por *C. burnetii* virulenta, lo cual no ocurre en el caso de esas mismas células infectadas por la forma avirulenta. *C. burnetii* virulenta inicia la producción del factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) por parte de los monocitos, gracias a un mecanismo en que interviene la integrina $\alpha_v\beta_3$ y la interacción con el lipopolisacárido bacteriano. *C. burnetii* sobrevive en monocitos de individuos con fiebre Q crónica, pero no en las mismas células de sujetos con la fiebre Q aguda o de testigos seronegativos. La disminución de la actividad bactericida del monocito infectado por *C. burnetii* parece depender de la disregulación de la red de citocinas, dado que el TNF en los sobrenadantes de monocitos obtenidos de dichos enfermos deprime la actividad microbicida de dichas células. El receptor soluble TNF-R75 es regulado por incremento de monocitos obtenidos de personas con fiebre Q crónica; tal aumento de la regulación proviene de la producción excesiva de interleucina 10, y los anticuerpos contra ella restauran la actividad microbicida de dichos monocitos *in vitro*. La razón CD4+/CD8+ disminuye en individuos con endocarditis por fiebre Q. Todos los datos anteriores se traducen en las observaciones de que en personas con fiebre Q aguda poquísimos microorganismos intervienen, pero hay una reacción celular intensa, en tanto que en individuos con fiebre Q crónica aparecen innumerables microorganismos, y surge una respuesta

celular moderada.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16503466]

Epidemiología

La fiebre Q es una zoonosis. Las fuentes principales de la infección en el ser humano son el ganado bovino, los carneros y las cabras infectados. No obstante, los gatos, los conejos y los perros infectados también transmiten *C. burnetii* al ser humano. El reservorio silvestre de *C. burnetii* es muy extenso y abarca los mamíferos, los pájaros y las garrapatas. Dentro de la hembra infectada de los mamíferos, *C. burnetii* se aloja en el útero y en las glándulas mamarias; la infección se reactiva durante la gestación, de tal suerte que la placenta contiene grandes concentraciones de *C. burnetii.* En el momento del parto, *C. burnetii* se dispersa en forma de aerosol y el hospedador susceptible se infecta al inhalar estos microorganismos. La tierra se contamina durante el parto y pueden generarse aerosoles de *C. burnetii* semanas o meses después, durante tormentas que arrastran polvo. Pueden infectarse individuos que se encuentran hasta a 18 km de la fuente. Los animales hembra infectados eliminan el microorganismo con la leche durante semanas o meses después del parto. Rara vez se ha producido transmisión interpersonal después del parto, a partir de una mujer infectada o la necropsia de un enfermo infectado. *C. burnetii* también se ha transmitido por transfusiones de sangre. Lógicamente, las personas con mayor riesgo de fiebre Q son aquéllas que trabajan en mataderos, los veterinarios y otras que por vocación o afición entran en contacto con animales infectados. El riesgo máximo ocurre tras la exposición a los animales recién nacidos infectados o a los productos infectados de la concepción. Se ha demostrado experimentalmente la transmisión sexual entre ratones, así como la transmisión durante la inseminación artificial del ganado bovino. Algunos datos sugieren que *C. burnetii* puede transmitirse por vía sexual entre seres humanos. Es posible que la ingestión de leche contaminada constituya un mecanismo importante de transmisión humana en ciertas regiones, aunque son contradictorias las pruebas experimentales a este respecto. Sea como sea, la mayor parte de los casos de fiebre Q son consecuencia de inhalación de aerosoles contaminados. Pocas veces la fiebre Q afecta a niños, y comprende sólo 1 a 2% de estos casos.

Las infecciones por *C. burnetii* ocurren en la mayor parte de los países. De hecho, las únicas zonas exentas de *C. burnetii* son Nueva Zelanda y la Antártida. La manifestación clínica principal de la fiebre Q aguda depende de la zona geográfica. En Nueva Escocia (Canadá) se observa una neumonía, mientras que en Marsella (Francia) se produce una hepatitis granulomatosa. En el País Vasco español, se observa tanto neumonía como hepatitis granulomatosa. Se ha propuesto que tales diferencias reflejan la vía de infección, es decir, la ingestión de leche contaminada daría lugar a la hepatitis y la inhalación de los aerosoles contaminados a neumonía.

En Nueva Gales del Sur, Australia, entre 1991 y 2000 se notificaron 2 351 casos de fiebre Q, y el número de pacientes por 100 000 personas varió de 6.7 en 1996 a 1.8 en 2000. Los varones comprendieron 84% de los casos y los niños, 1.5%. En Australia la fiebre Q cada año ocasiona pérdidas cercanas a un millón de dólares en la industria de las carnes, y más de 1 700 semanas de

absentismo laboral.

Manifestaciones clínicas

Fiebre q aguda

El período de incubación de la fiebre Q aguda varía entre tres y 30 días. Las presentaciones clínicas comprenden síndromes seudogripales, fiebre prolongada, neumonía, hepatitis, pericarditis, miocarditis, meningoencefalitis e infección durante el embarazo. El estudio de 1 383 casos de fiebre Q provenientes del sur de Francia aportó datos de la diversidad de manifestaciones clínicas de la enfermedad. De los 1 070 sujetos con la fiebre aguda, 40% tuvieron hepatitis, 20%, neumonía y hepatitis; 17%, neumonía; 14%, fiebre aislada; 2%, afección del sistema nervioso central; 1%, pericarditis y 1%, miocarditis; en 3% de los enfermos no se definió el cuadro clínico inicial.

Los síntomas de la fiebre Q aguda son inespecíficos; los más frecuentes consisten en fiebre, cansancio profundo y cefalalgia intensa. Otros síntomas son escalofríos, sudación, náusea, vómito y diarrea, que ocurren en un 5 a 20% de los enfermos. La tos aparece en cerca de 50% de todos los enfermos con neumonía por fiebre Q. Las manifestaciones neurológicas de la fiebre Q aguda son raras; sin embargo, en un brote ocurrido en las West Midlands, Reino Unido, 23% de los 102 pacientes padecieron signos y síntomas neurológicos como manifestación principal. Entre 4 y 18% de los pacientes sufren un exantema cutáneo inespecífico. El número de leucocitos en sangre suele ser normal. Se detecta trombocitopenia en casi 25% de los pacientes y durante la recuperación aparece frecuentemente una trombocitosis reactiva [con un recuento de plaquetas de hasta un millón/μl (1×10^{12}/L)]. Esta trombocitosis podría explicar los casos de trombosis venosa profunda que han complicado la fiebre Q aguda en algunas series. Entre las manifestaciones más raras de la fiebre Q aguda cabe citar neuritis óptica, enfermedad neurológica extrapiramidal, síndrome de Guillain-Barré, secreción inapropiada de hormona antidiurética, epididimitis, orquitis, priapismo, anemia hemolítica, linfadenopatía mediastínica que remeda un linfoma, pancreatitis, eritema nudoso y paniculitis mesentérica. A veces, la radiografía de tórax muestra una opacidad que no se diferencia de las producidas por otras neumonías. Son frecuentes las opacidades múltiples y redondeadas; cuando las circunstancias epidemiológicas así lo apuntan (p. ej., exposición a una gata preñada), tales opacidades son muy sugerentes de neumonía por fiebre Q. Sin embargo, una endocarditis de cavidades derechas con producción de émbolos pulmonares sépticos podría dar la misma imagen radiológica.

Hasta 70% de los casos infrecuentes de fiebre Q en niños son asintomáticos. El ataque sintomático origina en ellos un cuadro patológico semejante al de los adultos, aunque se han notificado sólo unos cuantos casos de endocarditis por fiebre Q en los menores.

En Australia y la Gran Bretaña, después de la fiebre Q, en algunos enfermos ha persistido por largo tiempo un estado de fatiga (cinco a 10 años). Se han identificado niveles pequeños del DNA de *C. burnetii* en los sujetos afectados, 0.75 a cinco años después de la infección.

Fiebre q crónica

La fiebre Q crónica, que es poco frecuente, implica casi siempre una endocarditis. Esta infección se produce, en general, en enfermos con antecedentes de valvulopatía, inmunodepresión o insuficiencia renal crónica. No suele haber fiebre o, en todo caso, ésta es reducida. Los enfermos pueden manifestar síntomas inespecíficos hasta un año antes del diagnóstico. Se han descrito vegetaciones valvulares tan sólo en un 12% de los enfermos a los que se ha realizado una ecocardiografía transtorácica, pero es posible que el número sea mayor si se realiza ecocardiografía transesofágica. Las vegetaciones observadas en la endocarditis por fiebre Q crónica son distintas de las causadas por endocarditis bacteriana, que se manifiesta por nódulos en las válvulas cardíacas. Para el diagnóstico correcto se requiere una gran atención por parte del médico. La enfermedad se debe sospechar en todos los pacientes con endocarditis y cultivo negativo. Además, en todos los pacientes con valvulopatía y una erupción purpúrica no justificada, insuficiencia renal, ictus o insuficiencia cardíaca progresiva se debe valorar una posible infección por *C. burnetii.* Los enfermos con fiebre Q crónica presentan hepatomegalia, esplenomegalia o ambas. Estos dos datos, ante todo si se asocian con un factor reumatoide positivo, aumento de la velocidad de sedimentación, elevación de la concentración de proteína C reactiva o incremento de la concentración de gammaglobulina (hasta 60 a 70 g/L), sugieren este diagnóstico. Otras manifestaciones de la fiebre Q crónica son la infección de las prótesis vasculares, de los aneurismas y del hueso así como la infección crónica de la herida esternal.

Diagnóstico

C. burnetii se puede aislar en las muestras de la capa leucocitaria de la sangre o de muestras de tejido por la técnica de cultivo-centrifugación (*shell-vial*); sin embargo, no se permite a una gran parte de los laboratorios actuales el aislamiento de *C. burnetii*, puesto que se considera un microorganismo extraordinariamente contagioso. Se puede emplear PCR para amplificar el DNA de *C. burnetii* en las muestras de tejido o biopsia. Esta técnica también puede aplicarse a los tejidos incluidos en parafina. Sin embargo, el medio diagnóstico más utilizado es la serología. Se conocen tres técnicas: la fijación del complemento, la inmunofluorescencia indirecta y análisis de inmunoadsorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA). La inmunofluorescencia indirecta es sensible y específica, y constituye el método más apropiado. Antes de la prueba debe adsorberse el factor reumatoide presente en la muestra. Un título de IgG ≥1:800 para el antígeno de la fase I sugiere una fiebre Q crónica. En casi todos los casos de fiebre Q crónica, el título de anticuerpos frente al antígeno de la fase I es mucho más alto que frente al de la fase II. Lo contrario sucede en la fiebre Q aguda. Además, en la fiebre Q aguda se demuestra casi siempre una cuadruplicación del título al comparar las muestras de suero de la convalecencia con las de la fase aguda.

Tratamiento

El tratamiento de la fiebre Q aguda con doxiciclina (100 mg dos veces al día durante 14 días) suele

resultar útil. Las quinolonas también son eficaces. Si se diagnostica la fiebre Q en el embarazo se recomienda durante todo el resto de la gestación administrar trimetoprim-sulfametoxazol. El tratamiento de la fiebre Q crónica debe incluir por lo menos dos antibióticos activos contra *C. burnetii*. Se ha usado con buenos resultados la combinación de 300 mg de rifampicina una vez al día y 100 mg de doxiciclina dos veces al día, o 750 mg de ciprofloxacina dos veces al día. No se conoce todavía bien la duración óptima de la antibioticoterapia en la fiebre Q crónica. Nosotros recomendamos tres años de tratamiento, como mínimo. El tratamiento sólo debe interrumpirse si el título de anticuerpos IgA contra la fase I es ≤1:50 y el título IgG contra la fase I ≤1:200. Otra posibilidad de tratamiento, que se investiga en la actualidad, es la combinación de doxiciclina (100 mg, dos veces al día) e hidroxicloroquina (600 mg, una vez al día); con esta combinación, el tratamiento se puede completar en 18 meses. Es necesario monitorizar las concentraciones de hidroxicloroquina y ajustar la dosis para mantener su concentración plasmática entre 0.8 y 1.2 µg/ml. La adición *in vitro* de hidroxicloroquina en concentración de 1 mg/ml facilita la actividad bactericida de la doxiciclina sobre *C. burnetii.* La resistencia a la ciprofloxacina se ha vinculado por sustitución de la lisina por glutamina en la posición que corresponde al aminoácido 87 en las cepas resistentes de *Escherichia coli*.

Prevención

En los trabajadores de mataderos de Australia se ha visto que resulta eficaz una vacuna para prevenir la fiebre Q.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Archibald LK, Sexton DJ: Long-term sequelae of Rocky Mountain spotted fever. Clin Infect Dis 20:1122, 1995 [PMID: 7619986]

Azad AF et al: Genetic characterization and transovarial transmission of a typhus-like rickettsia found in cat fleas. Proc Natl Acad Sci USA 89:43, 1992 [PMID: 1729713]

Azad AF: Epidemiology of murine typhus. Annu Rev Entomol 35:533, 1990

Bakken JS et al: Human granulocytic ehrlichiosis in the upper midwest United States. A new species emerging? JAMA 272:212, 1994 [PMID: 8022040]

Bernit E et al: Neurological involvement in acute Q fever. Arch Intern Med 162:693, 2002 [PMID: 11911724]

Brouqui P, Raoult D: In vitro antibiotic susceptibility of the newly recognized agent of ehrlichiosis in humans, *Ehrlichia chafeensis*. Antiomicrob Agents Chemother 36:2799, 1992 [PMID: 1482148]

Buller RS et al: *Ehrlichia ewingii*, a newly recognized agent of human ehrlichiosis. N Engl J Med 341:148, 1999 [PMID: 10403852]

Dalton MJ et al: National surveillance for Rocky Mountain spotted fever, 1981–1982: Epidemiologic summary and evaluation of risk factors for fatal outcome. Am J Trop Med Hyg 52:405, 1995 [PMID: 7771606]

Dawson JE et al: Isolation and characterization of an *Ehrlichia* sp. from a patient diagnosed with human ehrlichiosis. J Clin Microbiol 29:2741, 1991 [PMID: 1757543]

Dumler JS, Bakken JS et al: Clinical and laboratory features of murine typhus in south Texas, 1980 through 1987. JAMA 266:1365, 1991 [PMID: 1880866]

Dumler JS, Bakken JS: Human ehrlichioses. Newly recognized infections transmitted by ticks. Annu Rev Med 49:201, 1998 [PMID: 9509259]

Fichtenbaum CJ et al: Ehrlichiosis presenting as a life-threatening illness with features of the toxic shock syndrome. Am J Med 95:351, 1993 [PMID: 8213865]

Fournier PE et al: Outbreak of *Rickettsia africae* infections in participants of an adventure race from South Africa. Clin Infect Dis 27:316, 1998 [PMID: 9709882]

Harris RJ et al: Long term persistence of *Coxiella burnetti* in the host after primary Q fever. Epidemiol Infect 124:543, 2000 [PMID: 10982079]

Helmick CG et al: Rocky Mountain spotted fever: Clinical, laboratory, and epidemiological features of 262 cases. J Infect Dis 150:480, 1984 [PMID: 6491365]

Kass EM et al: Rickettsialpox in a New York City hospital, 1980–1989. N Engl J Med 331:1612, 1994 [PMID: 7969341]

Marrie TJ: Q fever, in *Q Fever*, vol 1: *The Disease*, TJ Marrie (ed). Boca Raton, FL, CRC Press, 1990

Paddock CD, Sumner JW, Comer JAet al: *Rickettsia parkeri*: A newly recognized cause of spotted fever rickettsiosis in the United States. Clin Infect Dis 38:805–810, 2004

Raoult D et al: Outbreak of epidemic typhus associated with trench fever in Burundi. Lancet 352:353, 1998 [PMID: 9717922]

Raoult D et al: Q fever during pregnancy. Arch Intern Med 162:701, 2002 [PMID: 11911725]

Raoult D et al: Treatment of Q fever endocarditis. Comparisons of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. Arch Intern Med 159:167, 1999 [PMID: 9927100]

Raoult D, Drancourt M et al: A flea associated *Rickettsia* pathogenic for humans. Emerg Infect Dis 7:73, 2001 [PMID: 11266297]

Raoult D, Drancourt M et al: Q fever 1985–1998. Clinical and epidemiologic features of 1,383 infections. Medicine (Baltimore) 79:109, 2000 [PMID: 10771709]

Raoult D, Drancourt M: Antimicrobial therapy of rickettsial diseases. Antimicrob Agents Chemother 35:2457, 1991 [PMID: 1810178]

Rikihisa Y: The tribe *Ehrlichieae* and ehrlichial diseases. Clin Microbiol Rev 4:286, 1991 [PMID: 1889044]

Schriefer ME et al: Identification of a novel rickettsial infection in a patient diagnosed with murine typhus. J. Clin Microbiol 32:949, 1994 [PMID: 8027348]

Silpapojakul K et al: Murine typhus in Thailand: Clinical features, diagnosis and treatment. Q J Med 86:43, 1993 [PMID: 8438048]

Strickman D et al: In vitro effectiveness of azithromycin against doxycycline-resistant and -susceptible strains of *Rickettsia tsutsugamushi*, etiologic agent of scrub typhus. Antimicrob Agents Chemother 39:2406, 1995 [PMID: 8585717]

Walker DH et al: Fulminant Rocky Mountain spotted fever. Its pathologic characteristics associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Arch Pathol Lab Med 107:121, 1983 [PMID: 6687526]

Yevich SJ et al: Seroepidemiology of infections due to spotted fever group rickettsiae and *Ehrlichia* species in military personnel exposed in areas of the United States where such infections are endemic. J Infect Dis 171:1266, 1995 [PMID: 7751702]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Infecciones por *Mycoplasma:* introducción

Los micoplasmas, los microorganismos de vida libre más pequeños que se conocen, son procariotas y están rodeados únicamente por una membrana plasmática. Debido a que carecen de pared celular, presentan pleomorfismo celular y resistencia frente a los agentes antimicrobianos activos contra la pared celular, como las penicilinas y cefalosporinas. El pequeño genoma de este microorganismo limita su biosíntesis y explica las dificultades que existen para su cultivo *in vitro*. Los micoplasmas colonizan de forma característica las mucosas de los sistemas respiratorio y urogenital de muchas especies animales. En el ser humano se han obtenido 16 especies de micoplasmas, que en su mayor parte son comensales. *Mycoplasma pneumoniae* produce infecciones del sistema respiratorio superior e inferior. *M. genitalium* y *Ureaplasma urealyticum* son causas establecidas de uretritis y se han implicado en otros procesos patológicos genitales. *M. hominis* y *U. urealyticum* forman parte de la compleja flora microbiana de la vaginosis bacteriana (cap. 115).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Mecanismos de patogenicidad

La adherencia de los micoplasmas a la superficie de la célula hospedadora es necesaria para la colonización e infección. Algunos micoplasmas patógenos tienen forma de matraz con una punta especializada que facilita su adherencia. *M. pneumoniae* se adquiere mediante una trama de adhesinas interactivas y de proteínas accesorias, y produce peróxido de hidrógeno que puede lesionar la célula hospedadora. *M. hominis* metaboliza la arginina con producción de cantidades potencialmente citotóxicas de amoníaco. Los ureaplasmas se han situado en un género diferente debido a su actividad ureasa exclusiva; el metabolismo de la urea también produce amoníaco. *M. pneumoniae* puede inducir la aparición de autoanticuerpos IgM que aglutinan los eritrocitos del ser humano a 4°C. Estas aglutininas frías pueden dar lugar a anemia y a otras complicaciones.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Mycoplasma pneumoniae

Epidemiología

M. pneumoniae da lugar a la aparición de manifestaciones clínicas en el sistema respiratorio superior e inferior en personas de todos los grupos de edad, aunque afecta con mayor frecuencia a las que tienen entre cinco y 20 años. La infección se adquiere por inhalación de aerosoles. El período de incubación es de dos a tres semanas, lo que representa un lapso bastante mayor que el de casi todas las demás infecciones respiratorias. Aunque se han observado brotes epidémicos en poblaciones cerradas, como en contextos escolares e instalaciones militares, la mayor parte de los casos aparecen de manera esporádica o en grupos familiares. En estos últimos, los casos se producen típicamente de manera seriada, con intervalos de dos a tres semanas. Las infecciones en los adultos suelen ser el resultado del contacto con los niños.

La infección por *M. pneumoniae* se puede observar en todo el mundo. Los casos aparecen a lo largo de todo el año, con brotes epidémicos cada pocos años. En algunos estudios se ha observado un mayor número de casos durante los meses del otoño en climas templados. Aunque la presentación clínica clásica es la neumonía, la infección no neumónica es bastante más frecuente. En los niños muy pequeños, la mayor parte de las infecciones cursan únicamente con signos y síntomas de la porción superior del aparato respiratorio, mientras que en los niños mayores de cinco años y en los adultos se pueden producir cuadros de bronquitis y neumonía.

Presentación clínica

Tras un prolongado período de incubación aparecen síntomas generales y fiebre junto con cefalalgia y tos, que pueden ser intensos y afectar gravemente al paciente. De manera característica, los síntomas evolucionan de manera más lenta que los de las infecciones víricas del sistema respiratorio. En una minoría (quizá 5 a 10%) de las personas infectadas con traqueobronquitis o neumonía, la tos es más prominente. Cuando existe producción de esputo, éste suele ser blanquecino y presenta tinción hemática. La temperatura no suele pasar de 38.9 a 39.4°C. Son infrecuentes los escalofríos, las mialgias y los síntomas digestivos (p. ej., náusea, vómito y diarrea). La tos frecuente y prolongada puede dar lugar a molestias en la musculatura del tórax, pero el dolor pleurítico verdadero es infrecuente.

A menudo se identifica hiperemia de la faringe. Pocas veces hay linfadenomegalia cervical. La otalgia por la miringitis ampollosa (vesículas en la membrana del tímpano) es una manifestación

peculiar, pero poco común. Como ocurre en otras neumonías "atípicas", los datos en la auscultación pulmonar pueden resultar normales o casi normales a pesar de la existencia de importantes alteraciones radiológicas. En menos de 20% de los pacientes se produce derrame pleural.

La infección por *M. pneumoniae* puede ser especialmente grave en los pacientes con anemia drepanocítica y otras hemoglobinopatías relacionadas con la hemoglobina S. La asplenia funcional que se observa en la drepanocitosis puede contribuir a la infección grave por micoplasmas, como también lo hace respecto a la infección neumocócica. Los pacientes pueden presentar dificultad respiratoria grave con derrames pleurales voluminosos.

Manifestaciones extrapulmonares

La infección por *M. pneumoniae* puede dar lugar a una amplia gama de alteraciones extrapulmonares. Aunque estas manifestaciones son infrecuentes en la infección por micoplasmas, lo son todavía más en enfermedades respiratorias de otras causas y a menudo constituyen el único dato de que una infección respiratoria por lo demás inespecífica puede deberse a micoplasmas.

El eritema multiforme (síndrome de Stevens-Johnson; véase la fig. 46-9) se produce de forma característica en los varones jóvenes con infección por *M. pneumoniae*. También se han observado otros trastornos dermatológicos, como exantema maculopapular y vesicular, eritema nudoso y urticaria, pero ninguno de ellos se ha relacionado de manera tan clara con *M. pneumoniae* como el eritema multiforme. En los pacientes con drepanocitosis que desarrollan títulos muy altos de crioaglutininas frías se han observado casos de necrosis digital.

Las alteraciones cardíacas que pueden acompañar a la infección por *M. pneumoniae* son miocarditis y pericarditis, que pueden dar lugar a alteraciones de la conducción. De la amplia gama de trastornos neurológicos vinculados a *M. pneumoniae*, la mayor parte se han observado sólo en casos aislados en los que el establecimiento de una relación causa-efecto es muy problemático. Las alteraciones del sistema nervioso central que se han descrito en asociación con *M. pneumoniae* son encefalitis, ataxia cerebelosa, síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa y neuropatías periféricas. Las artralgias no son infrecuentes en los pacientes con neumonía por micoplasmas; la artritis por micoplasmas es infrecuente excepto en los pacientes con hipogammaglobulinemia. Las alteraciones hematológicas asociadas con *M. pneumoniae* son la anemia hemolítica y distintas coagulopatías.

La patogenia de las manifestaciones extrapulmonares de la infección por *M. pneumoniae* es controvertida. En algunas publicaciones se describe la identificación de *M. pneumoniae* o de sus ácidos nucleicos en los tejidos afectados. Sin embargo, el hecho de que la mayor parte de los esfuerzos de detección han sido negativos sugiere que estas complicaciones extrapulmonares tienen una base inmunitaria. Los micoplasmas, entre ellos *M. pneumoniae*, pueden estimular de manera inespecífica los linfocitos B. Las personas infectadas por *M. pneumoniae* pueden desarrollar autoanticuerpos con reactividad para los tejidos cerebral, cardíaco y muscular esquelético.

Diagnóstico

La mayor parte de las infecciones producidas por *M. pneumoniae* no se diagnostican debido a que son indistinguibles de las infecciones del sistema respiratorio superior e inferior originadas por una enorme cantidad de otros patógenos víricos y bacterianos. La sospecha diagnóstica se establece casi siempre en los casos en los que la enfermedad se prolonga o conlleva manifestaciones extrapulmonares. Por lo general, el recuento leucocitario está algo elevado, con escasos elementos inmaduros. La tinción de Gram del esputo muestra leucocitos sin predominio de ningún tipo morfológico bacteriano concreto. Debido a que *M. pneumoniae* carece de pared celular, no es posible su observación con la tinción de Gram. En los pacientes con neumonía, la radiografía de tórax puede mostrar una infiltración reticulonodular o intersticial, principalmente en los lóbulos inferiores. De la misma manera que en otras neumonías "atípicas", estas alteraciones radiológicas pueden ser más prominentes de lo que sería de esperar teniendo en cuenta la escasez de datos en la auscultación torácica.

Mycoplasma pneumoniae puede crecer en medios artificiales, pero el proceso es muy exigente, requiere la utilización de medios especiales y tarda más de dos semanas. Por ello, los cultivos de micoplasmas no proporcionan información a tiempo para que sea útil en el tratamiento del paciente. Por desgracia, ocurre lo mismo con el diagnóstico serológico. Los anticuerpos específicos se pueden detectar mediante enzimoinmunoanálisis, inmunofluorescencia indirecta o fijación del complemento, pero no aparecen con la suficiente rapidez como para que sean útiles en la toma de decisiones terapéuticas. Como ocurre con la mayor parte de las pruebas serológicas, para conseguir buenos niveles de sensibilidad y especificidad es necesario el estudio de muestras de suero emparejadas de las fases aguda y de convalecencia.

Las crioaglutininas son inespecíficas pero aparecen durante los siete a 10 primeros días en más de 50% de los pacientes con neumonía por *M. pneumoniae*, y pueden ser detectables cuando el paciente acude al médico. En un paciente cuyo cuadro clínico sea compatible, un título de crioaglutininas ≥1:32 apoya el diagnóstico de neumonía por micoplasmas. Las determinaciones de crioaglutininas se pueden llevar a cabo fácilmente en los laboratorios de diagnóstico. Esta prueba también se puede realizar a la cabecera del paciente mediante la adición de 1 ml de la sangre del paciente a un tubo con anticoagulante (p. ej., uno de los tubos utilizados para recoger muestras de sangre con objeto de evaluar la actividad de la protrombina). Antes de su enfriamiento, los eritrocitos sin agregar revisten las paredes del tubo invertido. La sangre se enfría hasta 4°C cuando el tubo se coloca en un baño de hielo durante 3 a 5 min, o en una nevera convencional. Cuando la prueba resulta positiva, se pueden observar agregados de eritrocitos al invertir el tubo. Al volver a calentar la muestra a 37°C en una incubadora o mediante el contacto con la superficie corporal, se observa una reversión de la aglutinación. La positividad de la prueba para crioaglutininas frías a la cabecera del paciente es equivalente a un título de laboratorio ≥1:64.

La falta de pruebas diagnósticas sensibles, específicas y rápidas ha llevado al desarrollo de diversas pruebas de detección de antígeno que no implican determinaciones serológicas ni el cultivo de los

microorganismos vivos. Estas pruebas son la captura antigénica, los enzimoinmunoanálisis indirectos, las sondas de DNA y la amplificación de ácidos nucleicos. Debido a que muchas infecciones víricas y bacterianas tienen presentaciones clínicas similares a las de las infecciones por *M. pneumoniae*, el estudio de las muestras en busca de antígenos únicos tiene pocas probabilidades de resultar útil. En vez de ello, son necesarias pruebas que permitan estudiar en cada muestra la posible presencia de múltiples antígenos. La tecnología actual hace posible el diseño de pruebas de amplificación de múltiples ácidos nucleicos en muestras de esputo o de material de torunda en relación con todos los microorganismos que con mayor probabilidad pueden estar dando lugar al proceso infeccioso. Se ha elaborado un prototipo de reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) múltiple. Si fuera posible disponer de estas pruebas en la clínica, sería posible establecer diagnósticos etiológicos más precisos en las infecciones del sistema respiratorio superior e inferior.

Tratamiento

La neumonía producida por *M. pneumoniae* suele ser autolimitada y por lo común no pone en peligro la vida del paciente. El tratamiento antimicrobiano eficaz reduce la duración de la enfermedad y, al disminuir la tos, hace que el paciente sea menos contagioso. Aunque el tratamiento antimicrobiano alivia las manifestaciones clínicas, por lo común el microorganismo no se erradica. Los cultivos positivos para *M. pneumoniae* pueden persistir durante meses a pesar del tratamiento antimicrobiano eficaz. Si es que existen, se desconocen los efectos beneficiosos de este tipo de tratamiento sobre las manifestaciones extrapulmonares de la infección por *M. pneumoniae*.

Debido a que la mayor parte de las infecciones por micoplasmas no se diagnostican de manera específica, el tratamiento se dirige hacia uno de los dos síndromes siguientes: una infección del sistema respiratorio superior, o una neumonía extrahospitalaria. Las infecciones respiratorias superiores producidas por virus o por *M. pneumoniae* no requieren tratamiento antimicrobiano. La neumonía extrahospitalaria (cap. 239) puede deberse a bacterias como *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*, o bien puede estar causada por agentes "atípicos" como *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* y *M. pneumoniae*. En los cuadros 159-1 y 159-2 se incluyen los regímenes terapéuticos recomendados. El tratamiento de la neumonía corroborada causada por *M. pneumoniae* por lo regular se continúa durante 14 a 21 días.

Cuadro 159-2. Antimicrobianos para tratar a pacientes hospitalizados con neumonía de origen comunitario

1. Ceftriaxona intravenosa (1.0 g/día) *o*
Cefotaxima intravenosa (1.0 g c/8 h) *o*
Ampicilina-sulbactam por vía intravenosa (1.5-3.0 g c/6 h)
y además
Eritromicina intravenosa u oral (500 mg cuatro veces al día) *o*
Azitromicina intravenosa u oral (500 mg/día) *o*
Claritromicina oral (500 mg dos veces al día)
2. Levofloxacina intravenosa u oral (500 mg/día)
3. Gatifloxacina intravenosa u oral (400 mg/día)
4. Moxifloxacina intravenosa u oral (400 mg/día)

Nota: El tratamiento de la neumonía corroborada por *M. pneumoniae* suele continuarse durante 14 a 21 días.

Cuadro 159-1. Antimicrobianos orales para tratar a enfermos ambulatorios, con neumonía de origen comunitario

Agente	Dosis y posología
Doxiciclina	100 mg dos veces al día
Eritromicina	500 mg cuatro veces al día
Claritromicina	500 mg dos veces al día
Azitromicina	500 mg/día
Levofloxacina	500 mg/día
Gatifloxacina	400 mg/día
Moxifloxacina	400 mg/día

Nota: El tratamiento de neumonía corroborada por *M. pneumoniae* suele continuarse durante 14 a 21 días.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Micoplasmas genitales

Epidemiología

(véase también el cap. 115.) *M. hominis* y *U. urealyticum* son los micoplasmas genitales de mayor prevalencia. Los lactantes pueden sufrir colonización con uno o ambos microorganismos durante el alumbramiento a través de un canal de parto contaminado. La colonización neonatal no suele persistir. Aproximadamente sólo 10% de las niñas prepúberes, e incluso un porcentaje menor de niños de la misma edad, presenta colonización por ureaplasma. Tras la pubertad, la colonización se debe principalmente a la actividad sexual. En los adultos, los grupos sociales de bajo nivel presentan mayores tasas de colonización. Los ureaplasmas se pueden cultivar de la vagina de aproximadamente 80% de las mujeres atendidas en clínicas públicas y de cerca de 50% de las atendidas por ginecólogos privados; respecto a *M. hominis vaginal*, estas cifras se acercan a 50 y 20%, respectivamente. Los varones presentan tasas de colonización genital ligeramente menores que las mujeres. No obstante, tanto *U. urealyticum* como *M. hominis* se detectan a menudo en muestras de origen genital procedentes de adultos sanos y con experiencia sexual. La evaluación de la eventual participación de estos microorganismos en la enfermedad del ser humano debe tener en cuenta su alta prevalencia en las personas sanas.

Mycoplasma fermentans coloniza los sistemas respiratorio y genital de más de 20% de los adultos. No existen pruebas convincentes de que *M. fermentans* cause enfermedad alguna en el ser humano; aunque se ha implicado como posible determinante del avance de la enfermedad producida por el VIH-1, los datos más recientes no apoyan esta suposición. *M. genitalium* es un microorganismo de crecimiento exigente que es difícil de cultivar. Los estudios de PCR han identificado al microorganismo con más éxito. Existe muy poca información acerca de la epidemiología de *M. genitalium*.

Relación con la enfermedad en el ser humano

Uretritis no gonocócica

Chlamydia trachomatis es el microorganismo más claramente relacionado con la causa de la uretritis no gonocócica (*nongonococcal urethritis*, NGU). Es indudable que tanto *U. urealyticum* como *M. genitalium* también causan algunos casos de NGU. La ubicuidad de los ureaplasmas en los varones que no padecen uretritis y la dificultad para identificar *M. genitalium* impiden una estimación precisa de la proporción de casos de NGU causados por estos micoplasmas. No obstante,

U. urealyticum y *M. genitalium* parecen ser la causa de la mayor parte de los casos no originados por clamidias.

Epididimitis y prostatitis

Los ureaplasmas pueden ser una causa ocasional de epididimitis. *M. hominis* no ha sido implicado en estas enfermedades. Ninguno de los microorganismos se ha podido asociar de manera convincente a la prostatitis.

Enfermedad inflamatoria pélvica (PID)

M. hominis y *U. urealyticum* son componentes importantes de la compleja flora microbiana existente en la vaginosis bacteriana. Debido a que la vaginosis bacteriana se vincula con la enfermedad inflamatoria pélvica (*pelvic inflammatory disease*, PID), es difícil establecer si alguno de estos microorganismos tiene una participación independiente en este proceso. Aunque *M. genitalium* no se vincula con la vaginosis bacteriana, en algunos estudios preliminares se le ha relacionado con la PID en las mujeres sin infectar por *Neisseria gonorrhoeae* ni por *C. trachomatis*.

Trastornos de la reproducción

Los ureaplasmas han sido considerados causa de infertilidad involuntaria tanto en los varones como en las mujeres, aunque no existen pruebas convincentes de esta relación. Estos microorganismos se han relacionado con corioamnionitis y con aborto tardío. Teniendo en cuenta la fuerte relación entre los ureaplasmas y la vaginosis bacteriana, que está muy relacionada con la corioamnionitis y con el aborto tardío, es difícil definir un papel independiente de los ureaplasmas en este trastorno. En los lactantes de muy bajo peso al nacimiento, se ha demostrado que los ureaplasmas causan neumonía y afección pulmonar crónica.

Infecciones extragenitales

Los ureaplasmas pueden causar artritis reactiva de transmisión sexual y enfermedad de Reiter, aunque el agente inicial habitual es *C. trachomatis*. Los pacientes con hipogammaglobulinemia pueden presentar artritis crónica debido a ureaplasmas y a algunas otras especies de micoplasmas. *M. hominis* ha sido identificado en los pacientes con infección de herida esternal postoracotomía y en algunos pocos casos de infección de prótesis valvular cardíaca y de prótesis articular.

Diagnóstico

Existen muy pocas razones para estudiar muestras procedentes del sistema genital inferior (vagina, uretra masculina) en busca de micoplasmas. La ubicuidad de estos microorganismos en personas sanas hace que un resultado positivo carezca de valor. Estos microorganismos sólo se deben buscar en muestras procedentes de zonas normalmente estériles, como el líquido articular, en las que existe inflamación y los cultivos son negativos para los microorganismos convencionales.

Mycoplasma hominis se puede replicar en muchos medios habituales de hemocultivo sin modificar el aspecto del medio. Este microorganismo forma colonias puntiformes no hemolíticas en agar sangre;

la tinción con Gram de estas colonias no permite su observación. *U. urealyticum* y *M. genitalium* no proliferan en los medios microbiológicos habituales.

El diagnóstico microbiológico de la infección genital por micoplasmas requiere la utilización de medios especiales y sólo está al alcance de los laboratorios de referencia y de investigación. Se han desarrollado y comercializado pruebas de amplificación de ácidos nucleicos como la reacción en cadena de la polimerasa.

Tratamiento

Los ureaplasmas, *M. genitalium* y *M. hominis* suelen ser sensibles a las tetraciclinas (p. ej., doxiciclina). Los ureaplasmas resistentes a la tetraciclina pueden tratarse con eritromicina, mientras que las cepas de *M. hominis* resistentes a las tetraciclinas responden a la clindamicina. Como ya hemos señalado, casi nunca se realiza el diagnóstico microbiológico específico de infección por micoplasmas. El tratamiento apropiado proporciona la cobertura antimicrobiana para los microorganismos que causan estos síndromes concretos. Así, la NGU se debe tratar con doxiciclina (100 mg por vía oral, dos veces al día, durante siete días) o con azitromicina (1 g como dosis única por vía oral), con objeto de cubrir *C. trachomatis*, *U. urealyticum* y *M. genitalium*. Los regímenes recomendados para el tratamiento de la PID proporcionan actividad antimicrobiana frente a gonococos, clamidias y anaerobios, así como frente a micoplasmas genitales.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Alexander ER et al: Pneumonia due to *Mycoplasma pneumoniae*. N Engl J Med 275:131, 1966 [PMID: 5938858]

Bartlett JG et al: Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 31:347, 2000 [PMID: 10987697]

Baseman JB, Tully JG: Mycoplasmas: Sophisticated, reemerging, and burdened by their notoriety. Emerg Infect Dis 3:21, 1997 [PMID: 9126441]

Grondahl B et al: Rapid identification of nine microorganisms causing acute respiratory tract infections by single-tube multiplex reverse transcription-PCR: Feasibility study. J Clin Microbiol 37:1, 1999 [PMID: 9854054]

Hammerschlag MR: *Mycoplasma pneumoniae* infections. Curr Opin Infect Dis 14:181, 2001 [PMID: 11979130]

Hickman-Davis JM: Role of innate immunity in respiratory *Mycoplasma* infection. Front Biosci 7: d1347, 2002

Murray HW et al: The protean manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* in adults. Am J Med 58:229, 1975 [PMID: 163580]

Taylor-Robinson D: *Mycoplasma genitalium*—an update. Int J STD AIDS 13:145, 2002 [PMID: 11860689]

Taylor-Robinson D: Update on sexually transmitted mycoplasmas. Lancet 351(Suppl 3):12, 1998

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Infecciones por *Chlamydia:* introducción

El género *Chlamydia* comprende tres especies que infectan al ser humano: *Chlamydia psittaci, Chlamydia trachomatis* y *Chlamydia pneumoniae* (antiguamente, el agente TWAR). *C. psittaci* está muy difundido en la naturaleza, y produce infecciones genitales, conjuntivales, intestinales o respiratorias en muchas especies de mamíferos y aves. Las infecciones genitales por *C. psittaci* están bien caracterizadas en varias especies y ocasionan abortos y esterilidad. Aunque no se conocen cepas de *C. psittaci* de mamíferos que infecten al ser humano, las cepas aviarias lo hacen en ocasiones, causando neumonía y una enfermedad sistémica denominada *psitacosis*.

Chlamydia pneumoniae es una especie de clamidia exigente que, al parecer, es causa común de infección de vías respiratorias altas y de neumonía, principalmente en niños y adultos jóvenes, y que también produce infecciones respiratorias recidivantes en los adultos de mayor edad. En diversos estudios también se ha relacionado la infección por *C. pneumoniae* con la enfermedad cardiovascular arteriosclerótica y, quizá, con el asma y la sarcoidosis. No se conoce ningún animal reservorio de *C. pneumoniae* y parece ser un patógeno exclusivo del ser humano que se propaga por vía respiratoria a través del contacto personal cercano. Hasta la fecha, todas las cepas de *C. pneumoniae* analizadas poseen homología serológica.

Chlamydia trachomatis es un patógeno exclusivo del ser humano, que se identificó en el decenio de 1940 como agente causal del tracoma. Desde entonces se le conoce como un importante agente infeccioso de transmisión sexual y perinatal.

Las clamidias son parásitos intracelulares estrictos que se clasifican como bacterias pertenecientes a un orden propio (Chlamydiales). Poseen DNA y RNA, tienen pared celular y ribosomas similares a los de las bacterias gramnegativas y se inhibe su proliferación por antibióticos como la tetraciclina.

Un carácter singular de todas las clamidias es su complicado ciclo reproductor. En él participan dos formas del microorganismo: el cuerpo elemental extracelular y el cuerpo reticulado intracelular. El primero está adaptado a la vida extracelular y es la forma infecciosa que se transmite de persona a persona. Los cuerpos elementales se fijan a las células diana susceptibles (por lo general, las células epiteliales cilíndricas o de transición) y penetran en la célula en el interior de un fagosoma. En 8 h, los cuerpos elementales se reorganizan formando cuerpos reticulados, que están adaptados a la vida y multiplicación intracelulares. Estas formas sufren una fisión binaria, produciendo finalmente múltiples réplicas dentro del "cuerpo de inclusión" unido a la membrana, que ocupa gran

parte de la célula hospedadora infectada. Las inclusiones de clamidias resisten a la fusión lisosómica hasta muy avanzado el ciclo de desarrollo. Pasadas 24 h, los cuerpos reticulados se condensan y forman cuerpos elementales, que aún se mantienen dentro de la inclusión. Luego, la inclusión se rompe, liberándose los cuerpos elementales que comienzan a infectar las células adyacentes o se transmiten a otras personas.

Según estudios recientes con anticuerpos monoclonales frente a la proteína principal de la membrana externa, así como análisis de su secuencia de nucleótidos, se han definido por lo menos 20 serotipos de *C. trachomatis.* Según la clasificación de Wang y Grayston, las cepas asociadas con tracoma han sido por lo general los serotipos A, B, Ba y C, mientras que los serotipos que van del D al K están relacionados en gran parte con las infecciones perinatales y las transmitidas sexualmente. Los serotipos L_1, L_2 y L_3 producen el linfogranuloma venéreo (LGV) y la proctocolitis hemorrágica. Las cepas del LGV muestran un comportamiento biológico singular, ya que son más invasoras que los otros serotipos, producen afección del tejido linfático, crecen fácilmente en sistemas de cultivo celular y en los macrófagos, y causan la muerte si se inoculan en el cerebro a ratones y monos. Las cepas de *C. trachomatis* que no pertenecen al LGV producen, típicamente, infecciones superficiales que afectan al epitelio cilíndrico del ojo, los genitales y las vías respiratorias.

Se ha señalado que *C. trachomatis* puede ser causa infrecuente de endocarditis subaguda, peritonitis, pleuritis y posiblemente periapendicitis, y que puede producir ocasionalmente infecciones respiratorias en los niños mayores y los adultos. Algunos pacientes inmunodeprimidos con neumonía han tenido, en algunos casos, pruebas serológicas o microbiológicas de infección por *C. trachomatis*, aunque son necesarios más datos para definir la participación patogénica de *Chlamydia* en estos pacientes.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Infecciones por *C. trachomatis*

Infecciones genitales por C. trachomatis

Las infecciones genitales producidas por *C. trachomatis* representan las enfermedades de transmisión sexual (*sexually transmitted diseases*, STD) bacterianas más frecuentes en Estados Unidos (cap. 115). Se calcula que cada año ocurren cuatro millones de casos. En los adultos, el espectro clínico de las infecciones por *C. trachomatis* transmitidas sexualmente es paralelo al espectro de las infecciones gonocócicas. Las infecciones gonocócicas y por clamidias conllevan uretritis, proctitis y conjuntivitis en ambos sexos; de epididimitis en los varones; y de cervicitis mucopurulenta (*mucopurulent cervicitis*, MPC), salpingitis aguda, bartolinitis y síndrome de Fitz-Hugh-Curtis (perihepatitis) en las mujeres. Además, ambos tipos de infección pueden asociarse con artritis séptica. Sin embargo, en general las infecciones por clamidias producen menos síntomas y signos que las infecciones gonocócicas de los mismos lugares: de hecho, las primeras suelen ser totalmente asintomáticas. Un número creciente de datos sugiere que muchas infecciones genitales por clamidias, en particular en las mujeres, persisten durante meses sin producir síntomas. En las mujeres con infección gonocócica cervical y en los varones heterosexuales con uretritis gonocócica se observa a menudo infección simultánea por *C. trachomatis.*

Epidemiología

Las infecciones originadas por *C. trachomatis* son de declaración forzosa en Estados Unidos desde 1985, y los datos nacionales de incidencia muestran una elevación constante del número de infecciones declaradas, lo que probablemente refleja una mayor realización de pruebas diagnósticas y de la declaración de la enfermedad. Hasta el momento, la mayor parte de las pruebas diagnósticas se realiza en mujeres y, por tanto, la incidencia observada es varias veces mayor en ellas que en los varones; muy posiblemente, esta diferencia refleja un sesgo de control epidemiológico.

La edad de mayor incidencia de las infecciones genitales por *C. trachomatis* es hacia el final de la adolescencia y comienzo de la edad adulta, de forma similar a otras infecciones de transmisión sexual. La prevalencia de uretritis por clamidias en los varones jóvenes varía entre 3 y 5% en los varones atendidos en las consultas de medicina general, y más de 10% en los soldados a los que se realiza una exploración física de rutina, e incluso 15 a 20% en varones heterosexuales atendidos en clínicas de STD. En las zonas donde se han implantado programas para el control de las clamidias,

la prevalencia es mucho menor. En definitiva, la prevalencia varía ampliamente según el grupo de población que se estudia y la localidad geográfica. Con los nuevos métodos más sensibles basados en la amplificación de ácidos nucleicos, como la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) y la reacción en cadena de la ligasa (*ligase chain reaction*, LCR), las cifras de prevalencia en casi todas las poblaciones han sido 10 a 30% mayores que las obtenidas con los antiguos métodos menos sensibles.

La prevalencia de la infección del cuello uterino en las mujeres es cercana a 5% en las estudiantes universitarias asintomáticas o pacientes prenatales en Estados Unidos, más de 10% en las mujeres atendidas en clínicas de planificación familiar y más de 20% de las estudiadas en clínicas de STD. Como sucede en los varones, la prevalencia varía considerablemente según la ubicación geográfica; las mayores cifras se encuentran en el sudeste. No obstante, recientemente se han demostrado prevalencias importantes (alrededor de 8%) de infección asintomática por clamidias en mujeres militares jóvenes en todo Estados Unidos. En este país, la prevalencia de *C. trachomatis* en el cuello uterino de embarazadas es cinco a 10 veces mayor que la de *Neisseria gonorrhoeae.* La prevalencia de infección genital por cualquiera de estos agentes es máxima en las personas solteras, que no son de raza blanca (p. ej., negras o hispanoamericanas) y de 18 a 24 años de edad. En estos mismos grupos de riesgo son frecuentes las infecciones recurrentes por clamidias, adquiridas a menudo a través de compañeros sexuales sin tratar. El uso de anticonceptivos orales y la ectopia cervical también confieren un mayor riesgo de infección por clamidias. Al parecer, el número de infecciones asintomáticas es mayor para *C. trachomatis* que para *N. gonorrhoeae,* y las infecciones sintomáticas por *C. trachomatis* son clínicamente menos graves. No obstante, las infecciones leves o asintomáticas por clamidias de las trompas de Falopio pueden causar lesión tubárica progresiva y esterilidad. Es más, como el número de infecciones por *C. trachomatis* supera al de infecciones por *N. gonorrhoeae* en los países industrializados, la morbilidad total debida a las infecciones genitales por *C. trachomatis* en estos países iguala o excede a la causada por *N. gonorrhoeae.* La prevalencia de *C. trachomatis* es mayor que la de *N.gonorrhoeae* en los países industrializados debido, en parte, a que ciertas medidas como el tratamiento de las parejas sexuales y los cultivos sistemáticos para la identificación de casos en personas asintomáticas se han aplicado mucho más eficazmente para el control de la gonorrea que de la infección por *C. trachomatis.*

Patogenia

C. trachomatis infecta preferentemente el epitelio cilíndrico del globo ocular y de los sistemas respiratorio y genital. La infección induce una respuesta inmunitaria, pero a menudo persiste meses o años en ausencia de tratamiento antimicrobiano. Las infecciones repetidas o persistentes dan lugar con frecuencia a secuelas importantes. No se conoce el mecanismo preciso a través del cual las infecciones repetidas dan lugar a una reacción inflamatoria con cicatrización tubárica y lesión de la parte superior del sistema genital femenino. En la respuesta inmunitaria patológica puede estar implicada la proteína antigénica de choque térmico de 60 kDa de la clamidia, que también puede inducir la aparición de anticuerpos que presentan reacción cruzada con las proteínas de choque

térmico del ser humano. Posiblemente, la secuenciación reciente del genoma de las clamidias permitirá dilucidar los mecanismos patógenos de *C. trachomatis*.

Manifestaciones clínicas

Uretritis no gonocócica y posgonocócica

La uretritis no gonocócica (*nongonococcal urethritis*, NGU) es un diagnóstico de exclusión que se aplica a los varones con síntomas, con signos o con ambas manifestaciones de uretritis, pero sin gonorrea. La uretritis posgonocócica (*postgonococcal urethritis*, PGU) es la uretritis no gonocócica que aparece en los varones dos a tres semanas después del tratamiento de la uretritis gonocócica con dosis únicas de amoxicilina o cefalosporinas que carecen de actividad suficiente contra las clamidias. Dado que el tratamiento actual de la gonorrea incluye también tetraciclina, doxiciclina o azitromicina para combatir la infección concomitante por clamidias, se han reducido la incidencia de PGU y la participación causal de las clamidias en este síndrome. *C. trachomatis* causa 20 a 40% de los casos de NGU en los varones heterosexuales, pero se aísla menos frecuentemente en los varones homosexuales con este síndrome. La causa de los restantes casos es incierta, aunque hay bastantes pruebas sugestivas de que *Ureaplasma urealyticum* origina muchos casos de NGU, mientras que *Trichomonas vaginalis* y el virus del herpes simple (*herpes simplex virus*, HSV) causan algunos casos.

La uretritis no gonocócica se diagnostica al demostrar un exudado uretral con leucocitos y excluir la gonorrea mediante tinción con Gram o cultivo. La uretritis por *C. trachomatis* suele ser menos intensa que la uretritis gonocócica, aunque en un enfermo concreto estas dos formas de uretritis no pueden distinguirse de forma fidedigna por la clínica. Los síntomas consisten en secreción uretral (a menudo blanquecina y mucoide más que francamente purulenta), disuria y prurito uretral. La exploración física puede mostrar eritema del meato, sensibilidad local excesiva y un exudado uretral que por lo general sólo aparece al exprimir la uretra.

Al menos una tercera parte de los varones con infección uretral por *C. trachomatis* no tiene signos o síntomas demostrables de uretritis. La aplicación de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos en muestras de orina de la primera micción del día, con objeto de diagnosticar la infección por clamidia en el ser humano, ha facilitado la realización de pruebas de detección de la infección asintomática en estos pacientes. Debido a ello, las uretritis asintomáticas por clamidias se han comprobado en un 5 a 10% de los varones adolescentes con vida sexual activa estudiados en clínicas escolares o centros de salud. Estos pacientes suelen tener piuria en el primer vaso (≥15 leucocitos por campo microscópico de 400 aumentos en el sedimento de la primera micción), una prueba positiva de esterasa leucocitaria o un gran número de leucocitos en un frotis teñido con colorante de Gram preparado a partir de un raspado urogenital realizado con un hisopo introducido 1 a 2 cm en la uretra anterior. Para el recuento de leucocitos, el frotis se examina primero a pequeño aumento para encontrar las zonas de la preparación con más abundancia de leucocitos. Esas zonas se examinan entonces con el objetivo de inmersión (x 1 000). Un promedio de cuatro o más leucocitos

en tres de cinco campos como mínimo, bajo inmersión en aceite (es decir, x 1 000), es signo de uretritis y guarda correlación con el aislamiento de *C. trachomatis.* Para separar una uretritis verdadera de los síntomas funcionales de algunos pacientes, o para establecer un diagnóstico de sospecha de infección por *C. trachomatis* en varones asintomáticos con "riesgo alto" (p. ej., los que acuden a las clínicas de STD, compañeros sexuales de mujeres con salpingitis no gonocócica o cervicitis mucopurulenta, padres de niños con conjuntivitis de inclusión), es útil el estudio de una muestra endouretral en busca de leucocitosis si no se cuenta con pruebas diagnósticas específicas para clamidias. Como alternativa, pueden realizarse pruebas no invasoras para la detección selectiva de la uretritis, investigando la presencia de piuria en la orina de la primera micción, bien por microscopia o bien mediante la prueba de la esterasa leucocitaria. Asimismo, se puede efectuar un análisis directo de las clamidias o gonococos en la orina con los métodos de amplificación del DNA que se exponen más adelante.

Epididimitis

C. trachomatis es la principal causa de epididimitis en los varones heterosexuales activos sexualmente menores de 35 años y representan más o menos 70% de los casos. *N. gonorrhoeae* produce la mayor parte de los casos restantes, y algunos varones sufren infecciones concomitantes por ambos patógenos que suelen acompañarse de la uretritis asintomática, como se definió antes. En los varones homosexuales, las infecciones coliformes de transmisión sexual adquiridas mediante coito anorrectal pueden producir epididimitis. En los mayores de 35 años, los agentes causales más frecuentes de epididimitis son las bacterias coliformes y *Pseudomonas aeruginosa*, por lo general relacionados con una exploración instrumental o cirugía urológica previas. Los varones con epididimitis suelen acudir característicamente con dolor escrotal unilateral, fiebre y dolor con la palpación en el epidídimo o inflamación en el momento de la exploración. La enfermedad puede ser tan leve que permita el tratamiento ambulatorio, o tan grave que requiera hospitalización con tratamiento por vía parenteral. Hay que excluir inmediatamente la torsión testicular por gammagrafía isotópica, estudio de flujo con sistema Doppler o exploración quirúrgica en los adolescentes o los adultos jóvenes que presentan dolor testicular unilateral agudo sin uretritis. El tumor testicular o la infección crónica (p. ej., tuberculosa) deben excluirse en los pacientes con dolor e hinchazón intraescrotal unilateral que no mejoran con el tratamiento antimicrobiano apropiado.

Síndrome de reiter

El síndrome de Reiter consiste en conjuntivitis, uretritis (o cervicitis en mujeres), artritis y lesiones mucocutáneas características (cap. 305). *C. trachomatis* se ha recuperado de la uretra hasta en 70% de los varones con síndrome de Reiter sin diarrea y sin tratar y uretritis. En los varones en los que se sospeche este diagnóstico pero que no exista una uretritis evidente, es importante excluir una uretritis subclínica.

La patogenia del síndrome de Reiter todavía no se conoce con precisión. Aun así, dado que más de

80% de los enfermos afectados tiene un fenotipo del antígeno leucocitario humano (*human leukocyte antigen*, HLA)-B27 y que otras infecciones de las mucosas (p. ej., por *Salmonella, Shigella* o *Campylobacter*) se asocian con un síndrome idéntico, se piensa que la infección por clamidias inicia una respuesta inmunitaria aberrante e hiperactiva que produce inflamación de los órganos dañados en las personas con predisposición genética. Esta hipótesis se apoya en una respuesta inmunitaria humoral y celular excesiva contra los antígenos de las clamidias en el síndrome de Reiter. La supuesta demostración de los cuerpos elementales y del DNA de las clamidias en el líquido articular y el tejido sinovial de los enfermos con el síndrome de Reiter sugiere que las clamidias se extienden, en realidad, desde los genitales a las articulaciones de estos pacientes, quizás en los macrófagos.

Proctitis

C. trachomatis de cualquiera de los inmunotipos genitales D al K o de los inmunotipos LGV provocan proctitis en los varones homosexuales receptores del coito anorrectal. La generalidad de los casos se debe a los inmunotipos D a K en Estados Unidos y se presenta como una infección asintomática o una proctitis leve, no muy diferente de una proctitis gonocócica. Estas infecciones pueden verse también en las mujeres heterosexuales. Clínicamente, estos enfermos presentan dolor rectal ligero, secreción de moco, tenesmo y, en ocasiones, hemorragia. Casi siempre hay neutrófilos en las muestras rectales teñidas con Gram. En estos casos de proctitis por clamidias que no son LGV, la anoscopia descubre placas friables pequeñas en la mucosa y secreción mucopurulenta; el proceso se restringe al recto distal. Las cepas LGV producen una proctitis o proctocolitis ulcerosa más grave, que puede confundirse clínicamente con la proctitis por virus del herpes simple (dolor rectal grave, hemorragia, secreción y tenesmo) y que histológicamente es similar a la enfermedad de Crohn porque puede observarse formación de células gigantes y granulomas (cap. 276). En Estados Unidos, estos casos ocurren casi exclusivamente en varones homosexuales.

Cervicitis mucopurulenta

Aunque muchas mujeres con infección del cuello uterino por *C. trachomatis* no presentan síntomas ni signos, una cuidadosa exploración con espéculo descubre signos de cervicitis mucopurulenta (MPC) en 30 a 50% de los casos. Como se comenta más extensamente en el capítulo 115, la MPC conlleva una secreción mucopurulenta amarilla procedente del epitelio cilíndrico endocervical y de ≥20 neutrófilos por campo microscópico de 1 000 aumentos situados dentro de los filamentos del moco cervical en una preparación extendida finamente y teñida con Gram del exudado endocervical. Otros datos característicos son el edema de la zona de ectopia cervical y una tendencia de la mucosa a sangrar por mínimos traumas, como el producido al tomar muestras con hisopo. Los frotis teñidos con Papanicolaou muestran aumento de neutrófilos, así como un patrón característico de células mononucleares inflamatorias integrado por células plasmáticas, linfocitos transformados e histiocitos. La biopsia cervical muestra preferentemente un infiltrado mononuclear del estroma subepitelial, a menudo con características de cervicitis folicular.

Enfermedad inflamatoria pélvica (PID)

(Véase también el cap. 115) En Estados Unidos se ha identificado *C. trachomatis* en las trompas de Falopio o el endometrio de hasta un 50% de mujeres con enfermedad inflamatoria pélvica (*pelvic inflammatory disease,* PID) y se ha reconocido su papel como agente causal importante en este síndrome. La PID se produce por propagación intraluminal ascendente de *C. trachomatis* desde la parte baja del aparato genital. La MPC va seguida de endometritis, endosalpingitis y, finalmente, peritonitis pelviana. En las mujeres con salpingitis confirmada laparoscópicamente suele haber signos de MPC. De igual modo, la endometritis (demostrada en la biopsia endometrial mediante la observación de infiltración del epitelio endometrial por células plasmáticas) coexiste en la mayor parte de las mujeres con una salpingitis por clamidias (o gonocócica) confirmada por laparoscopia. También hay casos de endometritis por clamidias en ausencia de signos clínicos de salpingitis: 40 a 50%, aproximadamente, de las mujeres con MPC presenta endometritis con células plasmáticas. Se ha establecido una correlación entre los signos histológicos de endometritis y un "síndrome de endometritis" consistente en hemorragia vaginal, dolor hipogástrico y dolor excesivo con la palpación del útero, en ausencia de molestias anexiales. La salpingitis por clamidias produce síntomas más leves que la salpingitis gonocócica y puede asociarse a molestias anexiales menos intensas. La presencia de molestias uterinas o anexiales ligeras en las mujeres activas sexualmente con cervicitis sugiere una enfermedad inflamatoria pélvica.

La esterilidad vinculada a la cicatrización de las trompas está muy relacionada con una infección anterior por *C. trachomatis*, según los estudios serológicos. Como muchas mujeres estériles con obstrucción cicatrizal tubárica y con anticuerpos contra las clamidias no tienen ningún antecedente de PID previa, se piensa que la infección tubárica subclínica ("salpingitis asintomática") basta para producir la cicatrización. Los estudios efectuados en animales de experimentación y en mujeres con salpingitis y la cicatrización tubárica sugieren la presencia sostenida y la replicación lenta de las clamidias en el tejido tubárico. No se conoce bien la patogenia de la cicatrización tubárica inducida por las clamidias, pero la esterilidad tubárica, el embarazo ectópico y el síndrome de Fitz-Hugh-Curtis (véase más adelante en el presente capítulo) se han relacionado con los anticuerpos dirigidos contra la proteína de choque térmico de 60 kDa de la clamidia. Así pues, este antígeno puede iniciar un proceso inmunitario que daña al final la trompa de Falopio. La predisposición genética del hospedador, definida por el tipo HLA, puede desempeñar también un papel importante.

La perihepatitis o síndrome de Fitz-Hugh-Curtis se describió originalmente como una complicación de la PID gonocócica. Este síndrome debe sospecharse en cualquier mujer joven y sexualmente activa que presente un proceso similar a la colecistitis (fiebre y dolor en hipocondrio derecho de comienzo agudo o subagudo). Los síntomas y signos de la salpingitis pueden ser mínimos. En 75% de las mujeres con el síndrome se obtienen datos de cultivo o serológicos de infección por *C. trachomatis.*

Síndrome uretral en las mujeres

En ausencia de infección por uropatógenos como los coliformes o *Staphylococcus saprophyticus, C. trachomatis* es el patógeno aislado más veces en las mujeres con disuria, polaquiuria y piuria (cap. 269). *Chlamydia* también puede aislarse en la uretra de mujeres sin síntomas de uretritis, y hasta un 25% de las pacientes de las clínicas de STD con infección urogenital por clamidias muestra únicamente cultivos uretrales positivos para *C. trachomatis.*

Infección por c. trachomatis en el embarazo y el período neonatal

Los estudios en Estados Unidos han demostrado que un 5 a 25% de las embarazadas tienen infecciones del cuello uterino por *C. trachomatis.* En estos estudios, la mitad a dos terceras partes de los niños expuestos durante el alumbramiento adquirieron la infección por *C. trachomatis.* Cerca de 50% de estos niños (25% de los expuestos) presentó manifestaciones clínicas de conjuntivitis de inclusión. Junto con la infección ocular, pudo aislarse frecuente y persistentemente *C. trachomatis* en la nasofaringe, el recto y la vagina, en ocasiones durante más de un año en casos no tratados. La neumonía aparece en casi 10% de los niños infectados perinatalmente y la otitis media también puede deberse en algunos casos a la infección perinatal por clamidias.

La conjuntivitis neonatal por clamidias tiene un comienzo agudo cinco a 14 días después del nacimiento y a menudo produce una secreción mucopurulenta abundante. Sin embargo, resulta imposible diferenciar clínicamente la conjuntivitis por clamidias de otras formas de conjuntivitis neonatal (como las originadas por *N.gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* o HSV) con los datos clínicos. Por ello, es necesario el diagnóstico de laboratorio. Las inclusiones dentro de las células epiteliales suelen demostrarse en frotis conjuntivales teñidos con Giemsa, pero esta técnica es menos sensible que los cultivos, las pruebas de identificación de antígeno o las pruebas de hibridación de ácidos nucleicos para clamidias. En la conjuntivitis por *Haemophilus*, los frotis teñidos con Gram pueden mostrar gonococos o, a veces, pequeños cocobacilos gramnegativos, así que los frotis deben acompañarse de cultivos para estos agentes.

C. trachomatis produce un síndrome neumónico característico en los lactantes. Estudios epidemiológicos recientes han asociado la infección pulmonar por clamidias en la primera infancia con un aumento de la enfermedad pulmonar subaguda (bronquitis, asma, sibilancias) en la segunda infancia.

Linfogranuloma venéreo

Definición

El linfogranuloma venéreo (LGV) es una infección de transmisión sexual causada por cepas de *C. trachomatis* de las variedades serológicas L_1, L_2 y L_3. En Estados Unidos, casi todos los casos son producidos por microorganismos de la variedad L_2. El LGV agudo se caracteriza por una lesión genital primaria transitoria, seguida de linfadenopatía regional supurada y multilocular. Las personas que están expuestas por la práctica de coito rectal pasivo pueden presentar proctitis hemorrágica con linfadenitis regional. El LGV agudo se acompaña casi siempre de síntomas

generales, como fiebre y leucocitosis y algunas veces de complicaciones sistémicas como meningoencefalitis. Después de un intervalo latente de años aparecen complicaciones tardías como elefantiasis genital debida a afección linfática, estenosis, y fístulas del pene, la uretra y el recto.

Epidemiología

El LGV suele transmitirse sexualmente, pero en ocasiones se ha comprobado el contagio por contacto personal no sexual, por vectores pasivos o en accidentes de laboratorio. Las tareas de laboratorio que suponen la formación de aerosoles con este microorganismo (p. ej., sonicación, homogeneización) deben efectuarse en condiciones adecuadas de contención biológica.

La incidencia máxima de LGV corresponde a la edad de mayor actividad sexual, en el segundo y tercer decenios de la vida. La incidencia del LGV en el mundo está descendiendo, pero la enfermedad todavía es endémica y representa una importante causa de morbilidad en Asia, África y Sudamérica, y en diversas zonas del Caribe. En las Bahamas se ha descrito un brote aparente de LGV en relación con un aumento coincidente de la infección heterosexual por el virus de inmunodeficiencia humana. Sin embargo, la incidencia notificada de LGV en Estados Unidos ha sido de sólo 0.1 casos por 100 000 personas, desde hace más de un decenio.

Se supone que la frecuencia de la infección que sigue a la exposición es mucho menor que la observada en la gonorrea y la sífilis. Las manifestaciones iniciales se identifican mucho con mayor frecuencia en los varones que en las mujeres, quienes suelen presentar las complicaciones tardías. En Estados Unidos, donde la proporción descrita por sexos es de 3.4 varones por cada mujer, la mayor parte de los casos afectan a los varones homosexuales activos y a las personas que regresan del extranjero (turistas, marineros y militares). Se supone que el principal reservorio de la infección son las personas asintomáticas infectadas, aunque no está demostrado de manera directa.

Manifestaciones clínicas

Entre tres días y tres semanas después de la exposición aparece la *lesión genital primaria.* Se trata de una pequeña pápula, úlcera no indurada o vesícula indolora situada en el pene, en los varones, y en los labios, la horquilla o la vagina posterior en la mujer. Se da cuenta de esta lesión primaria menos de la tercera parte de los varones con LGV y muy pocas veces las mujeres. En unos días cura sin dejar cicatriz y aunque el paciente llegue a notarla, no suele reconocerla como LGV, salvo de forma retrospectiva. En ocasiones, se han aislado cepas de LGV de *C. trachomatis* en úlceras genitales, así como en la uretra de los varones y en el endocervix de las mujeres que presentan adenopatía inguinal; esas zonas son los lugares primarios de infección en algunos casos.

La *infección primaria anal* o *rectal* se desarrolla en el receptor del coito anorrectal. Es probable que en las mujeres, la infección rectal por cepas del LGV (o no-LGV) de *C. trachomatis* también pueda originarse mediante diseminación por contigüidad de las secreciones infectadas a lo largo del perineo (como en la infección gonocócica rectal de las mujeres) o quizá por propagación al recto a través de los linfáticos pelvianos.

A partir del lugar de la infección primaria uretral, genital, anal o rectal, el microorganismo se

disemina por los linfáticos regionales. La infección peniana, vulvar y anal puede producir linfadenitis inguinal y femoral. La infección rectal produce linfadenitis hipogástrica e ilíaca profunda, y la infección vaginal superior o cervical produce agrandamiento de los ganglios obturadores e ilíacos.

En los varones heterosexuales, la forma clínica de presentación más frecuente es el *síndrome inguinal*, que se caracteriza por adenopatías inguinales dolorosas que aparecen dos a seis semanas después de la supuesta exposición, siendo raro que comiencen unos meses después. En las dos terceras partes de los casos, la adenopatía es unilateral y es frecuente que en el mismo lado exista agrandamiento palpable de los ganglios ilíacos y femorales. Al principio, los ganglios están separados, pero la progresiva periadenitis da lugar a un conglomerado ganglionar que puede volverse fluctuante y supurar. La piel que recubre esta tumefacción acaba por adherirse, inflamarse y adelgazar hasta que, finalmente, muestra múltiples fístulas de drenaje. Se observa un intenso agrandamiento de las cadenas de los ganglios inguinales por encima y por debajo del ligamento inguinal ("signo del surco"), pero no es específico y sólo aparece en una minoría de casos. Histológicamente, los ganglios infectados muestran, al principio, pequeños abscesos estrellados muy característicos, rodeados de histiocitos. Estos abscesos confluyen para formar grandes focos supurativos necróticos. Suele haber curación espontánea varios meses después, quedando cicatrices o masas granulomatosas inguinales que persisten toda la vida. Las adenopatías masivas de la pelvis son motivo, en ocasiones, de una laparotomía exploratoria.

Conforme se usan más los cultivos y la serología para *C. trachomatis,* mayor es el número de casos de proctitis por LGV que llegan a diagnosticarse en los varones homosexuales. Estos enfermos presentan dolor anorrectal y secreción rectal mucopurulenta y con sangre. Aunque estos pacientes pueden quejarse de diarrea, se trata en realidad de intentos frecuentes, dolorosos y fallidos de defecar (tenesmo). La sigmoidoscopia muestra una proctitis o proctocolitis ulcerosa, con exudado purulento y mucosa sangrante. Los datos histopatológicos en la mucosa rectal consisten en granulomas con células gigantes junto con abscesos en las criptas y una inflamación intensa. Estos datos clínicos, sigmoidoscópicos e histopatológicos son muy similares a los de la enfermedad de Crohn rectal.

Los síntomas generales son frecuentes durante la fase de las adenopatías regionales, y si existe proctitis, pueden consistir en fiebre, escalofríos, cefalalgia, meningismo, anorexia, mialgias y artralgias, manifestaciones que, al coincidir con adenopatías, se confunden a veces con las de un linfoma maligno. Otras complicaciones generales más raras son artritis con derrame estéril, meningitis aséptica, meningoencefalitis, conjuntivitis, hepatitis y eritema nudoso. Se han aislado clamidias del líquido cefalorraquídeo y, en un caso, de la sangre de un enfermo con síntomas generales graves, que son indicios de la existencia de una infección diseminada. Las infecciones adquiridas en el laboratorio, que presuntamente se deben a la inhalación de aerosoles, se han acompañado de linfadenitis mediastínica, neumonitis y derrame pleural.

Las complicaciones de la infección anorrectal no tratada son abscesos, fístula anal y fístulas rectovaginales, rectovesicales e isquiorrectales. La infección bacteriana secundaria probablemente

contribuye a estas complicaciones. La estenosis rectal es una complicación tardía de la infección anorrectal y suele estar a 2 a 6 cm del orificio anal, al alcance del dedo en el tacto rectal. La estenosis puede extenderse proximalmente varios centímetros, llevando al diagnóstico clínico y radiográfico erróneo de carcinoma.

Un pequeño porcentaje de casos de LGV en los varones presenta lesiones infiltrativas, ulcerosas o fistulosas crónicas y progresivas del pene, la uretra o el escroto. La obstrucción linfática concurrente puede producir elefantiasis. A veces surge estrechez uretral que suele afectar a la uretra posterior, provocando incontinencia o dificultad para la micción.

Método diagnóstico y terapéutico de las infecciones genitales por *C. trachomatis*

Hay cuatro métodos de laboratorio para confirmar la infección por *C. trachomatis:* examen microscópico directo de muestras de raspado hístico para buscar las inclusiones citoplásmicas o los cuerpos elementales típicos; aislamiento del microorganismo en cultivos celulares; detección de los antígenos o del ácido nucleico de las clamidias por métodos inmunológicos o de hibridación, y detección de anticuerpos en el suero o en las secreciones locales.

Salvo en la conjuntivitis, el estudio microscópico directo del raspado celular teñido con Giemsa en busca de la típica inclusión debe desecharse por su escasa sensibilidad y la frecuencia de interpretaciones positivas falsas dadas por observadores inexpertos. De hecho, hasta en la conjuntivitis este estudio ha sido reemplazado por la tinción directa con anticuerpos fluorescentes de frotis conjuntivales para identificar los cuerpos elementales de las clamidias (véase más adelante en este capítulo).

Las técnicas de cultivo celular para el aislamiento de *C. trachomatis* están al alcance de la mayor parte de los grandes centros médicos, pero no en los demás. Aparte de su reducida difusión, otros inconvenientes del cultivo celular son su sensibilidad baja y variable (60 a 80%), la necesidad de condiciones rigurosas de transporte de las muestras, su alto coste y su complejidad técnica. Por eso se han generalizado los métodos de detección de antígenos o hibridación de ácidos nucleicos como alternativas a los cultivos. En la prueba de inmunofluorescencia directa (*direct immunofluorescent antibody*, DFA) sobre portaobjetos las secreciones genitales u oculares potencialmente infectadas se extienden en un portaobjetos, se fijan y se tiñen con un anticuerpo monoclonal conjugado con fluoresceína, específico para los antígenos de las clamidias. La observación de cuerpos elementales fluorescentes confirma el diagnóstico. La prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) para la detección de antígenos de clamidias proporcionan otra alternativa al cultivo. En las infecciones genitales, la sensibilidad y la especificidad de esta prueba (comparada con el cultivo) han sido de 60 a 80 y 97 a 99%, respectivamente, en poblaciones de alto riesgo. Se han desarrollado también métodos diagnósticos basados en sondas de ácidos nucleicos. Uno de éstos es la hibridación de DNA-RNA, cuya sensibilidad y especificidad igualan a las de la mejor técnica ELISA. Recientemente se han diseñado sondas de ácidos nucleicos para pruebas

de amplificación como la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) y reacción en cadena de la ligasa (*ligase chain reaction*, LCR). En este momento se trata de las técnicas más sensibles para el diagnóstico de las clamidias y el primer método, distinto del cultivo, con una sensibilidad mayor que éste. La capacidad de estos métodos para detectar con gran sensibilidad y especificidad los genes de las clamidias en la orina facilita su aplicación en las muestras de orina, obviando así los tradicionales cepillados de la uretra y el cuello uterino. El uso de muestras de orina resulta muy atractivo, ante todo para los programas de salud pública destinados a la detección de clamidias.

Las pruebas serológicas tienen valor limitado en el diagnóstico de las infecciones oculogenitales por clamidias. La prueba de fijación del complemento con antígeno termoestable específico del género se ha empleado con cierto éxito en el diagnóstico del LGV, pero no posee sensibilidad para las infecciones que no son LGV de *C. trachomatis.* La prueba de microinmunofluorescencia (micro-IF) con antígenos de *C. trachomatis* es más sensible, pero, en general, sólo se realiza en los laboratorios de investigación. La prueba mide los anticuerpos específicos contra los serotipos en función de la clase de inmunoglobulina (IgM, IgG, IgA e IgA secretoria) tanto en el suero como en las secreciones locales. El diagnóstico serológico mediante micro-IF puede resultar útil en la neumonía del lactante (puede demostrarse un título alto de anticuerpos IgM, una elevación al cuádruplo de los títulos o ambas cosas), en las mujeres con salpingitis por clamidias (en particular en el síndrome de Fitz-Hugh-Curtis) y en el LGV. En todos estos síndromes de carácter más grave, existen concentraciones altas de anticuerpos.

En el cuadro 160-1 se resumen los métodos diagnósticos más indicados en sujetos en quienes se sospecha infección por *C. trachomatis*. En muchas situaciones y para casi todos los fines, la sensibilidad y la especificidad son máximas con las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos. En casos que requieren ciertas consideraciones medicolegales (víctimas de abuso sexual o infantil), se usarán siempre cultivos o métodos de amplificación de ácido nucleico. En varones en quienes se sospecha uretritis, la PCR o la LCR hechas en la primera muestra de orina por la mañana, constituyen métodos diagnósticos más sensibles e incruentos, que el empleo de aplicadores uretrales (escobillones). Para el diagnóstico de infecciones urogenitales (cervicales o uretrales) en mujeres, la valoración de la primera muestra de orina por métodos de amplificación de ácido nucleico tiene por lo menos la misma sensibilidad que el estudio de material cervicouterino obtenido con aplicador. También se han obtenido buenos resultados con los aplicadores vaginales conservados por la paciente, en cuyo material se efectúa PCR o LCR. Como las pruebas diagnósticas para clamidias se han extendido cada vez más y tienen ahora mayores sensibilidad y especificidad que en el pasado, conviene fomentar su uso en el diagnóstico específico de pacientes con sospecha de síndromes clamidiásicos (MPC, NGU, PID), así como en sus parejas. Las autoridades sanitarias deben conceder prioridad a la detección sistemática de las mujeres asintomáticas de alto riesgo que, de sufrir infección por clamidias, no recibirían ningún tratamiento, ante todo cuando concurren circunstancias ambientales (p. ej., atendidas en clínicas STD o de abortos) o personales de alto

riesgo (p. ej., vida sexual activa con 21 años, cambio de pareja sexual en los dos meses anteriores, o más de una pareja sexual al mismo tiempo). Este tipo de programas también debería aplicarse para detectar y tratar la uretritis asintomática en los varones adolescentes de alto riesgo. Los programas de detección sistemática de este tipo han reducido la prevalencia de la infección por clamidias y sus complicaciones, como la enfermedad inflamatoria pélvica.

Cuadro 160-1. Métodos para el diagnóstico de infecciones de transmisión sexual o perinatales por *Chlamydia trachomatis*

Infección	Signos o síntomas sugerentes	Diagnóstico provisional[a]	Prueba confirmatoria más indicada
VARONES			
NGU, PGU	Supuración, disuria	Tinción de Gram en la que se identifican más de cuatro neutrófilos por campo de inmersión; ausencia de gonococos	Cultivo o un método diferente para identificar *C. trachomatis* en la orina; NAAT en orina o exudado uretral en busca de *C. trachomatis*
Epididimitis	Hinchazón intraescotral unilateral, dolor espontáneo y al tacto; fiebre, NGU	Tinción de Gram en que se identifican más de cuatro neutrófilos por campo de inmersión; ausencia de gonococos; análisis de orina en que hay piuria	Cultivo o un método diferente para identificar *C. trachomatis* en exudado uretral; NAAT en orina o exudado uretral en busca de *C. trachomatis*
MUJERES			
Cervicitis	Material mucopurulento que sale del cuello uterino; hemorragia y edema de la zona de ectopia cervicouterina	Tinción de Gram de material cervicouterino con 20 neutrófilos o más por campo de inmersión en el moco cervical	Cultivo o método diferente para identificar *C. trachomatis* en material cervical; NAAT en orina o material cervical en busca de *C. trachomatis*
Salpingitis	Dolor en la mitad inferior del vientre; dolor al mover el cuello uterino, al palpar los anejos o presencia de masas	En la salpingitis casi siempre está presente *C. trachomatis*	Cultivo o un método diferente para identificar *C. trachomatis* en material cervical; NAAT en orina o material cervical en busca de *C. trachomatis*
Uretritis	Disuria y polaquiuria sin urgencia para la micción ni hematuria	MPC, piuria estéril; no hay datos en el cultivo corriente de orina	Cultivo o método diferente para identificar *C. trachomatis* en exudado uretral y cervical; NAAT en orina en busca de *C. trachomatis*
ADULTOS DE UNO Y OTRO SEXOS			

Proctitis	Dolor rectal, expulsión de material purulento, tenesmo, hemorragia; antecedente de actividad sexual anorrectal pasiva	Cultivo y tinción de Gram en que no se identifican gonococos; en la tinción de Gram de material rectal, como mínimo, hay un neutrófilo por campo de inmersión	Cultivo rectal o estudio de inmunofluorescencia indirecta en busca de *C. trachomatis*
Síndrome de Reiter	NGU, artritis, conjuntivitis, típicas lesiones de la piel	Tinción de Gram que muestra más de cuatro neutrófilos por campo de inmersión; la ausencia de gonococos denota la aparición de NGU	Cultivo u otro método para buscar *C. trachomatis* en exudado uretral
LGV	Adenopatía regional, lesión primaria, proctitis, síntomas sistémicos	Ninguna	Aislamiento de la cepa de LGV de ganglio o recto, y a veces de la uretra o el cuello uterino; título de CF en LGV de 1:64 o mayor; título de micro-IF de 1:512 o mayor
NEONATOS			
Conjuntivitis	Secreción purulenta de conjuntivas seis a 18 días después del parto	No se detectan gonococos, especies de *Haemophilus*, neumococos ni estafilococos en el cultivo y la tinción de Gram	Cultivo o método diferente para identificar *C. trachomatis* en conjuntiva; obtención de material conjuntival por raspado y teñido con FA
Neumonía de lactantes	Niño afebril, con tos seca y repetitiva, estertores difusos, hiperinflación bilateral, infiltrados intersticiales	Ninguno	Cultivo de esputo, exudado faríngeo, material ocular o rectal en busca de clamidias; técnica para identificar anticuerpos por micro-IF contra *C. trachomatis*: incremento cuádruple en el título de anticuerpos IgG o IgM

[a] En los síndromes aquí señalados, se hace un diagnóstico provisional de clamidiosis si no se identifican gonococos. La detección de *Neisseria gonorrhoeae* no descarta la participación de *C. trachomatis*, que suele coexistir en algunos gonorreicos.

Abreviaturas: CF, fijación de complemento (*complement-fixing*); FA, anticuerpo fluorescente (*fluorescent antibody*); LGV, linfogranuloma venéreo; micro-IF, microinmunofluorescencia; MPC; cervicitis mucopurulenta; NAAT, prueba de amplificación de ácido nucleico (*nucleic acid amplification test*); NGU, uretritis no gonocócica; PGU, uretritis posgonocócica.

Tratamiento

Hasta la introducción de la azitromicina, las infecciones por clamidias no podían erradicarse con

pautas antimicrobianas de dosis única o a corto plazo. En la mayor parte de las infecciones sin complicaciones en los adultos se recomienda administrar un tratamiento de siete días con doxiciclina o tetraciclina para las infecciones genitales. En el caso de clamidiosis complicadas (p. ej., PID, epididimitis) se recomienda un ciclo de dos semanas y otro de por lo menos tres semanas de doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día) o eritromicina base (500 mg por vía oral cuatro veces al día) contra LGV. La ineficacia terapéutica de la tetraciclina en las infecciones de vías genitales suele traducir deficiencia en la observancia terapéutica o una reinfección, y no la participación de una cepa farmacorresistente. Hasta la fecha no se ha observado en las infecciones por *C. trachomatis* resistencia medicamentosa de alcance clínico.

El tratamiento de la uretritis por *C. trachomatis* es más eficaz que el de otras formas de NGU. *C. trachomatis* queda erradicada de la uretra en casi todos los casos tratándola con clorhidrato de tetraciclina (500 mg, cuatro veces al día durante siete días) o doxiciclina (100 mg por vía oral cada 12 h durante siete días).

Se ha demostrado la erradicación de *C. trachomatis* del cuello uterino con tetraciclina y doxiciclina en dosis y tratamientos de duración similares a los especificados antes para la uretritis. En las embarazadas infectadas por *C. trachomatis*, la pauta más adecuada es la eritromicina (500 mg de la forma base, cuatro veces al día, durante 10 a 14 días). También se ha utilizado con éxito la amoxicilina en las embarazadas (500 mg, tres veces al día, durante 10 días). El clorhidrato de tetraciclina (500 mg, cuatro veces al día) o la doxiciclina (100 mg, dos veces al día) durante 14 días, consiguen la curación clínica y bacteriológica de la epididimitis y la PID que acompañan a la infección por *C. trachomatis*, aunque en esta situación la tetraciclina debe utilizarse siempre junto con un fármaco que sea muy eficaz contra la gonorrea.

La azitromicina posee mucha eficacia frente a *C. trachomatis* y una biodisponibilidad prolongada, y se concentra en el interior de la célula; este fármaco ha introducido por vez primera la posibilidad de tratamiento con dosis única en la infección por clamidias. En los ensayos comparativos, la administración de una dosis única de 1 g de azitromicina ha resultado tan eficaz como la de doxiciclina durante siete días en las infecciones sin complicaciones por clamidias. La azitromicina induce menos reacciones adversas gastrointestinales que otros macrólidos más antiguos como la eritromicina. El régimen de una sola dosis de azitromicina resulta muy atractivo para los enfermos con una infección sin complicaciones por clamidias (sobre todo, aquéllos sin ningún síntoma o con posible incumplimiento terapéutico) y para las parejas sexuales de los enfermos infectados. Estas ventajas se deben ponderar con el hecho de que la azitromicina tiene un coste económico bastante mayor. Siempre que sea posible, se debe administrar el tratamiento con una dosis única de 1 g. Aunque no ha sido aprobado todavía por la U.S. Food and Drug Administration, este régimen terapéutico con una sola dosis de 1 g de azitromicina parece seguro y eficaz para el tratamiento de las embarazadas.

De las nuevas fluoroquinolonas, la ofloxacina (300 mg, por vía oral dos veces al día durante siete días) es tan eficaz como la doxiciclina para el tratamiento de la enfermedad por clamidias y parece

innocuo y bien tolerado. No puede utilizarse en el embarazo.

Tratamiento de las parejas sexuales

La prevalencia persistentemente alta de las infecciones por clamidias en la mayor parte de Estados Unidos se debe básicamente a fallos en el diagnóstico (y por tanto en el tratamiento) de los pacientes con infección sintomática o asintomática y de sus parejas sexuales. La infección uretral o cervical por *C. trachomatis* se ha registrado a menudo en un alto porcentaje de las parejas sexuales de enfermos con NGU, epididimitis, síndrome de Reiter, salpingitis o endocervicitis. Si es posible, deben realizarse pruebas de laboratorio de confirmación para *Chlamydia* en estos pacientes, aunque se debe proponer tratamiento incluso a quienes, sin tener manifestaciones clínicas de la enfermedad, se han expuesto recientemente a una infección comprobada o posible por clamidias (p. ej., NGU).

Tratamiento de los recién nacidos y los lactantes

En los recién nacidos con conjuntivitis o los lactantes con neumonía puede administrarse etilsuccinato o estolato de eritromicina por vía oral en dosis de 50 mg/kg/día, dividiéndola en cuatro dosis diarias iguales, durante dos semanas, prestando atención especial al cumplimiento cuidadoso del tratamiento, que es un problema común. Son frecuentes las recidivas de la infección ocular después del tratamiento local con pomadas oftálmicas de eritromicina o tetraciclina y lo mismo puede ocurrir después del tratamiento con eritromicina por vía oral, debiéndose realizar cultivos de seguimiento posteriores al tratamiento. Hay que estudiar a los padres en busca de infección por *C. trachomatis*, y si las pruebas diagnósticas no pueden realizarse, deberán tratarse con doxiciclina o azitromicina.

Prevención

Los esfuerzos por obtener una vacuna contra las clamidias todavía no han dado fruto. El diagnóstico y el tratamiento precoces acortan la duración de la infecciosidad del portador y, por tanto, constituyen la prevención primaria de la infección por clamidias. A principios del decenio de 1990, en una de las 10 regiones de Estados Unidos (Región X, noroeste del Pacífico) se llevó a cabo un programa de control de clamidias con pruebas de detección aplicadas a las mujeres que acudían a las clínicas de planificación familiar. Se realizaron aproximadamente 500 000 pruebas anuales en 150 clínicas de planificación familiar a lo largo de toda la región en las mujeres que cumplían los criterios de alto riesgo. En cinco años, la prevalencia de infección por clamidias se redujo en más de 30%. Si bien es verdad que en la mayor parte de las regiones de Estados Unidos se han iniciado ya programas similares, aún no se ofrecen pruebas para clamidias en muchas clínicas de planificación familiar y STD. La disponibilidad de pruebas muy sensibles y específicas que permiten analizar muestras de orina, junto con el tratamiento con dosis únicas, facilita la implantación nacional de un programa eficaz para controlar las clamidias mediante la aplicación de pruebas de detección sistemática a personas de alto riesgo, tanto en las instalaciones sanitarias convencionales como en los centros de planificación familiar y en los centros sanitarios escolares.

Tracoma y conjuntivitis de inclusión en los adultos

Definición

El tracoma es una conjuntivitis crónica que acompaña a la infección de los serotipos A, B, Ba o C de *C. trachomatis.* Se calcula que esta enfermedad es responsable de 20 millones de casos de ceguera en todo el mundo, por lo que sigue siendo una importante causa evitable de privación de la vista. La conjuntivitis de inclusión es una infección ocular aguda causada por las cepas transmisibles sexualmente de *C. trachomatis* (por lo general los serotipos D a K) en los adultos expuestos a las secreciones genitales infectadas y en sus descendientes recién nacidos.

Aspectos epidemiológicos

En zonas en que el tracoma es endémico, en las que surge la oftalmopatía clásica, la transmisión se hace de un ojo al otro por intervención de manos, moscas, toallas y otros objetos inanimados, y el cuadro es causado por las variedades serológicas A, B, Ba, o C. En los últimos 35 años ha disminuido en grado impresionante la incidencia mundial y la gravedad del tracoma, gracias más bien al mejoramiento de la higiene y las condiciones económicas. El tracoma endémico sigue siendo la causa principal de ceguera evitable en el norte de África, países al sur del Sahara, el Oriente Cercano y partes de Asia. La transmisión se produce más bien por contacto personal muy estrecho, particularmente en niños de corta edad en comunidades rurales que tienen escasos abastos de agua. En regiones endémicas, el tracoma proviene de la exposición repetida y la reinfección, pero la infección también puede tornarse crónica y persistente. Después de aplicar pomada oftálmica de cortisona aparece una recidiva aguda del tracoma antiguo, o se observa en personas muy ancianas que estuvieron expuestas a *C. trachomatis* en su juventud.

Manifestaciones clínicas

Tanto el tracoma endémico como la conjuntivitis de inclusión del adulto se manifiestan inicialmente como una conjuntivitis que presenta pequeños folículos linfoides en la conjuntiva. En las regiones donde existe el clásico tracoma hiperendémico causante de ceguera, la enfermedad suele iniciarse insidiosamente antes de los dos años de edad. La reinfección es frecuente y ello, probablemente, contribuye a la patogenia del tracoma. Según los estudios con la técnica de la PCR, el DNA de las clamidias esté presente a menudo en las secreciones de los pacientes con tracoma, incluso en ausencia de cultivos positivos. De este modo, la infección persistente puede ser más frecuente de lo que se pensaba.

La córnea acaba afectándose por la infiltración leucocitaria inflamatoria y la vascularización superficial (formación del pannus). Conforme la inflamación se prolonga aparecen cicatrices conjuntivales que finalmente deforman los párpados, retrayéndolos hacia adentro, de modo que las pestañas erosionan constantemente el globo ocular (triquiasis y entropión); por último, la erosión del epitelio corneal va seguida de ulceración que acaba en cicatrización corneal y ceguera. La destrucción de las células caliciformes de la conjuntiva, los conductos lagrimales y la glándula lagrimal puede producir un síndrome de "ojo seco" que termina en opacidad corneal debida a la

sequedad (xerosis) o a las úlceras corneales bacterianas secundarias.

Las colectividades con tracoma productor de ceguera sufren con frecuencia epidemias estacionales de conjuntivitis bacteriana por *H. influenzae*, que contribuyen a intensificar el proceso inflamatorio. En esas regiones, el proceso infeccioso activo suele resolverse espontáneamente en las personas afectadas hacia los 10 a 15años de edad, pero las cicatrices conjuntivales siguen retrayéndose, produciendo triquiasis y entropión con ulterior cicatrización corneal en la edad adulta. En las zonas donde la enfermedad es más leve y menos frecuente, el proceso puede ser mucho más lento, manteniéndose en actividad durante la edad adulta y siendo rara la ceguera en estos casos.

La infección ocular por cepas de *C. trachomatis* genital, por lo general en adultos jóvenes de vida sexual activa, produce conjuntivitis folicular unilateral de comienzo agudo con adenopatía preauricular, parecida a la observada en la conjuntivitis aguda por adenovirus o por herpesvirus. Si no se trata, la enfermedad puede persistir durante seis semanas hasta dos años. A menudo conlleva inflamación corneal, en la forma de opacidades discretas ("infiltrados"), erosiones epiteliales puntiformes y vascularización superficial de la córnea de grado menor. Rara vez aparecen cicatrización conjuntival y deformidad palpebral, especialmente en los enfermos tratados durante muchos meses con glucocorticoides locales. Las infecciones oculares recidivantes se observan casi siempre en los enfermos cuyas parejas sexuales no reciben tratamiento antimicrobiano.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico del tracoma clásico se realiza si están presentes dos de los signos siguientes: 1) folículos linfoides en la conjuntiva tarsiana superior; 2) cicatrices conjuntivales típicas; 3) pannus vascular, o 4) folículos en el limbo esclerocorneal o sus secuelas, llamadas depresiones de Herbert.

El diagnóstico clínico del tracoma endémico debe confirmarse por pruebas de laboratorio en los niños cuyos signos inflamatorios son más acusados. En 10 a 60% de los frotis conjuntivales teñidos con Giemsa realizados en esos grupos de enfermos aparecen inclusiones intracitoplásmicas de clamidias, pero son más sensibles el aislamiento en cultivos celulares, las modernas pruebas de detección de antígenos o la PCR o LCR para clamidias y suelen ser positivas cuando los frotis o los cultivos resultan negativos. Rara vez se debe a un verdadero tracoma la conjuntivitis folicular de los pacientes europeos o americanos adultos que viven en regiones tracomatosas.

Tratamiento

Las campañas de salud pública para el control del tracoma endémico han consistido en la aplicación de pomadas oftálmicas de tetraciclina o eritromicina en todos los niños residentes de las poblaciones afectadas, durante 21 a 60 días, o bien en forma intermitente. Estos programas incluyen también la corrección quirúrgica del entropión, por parte de un equipo quirúrgico móvil que visita cada localidad. Otra estrategia sería el tratamiento masivo de todas las poblaciones con una sola dosis de azitromicina.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16522834]

La conjuntivitis por inclusión en adultos reacciona satisfactoriamente al tratamiento con dosis completas de tetraciclina o eritromicina por vía oral, administradas durante tres semanas. Se necesita también el tratamiento simultáneo de todos los contactos sexuales del paciente para evitar la reinfección ocular, e impedir la enfermedad de vías genitales por clamidiosis. No se necesitan los antibióticos tópicos en individuos que los reciben por vía sistémica.

Prevención

Los esfuerzos para preparar una vacuna contra el tracoma aún no han tenido éxito. Las medidas higiénicas generales y la elevación del nivel de vida son eficaces en la eliminación del tracoma endémico. El suministro apropiado de agua para el aseo personal puede ser un factor decisivo. En algunas regiones, es importante reducir las moscas en las viviendas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Psitacosis

Definición

La psitacosis es, principalmente, una enfermedad infecciosa de las aves y los mamíferos que está producida por *C. psittaci.* La transmisión de la infección desde las aves al ser humano origina un proceso febril caracterizado por neumonitis y manifestaciones generales. Puede haber infecciones subclínicas o formas leves semejantes a la gripe. A veces se emplea el término *ornitosis* para las infecciones adquiridas a través de pájaros distintos de los loros y periquitos, mientras que el de *psitacosis* se aplica genéricamente a todas las formas de la enfermedad.

Epidemiología

Casi todas las especies de aves pueden albergar a *C. psittaci*, en particular los loros, los papagayos y los periquitos, pero hay casos humanos consecutivos al contacto con palomas, patos, pavos, pollos y otras muchas aves. La psitacosis puede considerarse una enfermedad profesional en los propietarios de pajarerías, aficionados a las palomas, tratantes de aves de corral, taxidermistas, veterinarios y empleados de parques zoológicos. Durante los 20 últimos años ha habido una mayor incidencia, ocurriendo los casos y los brotes básicamente entre los empleados de instalaciones procesadoras de aves de corral. Se sospecha que muchos casos no se diagnostican ni declaran.

El agente causal se encuentra en las secreciones nasales, las excreciones, los tejidos y las plumas de las aves infectadas. Aunque la enfermedad puede ser letal, los pájaros infectados suelen mostrar únicamente signos ligeros de enfermedad, como plumas erizadas, letargo y anorexia. No son raras las aves portadoras asintomáticas y, tras la recuperación completa, la diseminación de los microorganismos puede continuar durante muchos meses.

La psitacosis se transmite al ser humano casi siempre por vía respiratoria. En raras ocasiones, se adquiere la enfermedad por medio de la picadura de un pájaro doméstico. No es esencial un contacto prolongado para la transmisión de la enfermedad; basta permanecer unos minutos en un ambiente previamente ocupado por un pájaro infectado para adquirir la infección humana. En uno de los brotes se asociaron con la infección los trabajos de jardinería y no la exposición directa a los pájaros. En el personal hospitalario ha habido transmisión de persona a persona de un agente similar al de la psitacosis, con infecciones graves y, a veces, fatales. Hay indicios de que estas cepas "humanas" son más virulentas que los microorganismos aviarios naturales. No hay ningún caso de infección adquirida por consumo de productos avícolas.

Patogenia

El agente de la psitacosis penetra en el organismo a través de las vías respiratorias superiores, se propaga por la corriente sanguínea y se localiza al final en los alveolos pulmonares y en las células reticuloendoteliales del bazo e hígado. La invasión del pulmón se produce probablemente a través de la corriente sanguínea y no por extensión directa desde las vías respiratorias altas. Sobreviene una reacción inflamatoria por linfocitos en las superficies intersticial y respiratoria de los alveolos, así como en los espacios perivasculares. Hay engrosamiento de las paredes alveolares y los tejidos intersticiales del pulmón junto con edema, necrosis y, en ocasiones, hemorragias. Histológicamente, las zonas afectadas muestran espacios alveolares repletos de líquido, eritrocitos y linfocitos. El cuadro no es patognomónico de la psitacosis, salvo que se identifiquen macrófagos con los característicos cuerpos de inclusión en el citoplasma (cuerpos de Levinthal-Coles-Lillie). El epitelio respiratorio de los bronquios y bronquíolos suele permanecer intacto.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas y la evolución de la psitacosis son muy variables. Tras un período de incubación de siete a 14 días o más, la enfermedad puede comenzar súbitamente con escalofríos y fiebre que puede llegar a 40.5°C pero, a menudo, es gradual, con fiebre en aumento durante tres a cuatro días. Casi siempre hay cefalalgia intensa y difusa, que constituye la molestia principal del paciente.

Muchos enfermos tienen tos seca, por lo común no productiva, pero cuando la enfermedad avanza, aparece expectoración mucosa o sanguinolenta en pequeña cuantía. La tos puede aparecer al comienzo de la enfermedad o hasta cinco días después de iniciarse la fiebre. Con menor frecuencia se presentan dolor precordial y pleuresía, con derrame o roce pleural. Se han descrito pericarditis y miocarditis. En la mayoría de los enfermos, la frecuencia respiratoria es normal o está ligeramente elevada; la disnea intensa con cianosis ocurre sólo en la psitacosis grave con afección pulmonar extensa. En la psitacosis, como en la mayor parte de las neumonías por micoplasma, los signos físicos de neumonitis tienden a ser menos acusados de lo que sugieren los síntomas y los datos radiológicos. La exploración inicial puede descubrir finos estertores sibilantes, pero a veces falta por completo toda manifestación clínica de neumonía. Conforme avanza la enfermedad, los estertores se hacen audibles y más abundantes, pero suelen faltar los signos de consolidación pulmonar franca. Aunque puede haber ligero dolor faríngeo, faringitis y adenopatías cervicales, los síntomas de infección de las vías respiratorias altas no son destacados; no obstante, en ocasiones, pueden ser las únicas manifestaciones de la enfermedad. Se observa epistaxis en una cuarta parte de los enfermos, al comienzo de la enfermedad. La fotofobia también es una molestia frecuente.

Los pacientes a menudo señalan mialgias generalizadas, y el espasmo y rigidez muscular en cuello y espalda pueden llevar al diagnóstico erróneo de meningitis. En algunos brotes epidémicos, pero no en todos, los caracteres más destacados del proceso han sido somnolencia, depresión mental, agitación, insomnio y desorientación, y, en casos graves, apareció delirio y estupor casi al final de la

primera semana; en ocasiones, el paciente se encuentra en coma al ser estudiado por primera vez, y no se piensa en una psitacosis. En algunos casos hay molestias digestivas, como dolor abdominal, náusea, vómito o diarrea; a veces, se observan estreñimiento y distensión abdominal como complicaciones tardías. La ictericia, consecutiva a la afección hepática grave, es una manifestación rara y de mal pronóstico. Se ha descrito una ligera erupción maculosa (manchas de Horder) parecida a la roseola de la fiebre tifoidea.

Los enfermos sin tos ni otros signos clínicos de afección respiratoria presentan fiebre de origen desconocido (cap. 18). La frecuencia del pulso es baja en relación con la fiebre. Si hay esplenomegalia en un enfermo con neumonitis aguda, debe pensarse en psitacosis; la incidencia de la esplenomegalia en esta enfermedad oscila entre 10 y 70%. También hay hepatomegalia no dolorosa, pero la ictericia es rara. En la convalecencia, no es rara la tromboflebitis; de hecho, el infarto pulmonar representa, a veces, una complicación tardía que puede ser letal.

En los casos de psitacosis sin tratar, hay fiebre sostenida o ligeramente remitente que dura desde 10 días a tres semanas y, en ocasiones, incluso tres meses. Durante este tiempo, las manifestaciones respiratorias ceden paulatinamente. La psitacosis transmitida por periquitos y papagayos es una enfermedad por lo general más grave y prolongada que la adquirida a través de palomas y aves de corral. Hay recidivas, pero son raras. En algún enfermo puede aparecer endocarditis y conviene pensar en la infección por *C. psittaci* en los casos de endocarditis con cultivos negativos. Es poco frecuente la infección bacteriana secundaria. Probablemente hay inmunidad permanente para la reinfección.

Datos de laboratorio

La radiografía de tórax en la psitacosis es inespecífica y las lesiones neumónicas pueden aparecer como focos dispersos, pero también pueden ser vagas, difusas, homogéneas, lobulares, atelectásicas, en cuña, nodulares o miliares. El recuento leucocitario sanguíneo es normal o está moderadamente disminuido en la fase aguda de la enfermedad, pudiendo elevarse en la convalecencia. La velocidad de sedimentación eritrocitaria no suele estar elevada. Es frecuente la proteinuria transitoria. A veces, el líquido cefalorraquídeo contiene algunas células mononucleares, pero, por lo demás, es normal. A pesar de la hepatomegalia, las pruebas de función hepática suelen resultar normales o ligeramente elevadas.

El diagnóstico sólo puede confirmarse por aislamiento del microorganismo causal o por estudios serológicos. El agente responsable se encuentra en la sangre en la fase aguda de la enfermedad y en las secreciones bronquiales durante semanas, e incluso años, después de la infección, pero es difícil de aislar. Además, es peligroso trabajar con este microorganismo en el laboratorio, y la mayor parte de los laboratorios clínicos no ofrecen cultivos para *C. psittaci.* De este modo, la psitacosis se diagnostica más fácilmente demostrando una elevación del título de anticuerpos de un paciente con un síndrome clínico compatible. Deben analizarse siempre una muestra de fase aguda y otra de convalecencia. *C. trachomatis, C. psittaci* y *C. pneumoniae* comparten un antígeno "de grupo"

específico de género, que es la base de la prueba de fijación del complemento. Por eso, las infecciones agudas por *C. trachomatis* o *C. pneumoniae* pueden también producir un aumento en el título de la prueba de fijación del complemento. Sin embargo, estas tres especies tienen diferentes proteínas principales en la membrana externa que son los principales antígenos de la prueba de micro-IF. Si existe duda sobre cómo interpretar la prueba de fijación del complemento, puede utilizarse la prueba de micro-IF para diferenciar los antígenos. Se ha comprobado que la administración precoz del tratamiento con tetraciclina produce un retraso de varias semanas o meses en la elevación de los anticuerpos durante la convalecencia.

Diagnóstico diferencial

El antecedente de un contacto con pájaros puede ser el único punto de partida clínico para distinguir la psitacosis de diversos procesos febriles infecciosos y no infecciosos. Una relación incompleta de las enfermedades pulmonares que pueden confundirse con la psitacosis incluye: neumonía por *Mycoplasma*, neumonía por *C. pneumoniae*, legionelosis, neumonía vírica, fiebre Q, coccidioidomicosis, tuberculosis, infección por enterovirus, carcinoma pulmonar con obstrucción bronquial y neumonías bacterianas habituales. En las primeras fases, antes de que aparezca la neumonitis, la psitacosis puede confundirse con la gripe, la fiebre tifoidea, la tuberculosis miliar y la mononucleosis infecciosa.

Tratamiento

Las tetraciclinas son siempre eficaces en el tratamiento de la psitacosis. A las 24 a 48 h de empezar el tratamiento con 2 g diarios divididos en cuatro dosis tiene lugar la defervescencia y el alivio de los síntomas. Para impedir las recidivas, el tratamiento debe prolongarse probablemente un mínimo de siete a 14 días después de la defervescencia. En casos graves puede estar indicada la hospitalización y los cuidados respiratorios intensivos. Las sulfamidas son ineficaces contra *C. psittaci.* La eritromicina puede utilizarse en los pacientes alérgicos o intolerantes a las tetraciclinas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Infecciones por *C. pneumoniae*

Definición

En el último cuarto de siglo se ha descrito una tercera especie de clamidia, *C. pneumoniae*, que produce enfermedad en el ser humano. *C. pneumoniae* puede diferenciarse de las otras dos especies por hibridación del DNA y por la morfología de los cuerpos elementales. Aunque *C. pneumoniae* puede crecer en diversos cultivos celulares, es bastante más difícil de cultivar que las otras clamidias, en particular a partir de muestras clínicas. Las células HL parecen ser la línea celular más eficaz para el aislamiento de *C. pneumoniae.*

Epidemiología

Lo que sabemos sobre la epidemiología de *C. pneumoniae* procede principalmente de los estudios serológicos. Las infecciones empiezan a aparecer al final de la infancia, alcanzan su apogeo en los adultos jóvenes y continúan durante toda la vida. La frecuencia de seropositividades en muchos grupos de población adulta analizados en todo el mundo supera 40%, una cifra que sugiere que las infecciones por *C. pneumoniae* son ubicuas. A menudo, los episodios secundarios (reinfecciones) se observan en adultos mayores durante toda su vida. *C. pneumoniae* también produce brotes epidémicos de neumonía y enfermedad respiratoria, ante todo en los espacios residenciales con hacinamiento como los establecimientos cuartelarios. La incidencia de las infecciones que ocurren fuera de las epidemias apenas se conoce. La transmisión posiblemente tiene lugar de persona a persona, ante todo en las escuelas y unidades familiares.

Patogenia

Existen pocos datos relativos a la patogenia de la infección por *C. pneumoniae*. La infección se inicia en el sistema respiratorio superior y, en muchos pacientes, es un trastorno asintomático de larga duración que afecta a las mucosas de esta zona anatómica. Sin embargo, en por lo menos algunos pacientes, el microorganismo se transporta a zonas alejadas (quizá al interior de los macrófagos) debido a que existen pruebas de su replicación en el interior de las arterias y de las membranas sinoviales de las articulaciones. Una proteína de la membrana externa de *C. pneumoniae* puede inducir respuestas inmunitarias en el hospedador cuya reacción cruzada con proteínas humanas da lugar a una reacción autoinmunitaria.

Manifestaciones clínicas

El espectro clínico de la infección por *C. pneumoniae* abarca la faringitis, sinusitis, bronquitis y neumonías agudas, ante todo en los adultos jóvenes. Las manifestaciones clínicas de la infección primaria parecen más graves y prolongadas que las de la reinfección. La neumonía es similar a la causada por *Mycoplasma pneumoniae*, en la que suele no haber leucocitosis y en la que a menudo se constatan síntomas previos destacados de vías respiratorias superiores, fiebre, tos no productiva, formas ligeras o moderadamente graves del padecimiento, datos mínimos en la auscultación torácica y pequeños infiltrados segmentarios en la radiografía de tórax. En los ancianos, la neumonía por *C. pneumoniae* puede ser especialmente grave y necesitar hospitalización y respiración asistida.

Los estudios epidemiológicos han demostrado un vínculo entre las pruebas serológicas de infección por *C. pneumoniae* y la aterosclerosis coronaria y de otras localizaciones. Además, se ha identificado *C. pneumoniae* en las placas ateroscleróticas por microscopia electrónica, hibridación de DNA e inmunocitoquímica. Se ha recuperado el microorganismo en el cultivo de una placa ateromatosa, lo que indica la presencia de bacterias viables y con replicación en los vasos. Los datos obtenidos en modelos animales apoyan la hipótesis de que la infección del sistema respiratorio superior por *C. pneumoniae* da lugar a la posibilidad de recuperar el microorganismo en las lesiones ateromatosas aórticas, y que la infección acelera el proceso de aterosclerosis, en particular en los animales hipercolesterolémicos. El tratamiento antimicrobiano de los animales infectados elimina el aumento del riesgo de aterosclerosis. En el ser humano, en dos ensayos clínicos de pequeño tamaño realizados en pacientes con angina inestable o infarto miocárdico reciente también se ha sugerido que los antibióticos reducen la incidencia de complicaciones cardíacas posteriores. Se han emprendido ensayos clínicos de mayor tamaño para establecer con mayor precisión si los antibióticos influyen en el riesgo de aterosclerosis.

Diagnóstico

El diagnóstico de la infección por *C. pneumoniae* es todavía difícil, ya que no se cuenta con técnicas de cultivo celular para su empleo clínico sistemático y las demás pruebas, basadas en la detección de antígenos o en sondas de DNA, no se han desarrollado para su uso comercial. Pueden analizarse los sueros de las fases aguda y convaleciente, en busca de anticuerpos de clamidias por FC para hacer un diagnóstico retrospectivo. Sin embargo, esta prueba no distingue la infección por *C. pneumoniae* de las causadas por *C. trachomatis* o *C. psittaci.*

Tratamiento

Aunque no se han realizado ensayos terapéuticos controlados, *C. pneumoniae* se inhibe *in vitro* por la eritromicina y la tetraciclina. Se aconseja el tratamiento con cualquiera de estos agentes en dosis de 2 g/día, durante 10 a 14 días. Otros macrólidos como la azitromicina, así como algunas fluoroquinolonas como la levofloxacina, también parecen ser eficaces.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Adimora AA: Treatment of uncomplicated genital *Chlamydia trachomatis* infections in adults. Clin Infect Dis 35(Suppl 2):S183, 2002

Anderson AA, Vanrompay D: Avian chlamydiosis. Rev Sci Tech 19:396, 2000

Bachmaier K et al: *Chlamydia* infections and heart disease linked through antigenic mimicry. Science 283:1335, 1999 [PMID: 10037605]

Coults II et al: Clinical and radiographic features of psittacosis infection. Thorax 40:530, 1985

Gilbert DN, Grayston JT (eds): The potential etiologic role of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerosis: A multidisciplinary meeting to promote collaborative research. J Infect Dis 181 (Suppl 3):S383, 2000

Grayston JT et al: A new *Chlamydia psittaci* strain, TWAR, isolated in acute respiratory tract infections. N Engl J Med 315:161, 1986 [PMID: 3724806]

Grayston JT: Infections caused by *Chlamydia pneumoniae*, strain TWAR. Clin Infect Dis 15:757, 1992 [PMID: 1445972]

Holmes KK, Stamm WE: Lower genital tract infections in women: Cystitis, urethritis, vulvovaginitis, and cervicitis, in *Sexually Transmitted Diseases*, 3d ed, KK Holmes et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1999

Lee HH et al: Diagnosis of *Chlamydia trachomatis* genitourinary infection in women by ligase chain reaction assay of urine. Lancet 345:213, 1995 [PMID: 7823713]

Marrazzo JM et al: Community-based urine screening for *Chlamydia trachomatis* with a ligase chain reaction assay. Ann Intern Med 127:796, 1997 [PMID: 9382400]

Marrazzo JM, Stamm WE: New approaches to the diagnosis, treatment, and prevention of chlamydial infection. Curr Clin Top Infect Dis 18:37, 1998 [PMID: 9779350]

Martin DH et al: A controlled trial of a single dose of azithromycin for the treatment of chlamydial urethritis and cervicitis. N Engl J Med 327:921, 1992 [PMID: 1325036]

Schachter J, Stamm WE: *Chlamydia*, in *Manual of Clinical Microbiology*, PR Murray et al (eds). Washington, DC, ASM Press, 1995

Scholes D et al: Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. N Engl J Med 334:1362, 1996 [PMID: 8614421]

Stamm WE et al: *Chlamydia trachomatis* urethral infections in men. Prevalence, risk factors, and clinical manifestations. Ann Intern Med 100:47, 1984 [PMID: 6546328]

Stamm WE et al: Azithromycin for empirical treatment of the nongonococcal urethritis syndrome in men. A randomized double-blind study. JAMA 274:545, 1995 [PMID: 7629982]

Stamm WE: *Chlamydia trachomatis* infections in adults, in *Sexually Transmitted Diseases*, 3d ed, KK Holmes et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1999

Stamm WE: *Chlamydia trachomatis*: The persistent pathogen. Sex Transm Dis 13:684, 2001

Stamm WE: Expanding efforts to prevent chlamydial infection. N Engl J Med 339:768, 1998 [PMID: 9731096]

US Preventive Service Task Force: Chlamydial infection. Screening 2001. Guide to clinical preventive services. Alexandria, VA, International Medical Publishing, 2001, pp 325–332

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Definición de virus

Los *virus* están compuestos de un ácido nucleico, envuelto en una o más proteínas. Algunos tienen una cubierta o membrana externa. Son parásitos intracelulares obligados; se multiplican solamente dentro de las células, porque sus ácidos nucleicos no codifican las innumerables enzimas que necesitan para su metabolismo de proteínas, carbohidratos o lípidos y para la generación de fosfatos de alta energía. En forma característica, los ácidos nucleicos del virus codifican las proteínas necesarias para su réplica y el "empacado" de dichos ácidos en el interior del medio bioquímico de las células hospedadoras.

Los virus difieren de los viroides, los priones y los virusoides. Los *virusoides* son ácidos nucleicos que dependen de virus auxiliadores para "empacar" sus ácidos nucleicos en partículas viriformes. Los *viroides* son pequeños RNA de doble cadena, desnudos y cíclicos; según parece, están únicamente en las plantas, se transmiten de una célula a otra y su réplica se produce por la polimerasa II de RNA celular. Los *priones* (cap. 362) son moléculas proteínicas anormales que se propagan y cambian la estructura de sus equivalentes normales (proteínas celulares). Se ha afirmado que participan en trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la de Gerstmann-Straüssler, el kuru y la encefalopatía espongiforme bovina y humana ("enfermedad de las vacas locas").

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

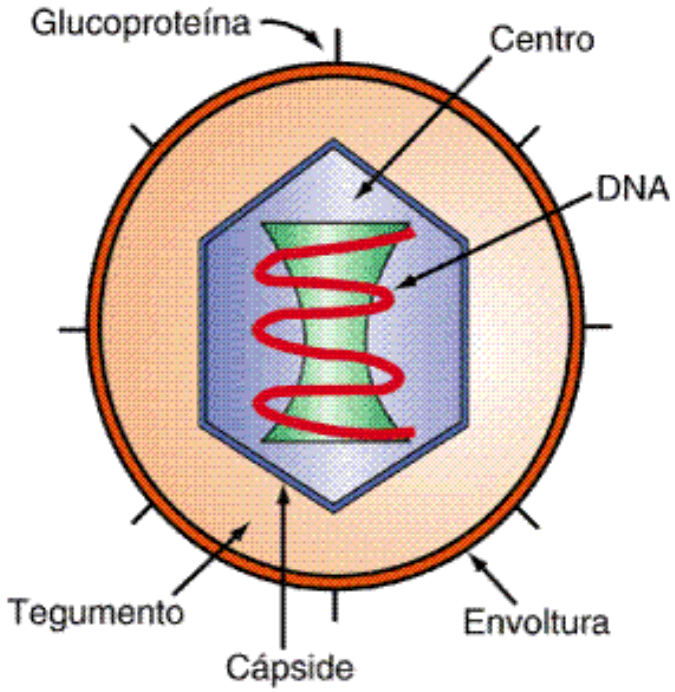
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Estructura vírica

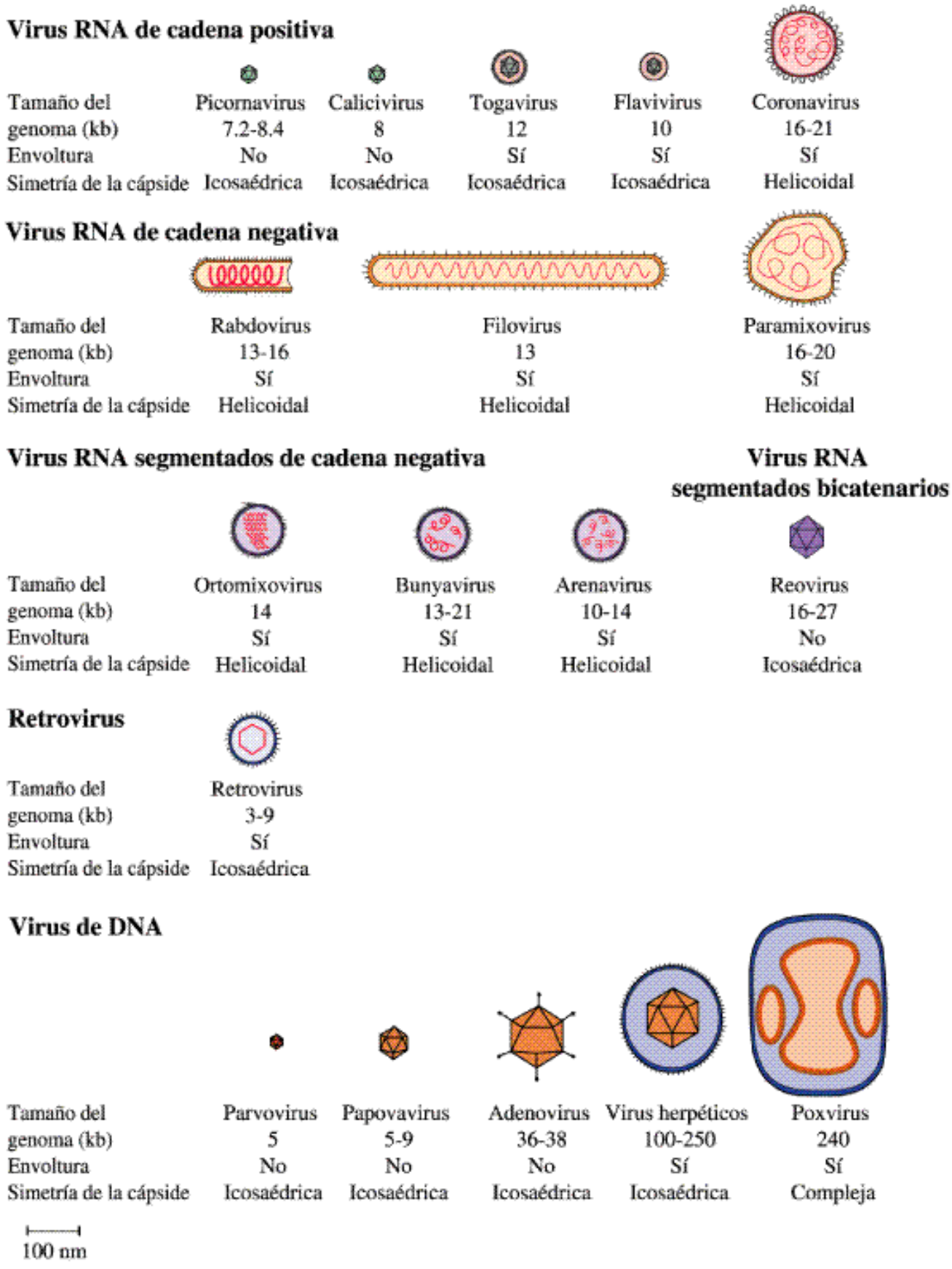
Los virus poseen entre unos pocos y cientos de genes. Estos genes pueden estar incluidos en un genoma de DNA de cadena simple o doble o en un genoma de RNA de cadena simple con sentido, RNA de cadena simple o segmentado antisentido o RNA de doble cadena segmentado. Los genomas de RNA con sentido pueden traducirse directamente en proteínas. Los genomas con sentido y antisentido se llaman también genomas de cadena positiva (o más) o de cadena negativa (o menos), respectivamente. El ácido nucleico vírico suele estar asociado a una o más nucleoproteínas del centro (*core*) de la partícula vírica codificadas por el virus. El ácido nucleico vírico casi siempre se encuentra encerrado en una cubierta proteínica denominada *cápside*. Debido a la limitada complejidad genética de los virus, sus cápsides suelen estar formadas por multímeros de capsómeras idénticas que, a su vez, están constituidas por una o unas pocas proteínas. Las cápsides tienen simetría icosaédrica o helicoidal. Las estructuras icosaédricas tienen una forma aproximada de esfera, pero con ejes de simetría dobles, triples o quíntuples, mientras que las estructuras helicoidales sólo tienen un eje doble de simetría. La unidad estructural completa de ácido nucleico, nucleoproteína(s) y cápside recibe el nombre de *nucleocápside*. Muchos virus humanos poseen una estructura de nucleocápside sencilla; para estos virus, la superficie externa de la cápside actúa como mediador del contacto con las células infectadas. Otros virus son más complejos y tienen una envoltura externa que deriva de las membranas de la célula infectada. La porción de la membrana celular infectada que se convierte en la envoltura vírica suele haber sido modificada durante la infección mediante la inserción de glucoproteínas codificadas por el virus. Estas glucoproteínas suelen actuar como mediadoras del contacto de los virus con envoltura con las células no infectadas. Los virus con envoltura a menudo presentan proteínas de la matriz o tegumento que ocupan el espacio existente entre la nucleocápside y la envoltura. En general, los virus con envoltura son sensibles a los disolventes y a los detergentes no iónicos que pueden alterar su envoltura, mientras que los virus constituidos únicamente por la nucleocápside suelen ser más resistentes. En la figura 161-1 se ilustran en forma esquemática los virus herpéticos, que son grandes y complejos. En el cuadro 161-1 se enumeran los virus prototípicos patógenos del ser humano. En la figura 161-2 se muestran los tamaños relativos y las estructuras de los virus patógenos típicos de nuestra especie.

FIGURA 161-1.



Esquema de un virus herpético con envoltura con una nucleocápside icosaédrica. Las dimensiones respectivas aproximadas de la nucleocápside y las partículas recubiertas son 110 y 180 nm. La cápside está formada por 162 capsómeras: 150 con ejes de simetría séxtuple y 12 con ejes de simetría quíntuple.

FIGURA 161-2.



Esquemas de las principales familias de virus incluidas las especies que infectan al ser humano. Los virus están agrupados por el tipo de genoma y reproducidos aproximadamente a escala. En el cuadro 161-1 se recogen los prototipos de virus de cada familia que causan enfermedad en el ser humano.

Cuadro 161-1. Familias de virus patógenas para el ser humano

Familia	Virus representativos	Tipo de RNA / DNA	Envoltura lipídica
VIRUS RNA			
Picornavirus	Poliovirus	RNA (+)	No
	Virus Coxsackie		
	Echovirus		
	Enterovirus		
	Rinovirus		
	Virus de hepatitis A		
Calicivirus	Virus de Norwalk	RNA (+)	No
	Virus de hepatitis E		
Togavirus	Virus de rubeola	RNA (+)	Sí
	Virus de encefalitis equina oriental		
	Virus de encefalitis equina occidental		
Flavivirus	Virus de fiebre amarilla	RNA (+)	Sí
	Virus del dengue		
	Virus de la encefalitis de San Luis		
	Virus del oeste del Nilo		
	Virus de hepatitis C		
	Virus de hepatitis G		
Coronavirus	Coronavirus[a]	RNA (+)	Sí
Rabdovirus	Virus de la rabia	RNA (−)	Sí
	Virus de la estomatitis vesicular		
Filovirus	Virus de Marburgo	RNA (−)	Sí
	Virus Ébola		
Paramixovirus	Virus de la parainfluenza	RNA (−)	Sí
	Virus sincitial respiratorio		
	Virus de la enfermedad de Newcastle		
	Virus de la parotiditis		
	Virus del sarampión		
Ortomixovirus	Virus de la gripe A, B y C	RNA (−), 8 segmentos	Sí
Bunyavirus	Hantavirus	RNA (−), 3 segmentos circulares	Sí
	Virus de la encefalitis de California		

	Virus de la fiebre por flebótomos		
Arenavirus	Virus de la coriomeningitis linfocítica	RNA (−), 2 segmentos circulares	Sí
	Virus de la fiebre de Lassa		
	Virus de la fiebre hemorrágica de Sudamérica		
Reovirus	Rotavirus	RNA ds, 10-12 segmentos	No
	Reovirus		
	Virus de la fiebre por garrapatas de Colorado		
Retrovirus	Virus linfotrópico de células T humanas tipos I y II	RNA (+), 2 segmentos idénticos	Sí
	Virus de inmunodeficiencia humana tipos 1 y 2		
VIRUS DE DNA			
Hepadnavirus	Virus de hepatitis B	DNA ds con porciones ss	Sí
Parvovirus	Parvovirus B19	DNA ss	No
Papovavirus	Virus del papiloma humano	DNA ds	No
	Virus JC		
	Virus BK		
Adenovirus	Adenovirus humano	DNA ds	No
Virus herpéticos	Virus de herpes simple tipos 1 y 2[b]	DNA ds	Sí
	Virus de varicela-zoster[c]		
	Virus de Epstein-Barr[d]		
	Citomegalovirus[e]		
	Virus herpético humano 6		
	Virus herpético humano 7		
	Virus herpético vinculado al sarcoma de Kaposi[f]		
Poxvirus	Virus de la viruela	DNA ds	Sí
	Virus del ectima contagioso		
	Virus del molusco contagioso		

[a] Incluidos los coronavirus, que causan el síndrome respiratorio agudo grave (*severe acute respiratory syndrome*, SARS).

[b] Llamado también virus herpético humano (HHV) 1 y 2, respectivamente.

[c]Llamado también HHV-3.

[d]Llamado también HHV-4.

[e]Llamado también HHV-5.

[f]Llamado también HHV-8.

Abreviaturas: ds, doble cadena (*double-strand*); ss, cadena simple (*single-strand*).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Taxonomía de los virus humanos patógenos

Como puede observarse en el cuadro 161-1 y en la figura 161-2, la clasificación de los virus en órdenes y familias se basa en la composición de ácido nucleico, la simetría y el tamaño de la nucleocápside y en la existencia o no de envoltura. Los virus de una misma familia tienen tipos similares de genomas y son parecidos desde el punto de vista morfológico en las fotomicrografías electrónicas. La subclasificación en géneros depende de las semejanzas en la epidemiología y en los efectos biológicos, así como en el grado de homología de la secuencia colineal del ácido nucleico. Gran parte de los virus del ser humano tienen un nombre común relacionado con sus efectos patológicos o con las circunstancias de su descubrimiento, y un nombre de especie formal asignado por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus. Esta última designación consta del nombre del hospedador seguido de la familia o género del virus y un número. Esta doble terminología ha creado una situación de confusión en la que se hace referencia a los virus por cualquiera de estos nombres, como el virus de varicela-zoster (*varicella-zoster virus*, VZV) o herpesvirus humano (*human herpesvirus*, HHV) de tipo 3.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Infección vírica *in vitro*

Etapas de la infección vírica a nivel celular

Interacciones del virus con la superficie celular y penetración en la célula

La infección viral o vírica comienza cuando la partícula patógena queda adsorbida en la superficie celular. La adsorción es consecuencia de la interacción molecular de proteínas de la superficie del virus, con los receptores en la membrana plasmática de la célula. Por ejemplo, una proteína de la cápside de un poliovirus se une a una proteína de la membrana plasmática celular del tipo de la superfamilia de las inmunoglobulinas; una proteína de la cápside de un rinovirus se une a la molécula de adhesión intracelular 1; una proteína de la cápside de un virus se une a una integrina; la proteína hemaglutinina de la cubierta del virus de la gripe A se une al ácido siálico; la glucoproteína de la envoltura del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se une a los CD4 y a continuación a uno de varios receptores de quimiocinas que actúan de correceptores del virus; las glucoproteínas de la envoltura del virus del herpes simple (*herpes simplex virus*, HSV) se unen al heparán sulfato de la superficie de las células y a continuación a uno de varios receptores de la superfamilia de las inmunoglobulinas o del factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF); y la glucoproteína gp350 del virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV) se une al receptor del complemento CD21 que se expresa en los linfocitos B. La adsorción ocurre de forma característica casi tan bien a 4 como a 37°C, y los virus adsorbidos todavía pueden ser neutralizados por los anticuerpos. La adsorción con frecuencia inicia cambios en las proteínas de superficie del virión que originan la desestabilización y la preparación para la siguiente fase de la infección vírica que es la entrada en la célula.

Después de la adsorción, los virus penetran la membrana celular y se fusionan con ella. Esta reacción origina la descomposición parcial del virus. Éste se torna insensible a los anticuerpos neutralizantes conforme penetra, pierde su cubierta y se introduce en el citoplasma. La penetración y la pérdida de la cubierta permiten que la nucleocápside o la nucleoproteína víricas penetren en el citoplasma. La penetración y la pérdida de la cubierta y también las fases siguientes en la réplica del virus dependen del metabolismo energético de la célula y de los cambios bioquímicos que se suceden en la membrana plasmática de ella y su citoesqueleto. Por consiguiente, la penetración se hace lentamente a temperaturas menores de 37°C. La interacción de las proteínas de la superficie

vírica con los receptores celulares induce la agregación del receptor en el sitio de adsorción. La agregación del receptor puede activar acontecimientos de señalización en el interior del citoplasma y cambios en la membrana plasmática. La célula con frecuencia percibe erróneamente que el receptor con el que se ha encontrado es su "ligando normal", y el receptor agregado se interioriza con el virus unido a él mediante un proceso de endocitosis en el que participan las depresiones revestidas de clatrina. La endocitosis es importante en la entrada de virus tan distintos como los picornavirus, los virus de la gripe, el VIH, los adenovirus y los virus herpéticos. En muchos casos, la entrada del virus al citoplasma depende de la acidificación del endosoma vírico.

Uno de los ejemplos mejor estudiados del efecto del pH bajo sobre la penetración del virus es el virus de la gripe. La hemaglutinina del virus de la gripe participa en la adsorción, la agregación del receptor y la endocitosis. En los endosomas con pH bajo, los cambios de la conformación de la hemaglutinina exponen dominios anfipáticos que interaccionan químicamente con la membrana celular e inician la fusión de las membranas víricas y celulares. La glucoproteína de la envoltura del VIH experimenta cambios conformacionales similares tras su interacción con el CD4 y los receptores de quimiocinas. En el caso del virus de la gripe, la proteína de membrana M2 también desempeña un papel crucial en la pérdida de la envoltura del virus proporcionando un canal iónico en la envoltura. La fusión de las membranas vírica y celular da lugar a una mezcla de los lípidos y las proteínas de la envoltura vírica con los lípidos y las proteínas de la membrana celular y la penetración de la nucleocápside del virus de la gripe en el citoplasma. Con los virus más complejos, como los virus herpéticos, diferentes glucoproteínas interaccionan con diferentes receptores en distintos tipos de células o en diferentes superficies de células epiteliales polarizadas. Las glucoproteínas víricas distintas de la proteína que media la adsorción inicial pueden ser cruciales en la fusión de la envoltura con las membranas celulares. La fusión de las proteínas víricas con la membrana celular es una fase de máxima importancia en la infección por tales partículas, y en ella participan interacciones hidrófobas. Estas últimas pueden ser objeto de inhibición o bloqueo químico.

Expresión génica y replicación vírica

Tras la pérdida de la envoltura y la liberación de la nucleoproteína vírica al citoplasma, el genoma vírico se transporta a un lugar destinado a la expresión y la replicación. Para producir la progenie infecciosa, los virus deben: 1) producir las proteínas necesarias para replicar su ácido nucleico; 2) producir proteínas estructurales, y 3) ensamblar el ácido nucleico y las proteínas dando lugar a una progenie de viriones. Los distintos virus utilizan estrategias diferentes para lograr estos objetivos. Los virus de DNA (excepto los poxvirus) replican su ácido nucleico y se ensamblan en complejos de nucleocápside en el interior del núcleo celular. Los virus RNA (excepto los virus de la gripe) transcriben y replican su ácido nucleico y se ensamblan por completo en el citoplasma. Por consiguiente, las estrategias de replicación de los virus de DNA y RNA se presentan por separado a continuación. Los virus RNA de cadena positiva y negativa se comentan también por separado. Con fines ilustrativos se utilizan virus de importancia médica de cada grupo.

Virus RNA de cadena positiva

Los virus RNA de cadena positiva son los picornavirus, flavivirus, togavirus, calicivirus y coronavirus. El RNA genómico de los virus RNA de cadena positiva se libera en el citoplasma sin enzimas asociadas. Los ribosomas celulares reconocen y se vinculan con una secuencia de entrada ribosómica interna en el RNA genómico vírico y traducen una poliproteína que es el resultado de la fusión de muchas o todas las proteínas víricas. La polimerasa de RNA vírica y otras proteínas víricas se escinden de la poliproteína por componentes de la proteasa de la propia poliproteína. A continuación se transcribe RNA antigenómico del molde de RNA genómico. Los genomas de cadena positiva y los mRNA se transcriben a continuación a partir del RNA antigenómico por la polimerasa de RNA vírica. En el citoplasma se produce la encapsidación del RNA genómico de cadena positiva.

Virus RNA de cadena negativa

Los virus RNA de cadena negativa de importancia médica son los rabdovirus, filovirus, paramixovirus, mixovirus y bunyavirus. Los genomas de los virus RNA de cadena negativa se liberan al citoplasma asociados con una polimerasa de RNA y a una o más proteínas accesorias. Algunos de estos genomas son segmentados. Excepto los virus de la gripe, los virus RNA de cadena negativa se replican por completo en el citoplasma. La polimerasa de RNA vírica transcribe los RNA mensajeros (mRNA) y el RNA antigenómico en toda su longitud, que es el molde para la replicación del RNA genómico. Los mRNA codifican una polimerasa de RNA y factores accesorios, así como proteínas estructurales víricas. El virus de la gripe es un virus RNA de cadena negativa poco común que transcribe sus mRNA y su RNA antigenómico en el núcleo de la célula. El RNA genómico del virus de la gripe toma secuencias de la caperuza de los mRNA celulares para promover la traducción de los mRNA víricos, y utiliza la maquinaria de corte y empalme para codificar los mRNA víricos adicionales. Todos los virus RNA de cadena negativa, incluidos los virus de la gripe, se ensamblan en el citoplasma.

Virus RNA bicatenarios segmentados

Estos virus, que desde el punto de vista taxonómico quedan englobados en la familia de los reovirus, tienen de 10 a 12 segmentos de RNA que constituyen su genoma. Los virus importantes en el ámbito médico son los rotavirus y el virus de la fiebre por garrapatas de Colorado. Los viriones de los reovirus contienen un complejo de polimerasa de RNA. Esta familia de virus se replica y ensambla en el citoplasma.

Virus de DNA

Los virus de DNA importantes desde el punto de vista médico son los parvovirus, papovavirus (p. ej., los virus del papiloma humano [*human papillomaviruses*, HPV] y los poliomavirus), adenovirus, virus herpéticos y poxvirus. La mayor parte de los virus de DNA, salvo los poxvirus, necesitan llegar al núcleo celular para que su DNA se transcriba por la polimerasa de RNA II celular. Por ejemplo, tras la unión al receptor y la fusión, las nucleocápsides de los virus herpéticos son liberadas al citoplasma junto con las proteínas del tegumento. A continuación, el complejo se transporta a lo largo de los microtúbulos a los poros nucleares, y el DNA se libera al núcleo.

La regulación de la transcripción y el procesamiento del mRNA de los virus de DNA nucleares depende de las proteínas tanto víricas como celulares. En el caso de los virus herpéticos, la proteína del tegumento del virus puede activar la transcripción de los genes inmediatos-precoces, una clase de genes que se expresa inmediatamente después de la infección. La transcripción de éstos requiere la participación de la proteína del tegumento del virus y de factores de transcripción celular preexistentes. Uno de los factores preexistentes de la célula fundamentales para la transcripción génica temprana e inmediata de HSV-1 queda "detenido" en el citoplasma de las neuronas. Al no tener el núcleo dicho factor celular, de enorme importancia para la transcripción génica del virus, surge el fenómeno en que HSV-1 pasa por una fase de latencia en las neuronas, y también explicar la forma en que la infección lítica se activa cuando llegan señales a la célula infectada que está en fase de latencia.

La transcripción génica de un virus de DNA suele ser regulada, y se realiza en forma de una cascada organizada. La transcripción y la expresión de los genes tempranos e inmediatos de adenovirus y virus herpéticos activan en forma seriada a los promotores de los genes tempranos, en tanto que los viriones poxvíricos poseen todos los factores necesarios para la transcripción génica temprana. Los virus de DNA menores no dependen tanto de los transactivadores codificados del genoma vírico, para la transcripción génica temprana. La mayoría de los genes precoces codifica proteínas necesarias para la síntesis del DNA del virus y para la activación de la transcripción de los genes tardíos. Éstos codifican principalmente proteínas estructurales del virus o proteínas del virus necesarias para el ensamblaje y la salida del virus de la célula infectada. La transcripción de los genes tardíos depende continuamente de la replicación del DNA. Por consiguiente, los inhibidores de la replicación del DNA también detienen la transcripción de los genes tardíos.

Cada familia de virus de DNA utiliza mecanismos exclusivos para replicar su DNA. Los DNA de los virus herpéticos son lineales en el virión, pero adquieren forma circular en la célula infectada. En la infección vírica lítica, los genomas circulares de los virus herpéticos se replican en concatémeros lineales mediante un mecanismo de "círculo rodante". Los virus herpéticos codifican una polimerasa de DNA y por lo menos otras seis proteínas necesarias para la replicación del virus; estos virus también codifican diversas enzimas que aumentan la reserva de precursores de desoxinucleótidos trifosfato. Los genomas de los adenovirus son lineales en el virión y se replican en copias lineales complementarias mediante una polimerasa de DNA codificada por el virus y un complejo proteínico inductor. Los genomas de doble cadena de los papovavirus se replican en moléculas de DNA circular de la progenie mediante enzimas celulares de replicación del DNA. Dos proteínas precoces virales contribuyen a la replicación del DNA del virus y a la persistencia del DNA del papovavirus en las células con infección latente. Las proteínas precoces de los papovavirus estimulan a las células para que permanezcan en ciclo, facilitando así la replicación del DNA del virus. En ocasiones, los HPV se integran en el cromosoma hospedador, causando la sobreexpresión de proteínas precoces del virus y una estimulación excesiva de la proliferación celular. A veces, la consecuencia es la aparición de procesos malignos como el cáncer cervical (véase "Infecciones víricas persistentes y cáncer", más

adelante en el presente capítulo).

Los parvovirus son los virus de DNA de menor tamaño: el tamaño de sus genomas es la mitad del de los papovavirus y consta sólo de dos genes. Los parvovirus tienen genomas DNA de cadena simple negativa. La replicación de los parvovirus autónomos, como el B19, depende de la replicación del DNA celular y necesita la proteína Rep codificada por el virus. Otros parvovirus, como los virus adenoasociados (*adeno-associated virus*, AAV), no son autónomos y requieren para su replicación virus colaboradores de la familia de los adenovirus o de los virus herpéticos. Se ha considerado a los AAV como vectores de genes humanos potencialmente seguros, debido a que su proteína Rep provoca su integración en un solo lugar cromosómico.

Los poxvirus son los virus de DNA de mayor tamaño, y son únicos entre este tipo de virus debido a que se replican y ensamblan por completo en el citoplasma. Los poxvirus codifican factores de transcripción y una polimerasa de RNA, así como enzimas para la formación de caperuzas y la poliadenilación del RNA. El DNA de los poxvirus también posee una estructura única. Las dos cadenas del DNA lineal de doble cadena están unidas por enlaces covalentes en sus extremos de forma que el genoma también constituye un círculo de una cadena cerrado por uniones covalentes. Además, hay repeticiones invertidas en los extremos del DNA. Durante la replicación del DNA, el genoma se divide dentro de la repetición invertida terminal, y las repeticiones invertidas autoceban la síntesis de la cadena complementaria por la polimerasa de DNA codificada por el virus. Al igual que los virus herpéticos, los poxvirus codifican diversas enzimas que aumentan las concentraciones de desoxinucleótidos trifosfato y facilitan así la síntesis del DNA del virus.

Virus con genomas RNA y DNA

Los retrovirus y el virus de hepatitis B (*hepatitis B virus*, HBV) no son virus puros RNA o DNA. Los retrovirus son virus RNA con envoltura con dos genomas idénticos de cadena de sentido positivo y las enzimas integrasa y transcriptasa inversa asociadas. Los retrovirus y los lentivirus se diferencian de los demás virus en que realizan su propia transcripción inversa en copias de DNA de doble cadena parcialmente duplicado y más tarde se integran de forma sistemática en el genoma del hospedador como parte de su estrategia de replicación. La polimerasa de RNA II celular y los factores de transcripción regulan la transcripción a partir del genoma del provirus integrado. Algunos retrovirus codifican también reguladores de la transcripción y del procesamiento del RNA, como Tax y Rex en el virus linfotrópico de células T humanas (*human T-cell lymphotropic virus*, HTLV) de los tipos I y II y Tat y Rev en los VIH-1 y VIH-2. Los genomas de VIH también codifican las proteínas accesorias adicionales Vpr, Vpu y Vif, importantes para la infección eficiente y el "escape" inmunitario (en el virus no actúan los mecanismos inmunitarios). Los transcritos provirales de longitud completa se elaboran a partir de un promotor de la repetición terminal del virus, y actúan a la vez como RNA genómicos que serán empaquetados en las nucleocápsides y como mRNA que codifican la proteína Gag, la proteína polimerasa/integrasa y la glucoproteína de la envoltura del virus. La proteína Gag contiene una proteasa que la escinde en diversos componentes, entre ellos una proteína matricial vírica que reviste el RNA del virus. La polimerasa/integrasa vírica, la

proteína matricial y el RNA de transferencia (tRNA) celular son componentes clave de la nucleocápside del virus. La proteasa Gag del VIH ha sido un objetivo importante de la inhibición de la replicación del VIH. La presencia de restos e incluso copias completas de DNA retrovírico simple en el genoma humano denota que puede haber retrovirus humanos simples con competencia para la réplica. Sin embargo, no se ha corroborado que haya réplica ni surja en cualquier enfermedad. Los DNA retrovíricos integrados también aparecen en otras especies animales, como los cerdos. Los retrovirus porcinos en cuestión pueden ocasionar problemas en los xenotrasplantes, porque su réplica causa a veces enfermedades en seres humanos. El DNA retrovírico queda integrado en el genoma porcino, de manera que los métodos de crianza especiales "estériles" es decir, sin patógenos, no eliminan la infección por retrovirus en la grey o "manada" donante.

El HBV tiene la particularidad de que la expresión de DNA del virión en las células infectadas origina "empacado" de la transcriptasa inversa y de RNA genómico en el virión. Después, el RNA genómico es copiado en un genoma circular de DNA de doble cadena, aunque incompleto, antes de que el virión madure y sea liberado desde la célula infectada. Al entrar en el citoplasma, la transcriptasa inversa o polimerasa de DNA del virión completa la síntesis del DNA y el genoma circular cerrado por enlaces covalentes permanece en el núcleo. Los mRNA víricos se transcriben a partir del episoma vírico circular cerrado por la polimerasa de RNA II celular. Un transcrito con caperuza y poliadenilado de toda la longitud del genoma y terminalmente redundante se empaqueta en partículas del centro del virus en el citoplasma de las células infectadas. Este RNA se vincula con la transcriptasa inversa del virus, que convierte el genoma RNA completo introducido en la cápside y terminalmente redundante en DNA con doble cadena parcial. Se piensa que el HBV madura mediante gemación a través de la membrana plasmática celular, que ha sufrido modificaciones mediante la inserción de proteínas antigenas de la superficie del virus.

Ensamblaje y salida del virus

Para la mayoría de los virus, a medida que se sintetiza el ácido nucleico del virus y las proteínas estructurales, comienzan a ensamblarse los complejos de ácido nucleico y proteínas. El ensamblaje y la salida del virus infeccioso maduro marca el final de la fase de eclipse de la infección, durante la cual el virus infeccioso no puede recuperarse de la célula infectada. Los ácidos nucleicos de los virus RNA y de los poxvirus se ensamblan en nucleocápsides en el citoplasma. Para todos los virus de DNA salvo los poxvirus, el DNA del virus se ensambla en nucleocápsides en el núcleo. En general, las proteínas de la cápside de los virus con nucleocápsides icosaédricas pueden autoensamblarse en estructuras de cápside densamente empaquetadas y muy ordenadas. Los virus herpéticos requieren una proteína de ensamblaje como andamio para el ensamblaje de la cápside. Después, el ácido nucleico del virus se enrolla en el interior de la cápside ensamblada. En el caso de los virus herpéticos, se empaqueta una unidad completa del genoma DNA del virus en la cápside, y una nucleasa vinculada a la cápside escinde el DNA del virus en ambos extremos. En el caso de los virus con nucleocápsides helicoidales, el componente proteínico parece ensamblarse alrededor del ácido nucleico, lo que contribuye a la organización de la cápside.

Los virus deben salir de la célula infectada y no volverse a unir a su membrana plasmática. En muchos casos, los virus con envoltura simplemente salen y adquieren su envoltura sobresaliendo a través de la membrana plasmática celular. Se sintetiza un exceso de glucoproteínas de la membrana del virus para saturar los receptores celulares y facilitar la salida del virus. Algunos virus codifican proteínas de membrana con actividad enzimática para la destrucción del receptor. Por ejemplo, el virus de la gripe codifica una glucoproteína con actividad neuraminidasa, que destruye el ácido siálico de la membrana plasmática de la célula infectada. Las nucleocápsides de los virus herpéticos adquieren su envoltura inicial ensamblándose en el núcleo y sobresaliendo a través de la membrana nuclear en el espacio del retículo endoplásmico. Los virus herpéticos con envoltura salen de la célula por maduración en vesículas citoplásmicas, que se fusionan con la membrana plasmática y liberan el virus por exocitosis, o por "desrecubrimiento" y liberación de la nucleocápside al citoplasma y "re-recubrimiento" en la membrana plasmática. En la mayor parte de los casos, los virus sin envoltura parecen depender de la muerte y la disolución de la célula infectada para su liberación.

Fidelidad de la replicación del virus

Así como las células crecen duplicando su genoma y dividiéndose, los virus fabrican de forma característica grandes cantidades de ácido nucleico y de proteínas estructurales del virus, y una sola célula infectada puede producir una progenie de miles de virus. Muchas partículas se ensamblan parcialmente y nunca maduran para constituir viriones maduros. Muchos viriones de aspecto maduro son imperfectos y tienen únicamente genomas incompletos o no funcionales. A pesar de la ineficacia del ensamblaje, una célula infectada por un virus libera típicamente 10 a 1 000 proles infecciosas. Algunas partículas de esta prole pueden contener genomas que difieren de los del virus que infectó la célula. En la replicación de muchos virus RNA y DNA se han observado genomas del virus de menor tamaño "defectuosos". Los viriones con genomas defectuosos pueden producirse en cantidades sustanciales mediante el empaquetamiento de ácido nucleico sintetizado de forma incompleta. El empaquetamiento de los adenovirus es marcadamente ineficaz, y un alto índice partícula-virus infeccioso puede limitar la cantidad de adenovirus recombinantes que es posible administrarse para geneterapia. También pueden producirse genomas víricos mutantes que pueden ser de importancia desde el punto de vista médico. En general, la replicación del ácido nucleico del virus tiene mayor tendencia al error que la replicación del ácido nucleico celular. Las polimerasas de RNA y las transcriptasas inversas tienen intrínsecamente mayor tendencia al error que las polimerasas de DNA. Los virus mutantes pueden ser virulentos y llegar a producir la enfermedad preferentemente mediante la evasión de la respuesta inmunitaria del hospedador o mediante la resistencia a los fármacos contra el virus. La infección persistente por el virus de hepatitis C (*hepatitis C virus*, HCV) parece deberse a una mutación del genoma y a una evasión persistente de la respuesta inmunitaria. Los ácidos nucleicos virales también pueden mutar por recombinación o reordenamiento entre dos virus relacionados en una misma célula. Los cambios en el ácido nucleico del virus también pueden producirse por infección y recombinación o reordenamiento entre dos

virus relacionados en una sola célula. Aunque este hecho es muy infrecuente, la probabilidad de que suceda podría ser alta y alterar de forma relevante la virulencia o la epidemiología. se piensa que el reordenamiento de un gen de la hemaglutinina del virus de la gripe A aviaria o de mamífero en un contexto del virus de la gripe humana desempeña un papel en la aparición de nuevas cepas de virus de la gripe A.

Genes víricos innecesarios para la replicación del virus

Los virus tienen a menudo genes que codifican proteínas que no participan directamente en la replicación o el empaquetamiento del ácido nucleico del virus, en el ensamblaje del virión ni en la regulación de la transcripción de los genes del virus implicados en esos procesos. La mayoría de estas proteínas son de cuatro clases: 1) proteínas que alteran el crecimiento celular de forma directa o indirecta; 2) proteínas que inhiben la síntesis celular de DNA, RNA o proteínas, de forma que el mRNA del virus puede transcribirse o traducirse de forma eficaz; 3) proteínas que promueven la supervivencia de la célula o impiden la apoptosis, de forma que la progenie del virus puede madurar y salir de la célula infectada; 4) proteínas que inhiben la respuesta del interferón del hospedador, y 5) proteínas que regulan negativamente la respuesta inflamatoria o inmunitaria del hospedador, de forma que la infección vírica puede continuar en el paciente infectado hasta su máxima expresión compatible con la supervivencia del virus y su transmisión eficaz a un nuevo hospedador. Los virus más complejos de la familia de los poxvirus o de los virus herpéticos codifican múltiples proteínas encargadas de estas funciones. Algunas de las proteínas del virus tienen motivos similares a los de las proteínas celulares, mientras que otros son bastante nuevos. La virología se ha centrado de forma creciente en estas estrategias más refinadas desarrolladas por los virus para permitir el establecimiento de infecciones prolongadas en el ser humano y los animales. Estas estrategias ofrecen a menudo nuevas perspectivas acerca del control del crecimiento celular, la supervivencia celular, la síntesis macromolecular, el procesamiento proteolítico, la supresión inmunitaria o inflamatoria, la resistencia inmunitaria, la imitación de citocinas o el bloqueo de citocinas.

Gama de hospedadores

El concepto de gama de hospedadores se basó al principio en los tipos celulares en los que un virus se replicaba en el cultivo celular. En su mayor parte, las limitaciones de la gama de hospedadores de un virus están definidas por las proteínas de la superficie celular específicas necesarias para su adsorción o penetración. Otra base común de la limitación de la gama de hospedadores guarda relación con la transcripción a partir de promotores víricos. La mayoría de los virus de DNA no depende sólo de la polimerasa de RNA II celular y de los componentes basales del complejo de transcripción celular, sino también de componentes activados y de factores de transcripción accesorios, los cuales son diferentes entre los tejidos diferenciados, entre las células en diversas fases del ciclo celular y entre las células en reposo y durante el ciclo.

El concepto de gama de hospedadores para la infección vírica en los seres humanos incluye estos

factores y otros, puesto que: 1) la mayor parte de los virus infecta más de un tipo celular *in vivo*, y 2) el ciclo vital del virus y el alcance de la replicación del virus pueden verse afectados por la diferenciación y por el estado activado de un tipo celular dado. Este aspecto reviste especial importancia en el caso de las infecciones por papovavirus, virus herpéticos y lentivirus, en los que la replicación vigorosa durante la infección inicial puede ir seguida de una infección quiescente o latente, una situación que permite la persistencia del virus.

Efectos citopáticos de los virus e inhibidores de la apoptosis

La replicación de casi todos los virus tiene efectos adversos sobre la célula infectada, impidiendo la síntesis celular de DNA, RNA o proteínas. Este efecto inhibidor probablemente deriva de la necesidad de los virus de prevenir o limitar los factores de resistencia innatos inespecíficos del hospedador, entre ellos el interferón (IFN). Por lo común, los virus inhiben específicamente la síntesis de proteínas del hospedador atacando un componente del complejo de inicio de la traducción (a menudo, un componente que no es necesario para la traducción eficiente de los RNA del virus). Por ejemplo, la proteasa 2A del poliovirus escinde un componente celular del complejo que por lo común facilita la traducción del mRNA celular interactuando con su estructura de caperuza. El RNA de los poliovirus se traduce de forma eficaz sin una caperuza, ya que posee una secuencia de entrada ribosómica interna. El virus de la gripe inhibe el procesamiento del mRNA capturando caperuzas del RNA celular naciente y utilizándolas como cebadores en la síntesis del mRNA del virus. El HSV tiene una proteína del tegumento del virión que inhibe la traducción del mRNA celular.

La apoptosis es la consecuencia esperada de la inhibición inducida por el virus de la síntesis macromolecular celular y de la replicación del ácido nucleico del virus. Aunque este acontecimiento puede ser importante para la liberación de algunos virus (en particular de los virus sin envoltura), muchos virus han adquirido genes o partes de éstos que les permiten anticiparse a la apoptosis de la célula infectada. Este retraso puede ser provechoso, al permitirles completar la replicación del virus. Los adenovirus y los virus herpéticos codifican análogos de la proteína celular Bc12, que bloquea la potenciación mitocondrial de los estímulos proapoptósicos. Los poxvirus y algunos virus herpéticos codifican inhibidores de la caspasa. Muchos virus, entre ellos los HPV y los adenovirus, codifican proteínas que inhiben al p53 o sus efectos proapoptósicos corriente abajo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Infección vírica *in vivo*

La cápside y la envoltura de un virus protegen su genoma y permiten su transmisión de célula a célula y a hospedadores potenciales. Las infecciones víricas más comunes se propagan por la inhalación de partículas en aerosol, por ingestión de agua o alimentos contaminados o por contacto directo. En todas estas situaciones, la infección comienza en una superficie epitelial o mucosa y se extiende por ella o desde ella a los tejidos más profundos. A continuación, la infección puede extenderse por el cuerpo a través del torrente circulatorio, de los vasos linfáticos o de los circuitos nerviosos. La inoculación parenteral también sirve como vía de transmisión de algunas infecciones víricas entre los seres humanos o de los animales (incluidos los insectos) al ser humano.

Infección primaria

La duración de la infección vírica primaria (primer episodio) suele variar entre algunos días y varias semanas. Durante este período, la concentración de virus en los lugares de infección aumenta y después disminuye, por lo general hasta niveles indetectables. La velocidad a la que asciende y desciende la intensidad de la infección vírica en una localización determinada depende de la accesibilidad de ese órgano o tejido al virus y a los efectores inmunitarios sistémicos, de la capacidad intrínseca del virus para replicarse en esa localización y de la resistencia inespecífica y específica endógena. En condiciones normales, las infecciones por los enterovirus, los virus de la parotiditis, los virus del sarampión, los virus de la rubeola, los rotavirus, los virus de la gripe, los virus adenoasociados, el HSV y el VZV desaparecen de casi todas las localizaciones en tres o cuatro semanas. Algunos de los virus mencionados poseen especial eficacia para alterar o evadir las respuestas inmunitarias innatas y adquiridas; por esa razón, la infección primaria por AAV, EBV o citomegalovirus (CMV) dura a veces varios meses. Las infecciones primarias que por lo común tienen una duración superior a varias semanas son las causadas por los virus de la hepatitis (B, C o D), el VIH, el HPV y el virus del molusco contagioso. Para algunos de estos virus (p. ej., HPV, HBV, HCV, virus de hepatitis D [*hepatitis D virus*, HDV] y virus del molusco contagioso), la fase primaria de la infección es prácticamente indistinguible de la fase persistente.

Las manifestaciones de la enfermedad suelen deberse a la multiplicación de los virus y la reacción inflamatoria resultante en un sitio específico, pero no forzosamente se relacionan con los niveles de réplica en ese sitio. Por ejemplo, las manifestaciones clínicas de la infección limitada por poliovirus, enterovirus, virus de la rabia, virus del sarampión, virus de la parotiditis o HSV en las células

nerviosas son graves en relación con el nivel de replicación del virus en las superficies mucosas. Asimismo, las infecciones fetales por el virus de la rubeola o por el CMV pueden asociarse a una morbilidad importante.

Las infecciones primarias son combatidas y eliminadas por respuestas inmunitarias innatas inespecíficas y adaptativas específicas. En consecuencia, un hospedador inmunocompetente suele ser inmune a las manifestaciones de la reinfección por el mismo virus. La inmunidad a menudo no evita la colonización superficial transitoria con la nueva exposición, la colonización persistente o incluso la infección más profunda limitada.

Infecciones persistentes y latentes

Un número relativamente escaso de virus causa infecciones persistentes o latentes. Los virus de la hepatitis B y C, el virus de la rabia, el virus del sarampión, el VIH, el HTLV, el HPV, los virus herpéticos y algunos poxvirus son excepciones notables. Los mecanismos de la infección persistente varían ampliamente. En la infección persistente por el HCV y, en menor medida, en la infección por el VIH, las altas tasas de mutación en la replicación del genoma del virus favorecen en grado importante la infección persistente, generando de forma continua virus mutantes que han perdido determinantes antigénicos para los que el hospedador ha desarrollado respuestas inmunitarias eficaces. El VIH es directamente inmunodepresor, y causa una reducción de los linfocitos T CD4+ y altera la capacidad de respuesta inmunitaria de los linfocitos T CD8+ citotóxicos. Además, el VIH codifica una proteína Nef que regula negativamente la expresión del complejo de histocompatibilidad mayor (*major histocompatibility complex*, MHC) de clase I, haciendo que las células infectadas por el VIH se vuelvan parcialmente resistentes a la citólisis inmunitaria por CD8+. La alta tasa de mutación y la magnitud de la carga del virus se unen para promover la infección persistente con mutantes del VIH resistentes a los fármacos.

En cambio, los virus de DNA tienen índices de mutación mucho menores. Su persistencia se debe a su capacidad de establecer una infección latente y reactivarse a partir de ella. En esta situación, la latencia se define como un estado de infección en que no hay réplica de los virus. Está presente el genoma vírico completo y puede mostrar réplica por acción de la polimerasa de DNA celular, junto con la réplica del genoma celular. Los genes víricos que intervienen en la infección lítica no se expresan y no se "fabrica" el virus infeccioso. HPV establece la infección latente en células epiteliales basales en las que se multiplica. Algunas de las células descendientes aportan en forma estable células basales con infección latente, en tanto que otras pasan por una fase de diferenciación escamosa, y se tornan "permisivas" para la infección vírica lítica. En el caso de los virus herpéticos se establece la infección latente en células nerviosas sin réplica (HSV y VZV) y en células de líneas hematopoyéticas que se multiplican [EBV y probablemente CMV, HHV-6, HHV-7 y herpesvirus relacionado con el sarcoma de Kaposi ({*Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus*, KSHV}, llamado también HHV-8)]. La reactivación desde la fase de latencia neural parece ser un fenómeno intermitente desencadenado por estímulos externos, en tanto que la que se observa en precursores hematopoyéticos parece ser un fenómeno más continuo. En la etapa de latencia los

genomas de HPV y virus herpéticos están "ocultos" a la respuesta inmunitaria normal. No se conoce a fondo la forma en que el HPV y los virus herpéticos parcialmente latentes y después reactivados escapan a las respuestas inmunitarias inmediatas y eficaces en hospedadores fuertemente inmunes. Puede haber protección moderada de HPV, HSV y VZV porque se multiplican en las capas media y superior del epitelio pavimentoso (escamoso), sitios que no "visitan" corrientemente las células inmunitarias e inflamatorias. También se sabe que HSV y CMV codifican proteínas que regulan a la baja la expresión de MHC de clase I y la presentación del péptido antigénico en células infectadas, y de esta forma las células en cuestión pueden librarse de la citotoxicidad de los linfocitos T CD8+. La infección latente y la reactivación intermitente perpetúan las infecciones por virus herpéticos en poblaciones humanas y así tales virus persisten en hospedadores inmunitarios y se transmiten a la siguiente generación de hospedadores inmunológicamente "vírgenes".

Como otros poxvirus, el virus del molusco contagioso no puede establecer una infección latente, sino que produce una infección persistente en las lesiones hipertróficas que puede durar meses o años. Este virus codifica un homólogo de quimiocinas que probablemente bloquea las respuestas inflamatorias y un análogo del MHC de clase I que puede bloquear el ataque de los linfocitos T citotóxicos.

Infecciones víricas persistentes y cáncer

Se ha estimado que la infección vírica persistente puede ser la causa principal de hasta 20% de cánceres en seres humanos. En su mayor parte, la neoplasia es un efecto accidental y extraordinariamente infrecuente o un efecto a largo plazo de la infección por virus oncógenos del ser humano. En tales neoplasias la infección por virus es un hecho trascendental que termina por regir la fase inicial, ya que hace que las células infectadas comiencen un ciclo y mejoren su supervivencia. Una célula infectada por un virus poco común experimenta cambios genéticos que permiten su proliferación autónoma más abundante y su supervivencia mayor, que son característicos de una célula fuertemente maligna.

Se cree en la actualidad que la mayoría de los carcinomas hepatocelulares se debe a respuestas crónicas inflamatorias, inmunitarias y regenerativas a la infección por los virus de la hepatitis B o C. Los datos epidemiológicos han establecido un firme vínculo entre la infección por HBV y HCV y el carcinoma hepatocelular, y los estudios realizados en modelos experimentales de ratón indican que la lesión y la reparación hepáticas crónicas inducidas por las proteínas codificadas por los virus pueden provocar cáncer hepatocelular. En casos infrecuentes, el DNA del HBV se integra en el DNA celular, un acontecimiento que probablemente contribuya a la aparición de algunos tumores.

Casi todos los casos de carcinoma cervicouterino son causados por la réplica duradera y persistente de cepas de HPV genital de "alto riesgo". La réplica persistente y muy abundante de HPV puede hacer que un pequeño fragmento del genoma de HPV que codifica las proteínas E6 y E7 del virus, se integre en el DNA cromosómico. Las integraciones que originan sobreexpresión de E6 y E7 de HPV de tipo 16 o 18, motivan que se pierdan por lo menos dos grandes funciones oncosupresoras

mediadas por pRb y p53. Dicha pérdida, a su vez, ocasiona cambios profundos en la multiplicación y supervivencia de las células. Sin embargo, se necesita que haya cambios cromosómicos ulteriores en los ciclos siguientes de proliferación celular, para que una célula suficientemente maligna invada los tejidos contiguos.

De igual forma, la infección crónica por EBV y la expresión del oncogén del EBV LMP1 en células epiteliales con infección latente parece ser un paso inicial crucial en la evolución del carcinoma nasofaríngeo anaplásico, un proceso maligno común en las poblaciones de China y de África del norte. La expresión alta de LMP1 es la característica clave de muchos casos de enfermedad de Hodgkin. En los grupos de edad más jóvenes, más de 50% de los tumores de la enfermedad de Hodgkin derivan clonalmente de una célula infectada por el EBV. Las proteínas Tax y Rex del HTLV-I parecen ser cruciales en la iniciación de los linfomas o leucemias de células T cutáneos del adulto que pueden ocurrir mucho tiempo después de la infección primaria por el virus linfotrópico de células T humanas tipo I.

Se identificó KSHV, un virus herpético vinculado con EBV, al buscar el supuesto agente causal de transmisión sexual del sarcoma de Kaposi en personas infectadas con VIH. Los datos moleculares confirmaron la presencia de DNA de KSHV en todos los tumores de Kaposi, incluidos los vinculados con infección por VIH, trasplante y transmisión familiar. La infección por KSHV guarda un vínculo causal con los linfomas que originan derrame pleural y la enfermedad multicéntrica de Castleman, entidades que son más frecuentes en personas infectadas por VIH.

Las pruebas que apoyan la existencia de un papel causal de la infección vírica en el desarrollo de estas neoplasias malignas consisten en datos epidemiológicos, la presencia de DNA del virus en todas las células tumorales, la capacidad de los virus de transformar las células humanas en cultivo, los resultados de los análisis *in vitro* centrados en los efectos transformadores de genes víricos específicos sobre el crecimiento celular y los datos de anatomía patológica que indican la expresión de genes víricos transformadores en células premalignas o malignas *in vivo*.

El virus de Epstein-Barr es un ejemplo singular de tales partículas en el ser humano, ya que depende de la respuesta inmunitaria normal para frenar la proliferación potencialmente ingobernada de las células infectadas. En las etapas iniciales de la infección primaria normal por EBV, el virus infecta de manera latente los linfocitos B y expresa un mínimo de ocho proteínas víricas que no intervienen en la réplica de la partícula, pero que originan la expansión de células infectadas en forma latente; estas últimas pueden proliferar por tiempo indefinido. Muchas de las proteínas víricas que ocasionan este estado de proliferación son fuertemente antigénicas. Las células infectadas por virus, que en forma transitoria constituyen 10% de la población de linfocitos B circulantes, se topan con una respuesta sobreaguda de linfocitos T auxiliadores y citotóxicos durante la infección primaria. Como paso siguiente, disminuye rápidamente el número de células infectadas por el virus, y la única célula que persiste entre un millón de las infectadas por EBV, no expresa gran parte de las proteínas víricas que originan la proliferación de los linfocitos B. Las células persistentes son el asiento de la infección latente normal. En personas inmunocompetentes

casi nunca hay proliferación intercurrente de los linfocitos B infectados por EBV. Sin embargo, en sujetos inmunodeprimidos (p. ej., con SIDA) o en inmunodeprimidos que recibieron un órgano en trasplante, los linfocitos B infectados por EBV que expresan la dotación completa de los genes transformantes de crecimiento, pueden proliferar y ocasionar enfermedad linfoproliferativa autoperpetuada que puede ser fatal. Las investigaciones clínicas han permitido elaborar estrategias nuevas para tratar estos cánceres inducidos por virus, con células T específicas de EBV o anticuerpos contra los linfocitos B.

Resistencia a las infecciones víricas

La resistencia a la infección vírica depende al principio de factores inespecíficos para los diferentes virus. Las capas cornificadas de la piel y las secreciones mucosas que bañan continuamente las superficies mucosas proporcionan protección física. Una vez infectada la primera célula, los IFN inducidos por la infección vírica desempeñan un papel importante como factores de resistencia local. La infección vírica también puede provocar la liberación de otras citocinas por las células infectadas. Los epítopos proteínicos víricos expresados en la superficie celular en el contexto de las proteínas del MHC de clases I y II del antígeno leucocitario humano (*human leukocyte antigen*, HLA) atraen a las células T con los receptores apropiados. Las citocinas, los agentes inflamatorios y los antígenos liberados por la muerte celular inducida por el virus atraen células inflamatorias, granulocitos, células citolíticas naturales (asesinas naturales) (*natural killer*, NK) y linfocitos B al lugar de la infección inicial y a ganglios linfáticos que drenan. Los IFN y las células NK son especialmente importantes en la contención de la infección vírica durante los primeros días. Los granulocitos y los macrófagos también son importantes en la fagocitosis y la degradación de los virus, en particular tras la aparición de una respuesta de anticuerpos.

Transcurridos siete a 10 días del inicio de la infección se detectan varias respuestas: una respuesta de anticuerpos específicos del virus; una respuesta de linfocitos T colaboradores CD4+ restringidos por antígenos leucocitarios humanos (HLA) de clase II específicos del virus y una respuesta de linfocitos T citotóxicos CD8+ restringidos por antígenos HLA de clase I específicos del virus. Estas respuestas, cuya magnitud suele aumentar durante la segunda y la tercera semanas de infección, son importantes en la recuperación rápida. Entre la segunda y la tercera semanas, el tipo de anticuerpos suele cambiar de IgM a IgG, y pueden detectarse anticuerpos IgA específicos del virus en las superficies mucosas inicialmente infectadas. Los anticuerpos pueden neutralizar de modo directo los virus uniéndose a su superficie e impidiendo su adsorción o penetración, y el complemento suele potenciar la neutralización del virus mediada por anticuerpo. Los anticuerpos y el complemento también pueden producir la lisis de las células infectadas por el virus que expresan proteínas víricas en su superficie. Una célula infectada por un virus con envoltura suele expresar componentes glucoproteínicos víricos de la envoltura en su superficie. De esta forma, la célula infectada queda expuesta a la destrucción por los anticuerpos y por el complemento.

La respuesta de anticuerpos y las respuestas de los linfocitos T CD4+/ CD8+ tienden a persistir varios meses después de la infección primaria. Los linfocitos productores de anticuerpos persisten

en pequeño número como células de memoria y comienzan a proliferar pronto por reacción a una segunda infección, proporcionando una barrera temprana a la reinfección por el mismo virus. La memoria inmunitaria para las respuestas de células T parece tener una duración menor, y un nuevo desarrollo de inmunidad de células T podría tardar más que las respuestas de anticuerpos secundarias, en particular cuando han transcurrido muchos años entre la infección primaria y la reexposición. Las infecciones víricas persistentes o latentes y reactivadas originan reacciones de alto nivel con linfocitos T.

Algunos virus poseen genes que alteran las defensas innatas y adquiridas del hospedador. Los adenovirus codifican pequeños RNA que inhiben el bloqueo de IFN de la síntesis proteínica de las células infectadas. La proteína E1A de los adenovirus inhibe los cambios mediados por el interferón de la transcripción de los genes celulares. Las proteínas E3 de los adenovirus previenen la citólisis inducida por el TNF y bloquean la síntesis de HLA de clase I por la célula infectada. La ICP47 del HSV y la US11 del CMV bloquean la presentación de antígenos de clase I. El EBV codifica una interleucina (IL) 10 homóloga que inhibe las respuestas de las células NK y T. La B15R del virus de la vacuna es un señuelo del receptor de IL-1. El B8R del virus de la vacuna es un receptor soluble de TNF que bloquea los efectos del TNF. La CrmA del virus de la vacuna inhibe la capacidad de las células citotóxicas CD8+ para destruir las células infectadas por el virus. Algunos poxvirus y virus herpéticos codifican bloqueadores de las quimiocinas y de esta forma inhiben las respuestas inflamatorias celulares. La adopción de estas estrategias por los virus resalta la importancia de estos factores de resistencia del hospedador en la contención de la infección vírica, así como la redundancia en la resistencia del hospedador. El éxito final de un virus necesita la presencia de un hospedador vivo para ayudarle a diseminarse.

Se han publicado innumerables informes sobre la participación de aspectos específicos de la respuesta inmunitaria del hospedador para frenar las infecciones de virus específicas. Sin duda, los trastornos de los linfocitos T y la inmunodepresión de estas células que se requiere para el trasplante o que resulta de la infección por VIH, conllevan infecciones por virus herpéticos primarias graves o reactivadas. En casi todas las infecciones víricas son importantes las respuestas de anticuerpos y pueden brindar protección completa en muchas de las infecciones por virus de RNA. La administración de concentrados inmunoglobulínicos específicos puede paliar incluso infecciones por virus herpéticos. Las respuestas de los linfocitos T pueden contribuir decisivamente a la resistencia a las infecciones por los virus de RNA. Los linfocitos T citotóxicos que son específicos de la nucleoproteína del virus de la influenza pueden generar alguna protección que es independiente de los cambios víricos en la hemaglutinina.

La resistencia del hospedador tiene consecuencias. Sin duda, aspectos de la respuesta del hospedador contribuyen a las manifestaciones fisiopatológicas y los síntomas de infección vírica. La inflamación en los sitios de dicha infección puede aumentar las tasas de muerte celular local. Aún más, las respuestas inmunitarias a la infección vírica en principio pueden originar un ataque inmunitario de epítopos afines en células normales y más adelante surgir autoinmunidad. Se han

corroborado los efectos mencionados en modelos de experimentación, pero no se ha precisado la participación que tienen en las manifestaciones autoinmunitarias de infecciones víricas primarias o recurrentes en seres humanos.

Interferones

Todas las células del humano sintetizan interferones alfa o beta por reacción a la infección vírica. La inducción de una respuesta de interferón suele deberse a la presencia de RNA vírico de doble cadena, que puede proceder de virus RNA y DNA. El IFN-γ no tiene relación directa con los IFN-α o -β, y lo producen principalmente las células NK y los linfocitos T inmunitarios que responden a la IL-12. Los IFN-α y -β se unen al receptor del IFN-α, mientras que el IFN-γ se une a un receptor diferente pero relacionado. Ambos receptores envían su señal a través de cinasas JAK vinculadas al receptor y otras proteínas citoplásmicas, como las proteínas "STAT" (transductores de señales y activadores de la transcripción). Estas proteínas sufren una fosforilación de tirosina por las cinasas JAK, se desplazan hasta el núcleo y transactivan los promotores de genes celulares específicos. Los IFN inducen a escala transcripcional tres tipos de efectos contra los virus. El primero consiste en la inducción de 2'-5' oligo(A) sintasas, que requieren RNA de doble cadena para la activación. La sintasa activada polimeriza los oligo(A), activando así la RNAasa L, que a su vez degrada el RNA de cadena simple. El segundo efecto consiste en la inducción de la PKR, una serina y treonina cinasa que también se activa por el RNA de doble cadena. La PKR fosforila e inhibe el factor de inicio de la traducción eIF2-α, impidiendo la síntesis proteínica en la célula infectada. El tercer efecto consiste en la inducción de proteínas Mx, una familia de trifosfatasa de guanosina (GTPasa) de especial importancia en la inhibición de la replicación del virus de la gripe y del virus de estomatitis vesicular (*vesicular stomatitis virus*, VSV). Ninguno de estos efectos de los IFN está específicamente dirigido contra el virus; la síntesis de RNA y de proteínas en la célula infectada se inhibe de forma global al inhibirse la síntesis de proteína celular. El IFN probablemente contribuya a la muerte de la célula infectada.

Estudios virológicos diagnósticos

En la actualidad se emplean métodos muy diversos para diagnosticar infecciones víricas. Siguen siendo procedimientos "normativos" el estudio serológico y el aislamiento de virus en cultivo hístico. En general se aceptan como datos diagnósticos de una infección vírica aguda la elevación de los títulos de anticuerpos contra antígenos específicos del virus en el suero durante la fase aguda y de convalecencia y un cambio de anticuerpos IgM a IgG. Tradicionalmente, los anticuerpos específicos del virus se han detectado por hemadsorción, hemaglutinación o inmunofluorescencia indirecta. Los análisis de inmunofluorescencia utilizan células infectadas por el virus fijadas como objetivo para los anticuerpos séricos. Los análisis de hemadsorción y hemaglutinación miden la capacidad de los anticuerpos séricos contra las proteínas hemaglutininas de virus RNA para inhibir la adsorción o aglutinación inducida por el virus. El diagnóstico serológico se basa en una elevación superior a cuatro veces de la concentración de anticuerpos IgG cuando se analizan los sueros de la fase aguda y de la fase de convalecencia al mismo tiempo. Un descenso simultáneo del título de anticuerpos

IgM confirma una infección vírica primaria reciente. Los análisis de inmunofluorescencia, hemadsorción y hemaglutinación requieren un trabajo muy intenso, por lo que están siendo sustituidos por la prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA). La ELISA utiliza por lo general proteínas víricas específicas purificadas a partir de células infectadas por el virus o producidas mediante tecnología de DNA recombinante. Estos antígenos víricos se acoplan a una fase sólida, donde se pueden incubar con suero, lavar para eliminar los anticuerpos inespecíficos y dejar reaccionar con un reactivo ligado a enzimas para detectar anticuerpos IgG o IgM humanos que se adhieren específicamente al antígeno vírico en la fase sólida. La cantidad de anticuerpos se cuantifica mediante la intensidad de una reacción coloreada mediada por la enzima ligada. La ELISA puede automatizarse y ser más sensible que los análisis de inmunofluorescencia, hemaglutinación o hemadsorción. El método de transferencia Western determina los anticuerpos contra múltiples proteínas víricas de forma simultánea. Las proteínas se separan por tamaño y se transfieren a una membrana inerte, donde se incuban con los anticuerpos séricos. La transferencia Western tiene un control de especificidad interno, ya que puede compararse el nivel de reactividad para proteínas víricas y para proteínas celulares en la misma muestra. La inmunotransferencia Western necesita evaluación individual y es un método inherentemente difícil en su cuantificación o automatización.

El aislamiento del virus en un cultivo hístico depende de la infección de las células susceptibles y de la amplificación a través de la replicación del virus en las células infectadas. Los virus que proliferan en cultivo hístico a menudo se identifican por su efecto detectado por microscopia óptica. Por ejemplo, el HSV produce un efecto citopático típico en las células renales de conejo a los tres días. Otros efectos citopáticos de los virus a veces no tienen tanta utilidad diagnóstica y requieren la confirmación mediante la tinción con anticuerpos monoclonales específicos del virus. También se identifican por hemadsorción o por interferencia, virus que proliferan en cultivo hístico; por ejemplo, células infectadas del virus de rubeola resisten la lisis por virus ECHO. El microscopio electrónico permite identificar el tipo de virus en tejido o cultivo hístico (en el supuesto de que la muestra haya alterado la morfología celular según se observa en la microscopia óptica).

La eficacia y la velocidad con la que se identifican los virus pueden mejorarse si el cultivo a corto plazo se combina con un método de detección inmunológica. Con "*shell-vial*" (cultivo más centrifugación) de células en cultivo hístico en crecimiento en un cubreobjetos, la infección vírica puede detectarse mediante la tinción con un anticuerpo monoclonal contra una proteína específica del virus expresada de forma precoz en la replicación viral. Así, las células infectadas por el virus pueden detectarse en el plazo de horas o días tras la inoculación, es decir, antes de las diversas rondas de replicación que se requerirían para producir un efecto citopático visible.

La sensibilidad del aislamiento de los virus depende en gran medida de la recogida de las muestras del sitio apropiado y su rápido transporte en el medio apropiado al laboratorio de virología. El transporte rápido asegura la viabilidad del virus y limita el sobrecrecimiento bacteriano y fúngico. Los virus con envoltura lipídica suelen ser mucho más sensibles que los virus sin envoltura a los

efectos de la congelación y la descongelación. El lugar más apropiado para el cultivo depende de la patogenia del virus en cuestión. Los aspirados nasofaríngeos, traqueales o endobronquiales son más apropiados para la identificación de los virus respiratorios. Los cultivos de esputo no suelen ser apropiados debido a que la contaminación bacteriana y la viscosidad ponen en peligro la viabilidad celular en el cultivo hístico. Los aspirados de líquido vesicular son útiles para el aislamiento del HSV y del VZV. Los aspirados nasofaríngeos y las muestras de heces pueden resultar útiles en casos de fiebre y exantema en los que se sospeche una infección por enterovirus. Los adenovirus pueden cultivarse en la orina de los pacientes con cistitis hemorrágica. El CMV puede aislarse a menudo en cultivos de orina o en la capa leucocitaria de la sangre periférica. El material obtenido por biopsia puede cultivarse de forma eficaz cuando los virus infectan órganos importantes, como en la encefalitis por virus herpéticos o en la neumonía por adenovirus. El aislamiento del virus no necesariamente establece la causalidad de la patología. Muchos virus colonizan de forma persistente o intermitente superficies mucosas humanas normales. No es raro que la saliva sea positiva para los virus herpéticos, y las muestras de orina normales son positivas para el CMV. Es muy probable que el aislamiento en sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) o muestras de biopsia sea diagnóstico de infección vírica importante.

Otro método que busca incrementar la rapidez del diagnóstico vírico es la valoración directa en busca de antígenos o efectos citopáticos. Las células infectadas por virus y obtenidas del paciente pueden detectarse por tinción con anticuerpos monoclonales específicos de virus; por ejemplo, células epiteliales obtenidas por aspiración nasofaríngea que se tiñen con diversos anticuerpos monoclonales contra virus de las vías respiratorias. La preparación de Tzanck puede utilizarse para identificar células gigantes multinucleadas en lesiones inducidas por HSV o VZV. Tales preparaciones pueden mejorar con el empleo de anticuerpos monoclonales específicos de HSV o VZV. Estos anticuerpos también se utilizan en estudios histopatológicos, para identificar células infectadas por virus.

Los adelantos en la tecnología de los ácidos nucleicos pueden revolucionar la virología diagnóstica. Debido a la velocidad y la sensibilidad de las pruebas que amplifican directamente cantidades mínimas de los ácidos nucleicos víricos presentes en las muestras clínicas, la detección ya no depende de virus viables y de la replicación del virus. Por ejemplo, la amplificación y la detección de los ácidos nucleicos de HSV que entran en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con encefalitis por este virus pueden ser más sensibles que los cultivos de HSV de líquido cefalorraquídeo. La extrema sensibilidad de estas pruebas también puede ser problemática, dado que cantidades insignificantes de contaminación pueden causar positivos falsos. Además, la detección de ácidos nucleicos víricos no indica necesariamente una enfermedad inducida por el virus. Los virus herpéticos pueden producir una infección asintomática persistente.

La medición de la cantidad de RNA o DNA del virus en sangre periférica se está convirtiendo en un medio importante para detectar los pacientes que se encuentran en situación de mayor riesgo de sufrir una enfermedad inducida por un virus y para evaluar la respuesta clínica a la quimioterapia

contra el virus. Las técnicas de ácidos nucleicos para cuantificación del RNA se utilizan sistemáticamente en enfermos de SIDA para valorar la respuesta a agentes antivíricos y detectar resistencia a ellos o incumplimiento del régimen terapéutico. Las mediciones del número de virus también pueden resultar útiles para evaluar el tratamiento de personas con infecciones por HBV y HCV. La tinción directa con anticuerpos monoclonales específicos de CMV para cuantificar las células infectadas por el virus en la sangre periférica o la antigenemia de CMV, es útil para identificar a los sujetos inmunodeprimidos que estén en riesgo de sufrir enfermedad inducida por CMV. Con la misma finalidad, se ha aprobado el uso en seres humanos de métodos basados en técnicas de ácido nucleico.

Farmacoterapia contra infecciones víricas

Los antivíricos específicos han revolucionado el tratamiento de las infecciones herpética y por VIH. También se han sintetizado fármacos eficaces contra la influenza A y moderadamente eficaces contra infecciones por el virus sincitial respiratorio y HCV. Sin embargo, la aparición de cepas farmacorresistentes en personas tratadas puede limitar la eficacia terapéutica. El número creciente de antivíricos con puntos distintos de acción en los virus ha dado importancia clínica a la identificación de los virus farmacorresistentes, particularmente en la infección por VIH. Esa resistencia en los virus herpéticos es un problema más bien infrecuente. La genotipificación de VIH es un método nuevo para la identificación rápida de virus farmacorresistentes. La resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa o de la proteasa se han relacionado con mutaciones específicas en los genes que codifican estas enzimas. La identificación de estas mutaciones por amplificación mediante reacción en cadena de la polimerasa y secuenciación puede mostrar utilidad clínica para identificar agentes antivirales que todavía suelen ser eficaces. La genotipificación del HCV también puede ayudar a identificar a los pacientes que logran beneficiarse de un tratamiento de combinación.

Vacunación para evitar infecciones víricas

Las vacunas antivirales (antivíricas) constituyen uno de los logros más sobresalientes de la ciencia médica. Se ha logrado erradicar la viruela, excepto como posible arma de guerras biológicas o bioterrorismo (cap. 205). Pronto seremos testigos de la erradicación del virus de la poliomielitis. Será factible frenar o eliminar el sarampión. También podrá evitarse el exceso de mortalidad por epidemias de influenza, y ha disminuido la amenaza de pandemias de dicha enfermedad. La vacunación amplísima contra HBV ha aminorado extraordinariamente la frecuencia de hepatitis aguda y crónica y cabe esperar que disminuya también en grado extraordinario la incidencia de carcinoma hepatocelular. Han sido atenuados en cultivos preparados en la forma de vacunas y aplicados ampliamente en los países desarrollados, virus como los de la rubeola, la parotiditis y la varicela. El acceso a proteínas purificadas preparadas por bioingeniería genética a partir de virus vivos, así como las estrategias de bioingeniería basadas en DNA, han permitido evitar infecciones graves con otros virus. La divergencia evolutiva de VIH y HCV y la exposición repetida "de alto nivel" en algunas poblaciones complican la obtención de vacunas eficaces contra esos agentes. Es

posible que sean útiles en exposiciones de "bajo nivel" inmunógenos que incorporan múltiples epítopos de linfocitos B y T. Las preocupaciones respecto al uso del virus de la viruela y otros con fines de agresión organizada puede crear la necesidad de conservar la inmunidad a los agentes que no están en la naturaleza.

Virus como nuevos agentes terapéuticos

En el laboratorio experimental se han obtenido virus para el desarrollo de bioterapias o de vacunas nuevas. Es posible introducir genes alógenos en ácidos nucleicos víricos y utilizar los vectores del virus recombinante para infectar al paciente o sus células ex vivo. Los retrovirus se integran en el genoma celular y se han utilizado para sustituir funcionalmente al gen anormal en las células T de personas con inmunodeficiencia combinada grave (*severe combined immunodeficiency*, SCID) y con ello restaurar la función inmunitaria. Se exploran también los adenovirus como AAV y los retrovirus obtenidos por tecnología de bioingeniería, para usarse en enfermedades causadas por defectos de un solo gen, como la fibrosis quística y la hemofilia. También en experimentos se han utilizado los poxvirus y los adenovirus obtenidos por biotecnología, como vectores de la vacuna. Los vectores víricos están en fase de análisis experimental en cuanto a la expresión de citocinas, para mejorar la inmunidad contra las células tumorales o para expresar proteínas que amplíen la sensibilidad de dichas células a quimioterapéuticos.

Para mejorar la seguridad en estudios clínicos se utilizan a menudo virus que no se multiplican. Entre los posibles incidentes adversos que origina la transferencia génica mediada por virus destaca la inducción de respuestas inmunitarias inflamatorias y antivíricas. Los adenovirus contienen muchas proteínas inmunógenas y, dado que prevalece la infección por adenovirus "natural", la inmunidad a la infección por adenovirus puede disminuir la eficacia de la geneterapia adenovírica o intensificar las respuestas inflamatorias a ellas. La integración, otra complicación de la geneterapia mediada por virus, es útil en la geneterapia permanente, pero las integraciones inducen a veces enfermedad al intensificar o interrumpir la expresión de importantes genes celulares.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Fields BN et al (eds): *Virology,* 4th ed. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2000

Hacein-Bey-Abina S et al: Sustained correction of X-linked severe combined immunodeficiency by ex vivo gene therapy. N Engl J Med 346:1185, 2002 [PMID: 11961146]

Holmes KV: SARS-associated coronavirus. N Engl J Med 348:1948, 2003 [PMID: 12748314]

Johnson WE, Desrosiers RC: Viral persistence: HIV's strategies of immune system evasion. Annu Rev Med 53:499, 2002 [PMID: 11818487]

Katze MG et al: Viruses and interferon: A fight for supremacy. Nat Rev Immunol 2:675, 2002 [PMID: 12209136]

Lennette EH, Smith TF (eds): *Laboratory Diagnosis of Viral Infections.* New York, Marcel Dekker, 1999

Roulston A et al: Viruses and apoptosis. Annu Rev Microbiol 53:577, 1999 [PMID: 10547702]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Quimioterapia antivírica, excluidos los fármacos antirretrovíricos: introducción

La síntesis de fármacos para la quimioprofilaxis y la quimioterapia antivírica es un campo de investigación médica relativamente reciente pero de gran actividad actual. En los últimos años se han realizado adelantos importantes en la elaboración de nuevos fármacos para el tratamiento de diversas infecciones víricas. A pesar de estos adelantos, el campo del tratamiento contra los virus (tanto el número de fármacos antivíricos como nuestros conocimientos acerca de su uso óptimo) sigue quedando a distancia del campo de la quimioterapia antibacteriana, en el que se han acumulado más de 60 años de experiencia.

El desarrollo de fármacos antivirales plantea un conjunto de problemas específicos. Los virus se replican intracelularmente, y a menudo utilizan las enzimas, las macromoléculas y los orgánulos de las células del hospedador para la síntesis de las partículas víricas. Por tanto, los compuestos antivíricos deben poseer la facultad de distinguir claramente entre las funciones celulares y las actividades propias de los virus con un alto nivel de especificidad. Los agentes que carezcan de esta selectividad probablemente son demasiado tóxicos para su uso clínico.

El diseño de pruebas de laboratorio para ayudar a los médicos en el uso apropiado de los fármacos antivíricos también se encuentra en sus primeros años de vida. Los análisis fenotípicos y genotípicos para evaluar la resistencia a los fármacos antivíricos son cada vez de uso más extendido, y se están empezando a definir las correlaciones entre los resultados de laboratorio y los resultados en diversos contextos clínicos. Es de destacar el desarrollo de métodos extremadamente sensibles y específicos para medir la concentración de los virus en la sangre (*carga vírica*), que permiten valorar directamente el efecto antivírico de una pauta farmacológica determinada en el hospedador. Las determinaciones de la carga vírica han sido de utilidad para identificar el riesgo de avance de la enfermedad en los pacientes con determinadas infecciones víricas y en la identificación de los pacientes para los que la quimioterapia antivírica podría ofrecer mayores beneficios. Al igual que cualquier otra prueba de laboratorio *in vitro*, estas pruebas dan resultados que probablemente dependan de forma sustancial de las técnicas de laboratorio empleadas (y probablemente varíen con ellas).

La información relativa a la farmacocinética de algunos agentes antivíricos, en particular en contextos clínicos diferentes, es limitada. No se cuenta con forma generalizada de los métodos

apropiados para medir las concentraciones de los agentes antivíricos, ante todo de sus porciones activas dentro de las células; se trata en gran medida de procedimientos de investigación. Hay, pues, pocas directrices que permitan ajustar la dosificación de los agentes antivíricos con el fin de obtener la máxima actividad antivírica con la mínima toxicidad posible. Por tanto, el empleo clínico de los agentes antivíricos debe acompañarse de una estrecha vigilancia para detectar la aparición de posibles efectos adversos no previstos.

A semejanza de lo que ocurre con otras infecciones, en la evolución de las causadas por virus influye profundamente la interrelación del agente patógeno con el complejo conjunto de defensas del hospedador. Elementos determinantes en la culminación de las infecciones por virus son la presencia o ausencia de inmunidad preexistente y la capacidad de desencadenar respuestas inmunitarias mediadas por elementos humorales, celulares o de ambos tipos. Es importante considerar el estado de las defensas del hospedador cuando se utilicen o evalúen los agentes antivíricos.

Como con cualquier tratamiento, la utilización óptima de los compuestos antivíricos requiere un diagnóstico específico y a tiempo. En algunas infecciones víricas, como el herpes zoster, las manifestaciones clínicas son tan características que el diagnóstico puede establecerse sólo por el cuadro clínico. En otras infecciones víricas, como la gripe A, los datos epidemiológicos (p. ej., la documentación de un brote que afecta a la colectividad) pueden utilizarse para establecer un diagnóstico de presunción, con muchas posibilidades de acertar. Sin embargo, en la mayor parte de las restantes infecciones víricas, entre ellas la encefalitis por virus del herpes simple, las infecciones por citomegalovirus distintas de la retinitis y las infecciones por enterovirus, la certeza diagnóstica no puede basarse sólo en el cuadro clínico. En tales casos es preciso recurrir a técnicas diagnósticas para virus rápidas y no invasoras. En los últimos años se han realizado adelantos considerables en la puesta a punto de estas pruebas, que se encuentran disponibles en la actualidad para el diagnóstico de diversas infecciones víricas.

A pesar de las dificultades citadas, se ha establecido claramente la eficacia de diversos compuestos antivíricos mediante estudios rigurosamente desarrollados y controlados. Se describen a continuación y se resumen en el cuadro 162-1 los compuestos disponibles en la actualidad o los que serán autorizados oficialmente en un futuro próximo para su uso clínico contra las infecciones víricas distintas de las causadas por el virus de inmunodeficiencia humana. Los fármacos antirretrovirales se describen en el capítulo 173.

Cuadro 162-1. Quimioterapia y quimioprofilaxis con antivíricos

Infección	Fármaco	Vía	Dosis	Comentarios
Influenza A y B				
Profilaxis	Amantadina[a] o rimantadina[a]	Oral	Adultos: 200 mg/día durante el período de peligro	El tratamiento debe continuar lo que dure el brote. Habrá que disminuir la dosis de la amantadina y la rimantadina en personas en insuficiencia renal y en ancianos. Los fármacos se pueden administrar junto con la vacuna de virus inactivados.
			Niños de nueve años o menores: 5 mg/kg al día (máximo, 150 mg/día)	
	Oseltamivir	Oral	Niños de 13 años o mayores: 75 mg/día	
Tratamiento	Zanamivir	Inhalado por la boca	10 mg c/12 h durante 5 días en adultos y niños de 7 años y mayores	El zanamivir y el oseltamivir acortan los síntomas 1.0-1.5 y 1.3 días, respectivamente, en cuadros no complicados si se comienza su uso en un plazo de dos días desde el comienzo del trastorno; su empleo está en estudio en la forma complicada de la enfermedad. El zanamivir puede exacerbar el broncoespasmo en asmáticos. Se puede disminuir la frecuencia de los efectos adversos del oseltamivir, como son náusea y vómito, si se administra junto con alimentos. La amantadina y la rimantadina son eficaces en la influenza no complicada. Ninguno de estos medicamentos se ha estudiado en detalle
	Oseltamivir	Oral	75 mg bid durante 5 días en adultos y 2 mg/kg durante 5 días hasta un total de 45 mg bid en niños de 1-12 años	
	Amantadina[a]	Oral	100-200 mg/día en adultos y la misma dosis para niños, durante 5-7 días	

	Rimantadina[a]	Oral	100-200 mg/día durante 5-7 días en adultos	en casos complicados (p. ej., neumonía).
Infección por RSV	Ribavirina	Aerosol de partículas finas	Administración continua desde el depósito que contiene 20 mg/ml durante 3-6 días	La ribavirina se utiliza para el tratamiento de lactantes y niños de corta edad hospitalizados por neumonía y bronquiolitis por RSV.
Retinitis por CMV en hospedador inmunodeficiente (SIDA)	Ganciclovir	IV	5 mg/kg dos veces al día durante 14-21 días, para seguir con 5 mg/kg/día como dosis de sostén	El ganciclovir, el valganciclovir, el foscarnet y el cidofovir han sido aprobados para el tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes de SIDA. Se utilizan también en colitis, neumonía o síndromes de "consunción" asociados con CMV y para evitar la enfermedad por CMV en quienes han recibido trasplantes. El valganciclovir ha sustituido en gran medida al ganciclovir oral y se usa frecuentemente en vez del ganciclovir IV. El foscarnet no es mielosupresor y es activo contra los virus herpéticos resistentes a aciclovir y ganciclovir.
		Oral	1 g tid como dosis de sostén	
	Valganciclovir	Oral	900 mg bid durante 21 días; seguir con 900 mg/día como dosis de sostén	
	Foscarnet	IV	60 mg/kg c/8 h durante 14-21 días, para seguir con 90-120 mg/kg/día como dosis de sostén	
	Cidofovir	IV	5 mg/kg una vez por semana durante dos semanas, para seguir una vez cada 2 semanas; se administra junto con probenecid	
Varicela				

Hospedador inmunocompetente	Aciclovir	Oral	20 mg/kg (máximo, 800 mg) 4 o 5 veces al día durante 5 días	El tratamiento brinda beneficio clínico pequeño si se emprende en término de 24 h de haber comenzado la erupción.
Hospedador inmunodeficiente	Aciclovir	IV	500 mg/m^2 c/8 h durante 7 días	Cabe pensar en el cambio al valaciclovir oral una vez que ha cedido la fiebre y no hay signos de afección visceral.
Encefalitis por herpes simple	Aciclovir	IV	10 mg/kg c/8 h durante 14-21 días	Los resultados son óptimos cuando el tratamiento se inicia tempranamente. Algunas autoridades recomiendan el tratamiento durante 21 días, para evitar recidivas.
Herpes simple neonatal	Aciclovir	IV	10 mg/kg c/8 h durante 14-21 días	Son frecuentes las complicaciones graves a pesar del tratamiento. Se ha sugerido la administración oral prolongada de aciclovir después de la aplicación IV inicial, ante las secuelas a largo plazo asociadas con las recidivas cutáneas de la infección por HSV.
Herpes simple en genitales				
Primario (tratamiento)	Aciclovir	IV	5 mg/kg c/8 h durante 5-10 días	La vía IV es la preferente contra infecciones cuya gravedad obliga a la hospitalización o cuando surgen complicaciones neurológicas.

		Oral	200 mg 5 veces al día durante 10 días	La vía oral es la preferida en pacientes cuyo estado no justifica la hospitalización. Es necesario conservar la hidratación adecuada.
		Tópico	Pomada al 5%; 4-6 aplicaciones al día durante 7-10 días	El uso tópico –suplementado en gran medida por el tratamiento oral– puede ahorrar a la embarazada la administración sistémica. No se afectan los síntomas de tipo general ni las zonas no tratadas.
	Valaciclovir	Oral	1 g bid durante 10 días	El valaciclovir parece tener la misma eficacia que el aciclovir, pero puede administrarse en lapsos menos frecuentes.
	Famciclovir	Oral	250 mg bid durante 5-10 días[b]	El famciclovir parece tener eficacia similar a la del aciclovir.
Recurrente (tratamiento)	Aciclovir	Oral	200 mg 5 veces al día durante 5 días	El efecto clínico es modesto y mejora si el tratamiento se inicia tempranamente. El tratamiento no modifica las tasas de recidiva.
	Famciclovir	Oral	125 mg bid durante 5 días	
	Valaciclovir	Oral	500 mg bid durante 3 días	
Recurrente (supresión)	Aciclovir	Oral	400 mg bid durante 12 meses o más	La terapéutica supresiva se recomienda sólo en pacientes que tienen cada año por lo menos 6 a 10 recidivas. Ocasionalmente se observan recidivas a pesar del tratamiento y también hay "propagación" asintomática de virus.

	Valaciclovir	Oral	500-1 000 mg/día	La necesidad de terapéutica supresiva debe revalorarse después de un año. La supresión con valaciclovir reduce la transmisión de HSV en genitales, en parejas discordantes.
	Famciclovir	Oral	125-250 mg bid	
Herpes simple mucocutáneo en hospedador inmunodeficiente				
Tratamiento	Aciclovir	IV	250 mg/m^2 c/8 h durante 7 días	La selección de las vías IV u oral depende de la gravedad de la infección y de la capacidad del individuo para ingerir sus medicamentos. Las presentaciones oral o IV han suplantado a la aplicación local (tópica), excepto en el caso de lesiones pequeñas y fácilmente accesibles. El foscarnet se utiliza contra virus resistentes a aciclovir.
		Oral	400 mg 5 veces al día durante 10 días	
		Tópico	Pomada al 5%; 4-6 aplicaciones al día durante 7 días o hasta lograr curación	
	Valaciclovir	Oral	1 g tid durante 7 días[b]	
	Famciclovir	Oral	500 mg bid durante 4 días[c]	
Prevención de recidivas durante la inmunodepresión intensa	Aciclovir	Oral	200 mg qid	El tratamiento se efectúa durante períodos en que se espera inmunodepresión intensa; por ejemplo, durante la quimioterapia antineoplásica o después de trasplante, y suele continuarse durante dos a tres meses.
		IV	5 mg/kg c/12 h	
	Valaciclovir	Oral	1 g tid[b]	
	Famciclovir	Oral	500 mg bid[b]	

Herpes simple bucolabial (recurrente)	Penciclovir	Tópico	Crema al 1.0% aplicada c/2 h durante horario diurno durante 4 días	El tratamiento abrevia el lapso de curación y los síntomas, 0.5-1.0 días (en comparación con placebo).
	Valaciclovir	Oral	2 g c/12 h durante un día	El tratamiento que se inicia al presentarse el primer síntoma acorta un día la duración de la enfermedad.
	Famciclovir[b]	Oral	500 mg tid durante 5 días	El tratamiento que se comienza 48 h después de exposición a la luz UV acorta en dos días el tiempo hasta la curación.
	Docosonal[d]	Tópico	Crema al 10% 5 veces al día hasta la curación	La aplicación del fármaco al surgir los primeros síntomas acorta en un día el lapso hasta la curación.
Queratitis por herpes simple	Trifluridina	Tópico	Una gota de solución oftálmica al 1% c/2 h en horario diurno, máximo, 9 gotas/ día	El tratamiento debe emprenderse en consulta con un oftalmólogo.
	Vidarabina	Tópico	1 segmento de 0.5 cm de pomada oftálmica al 3% cinco veces al día	
Herpes zoster				
Hospedador inmunodeficiente	Aciclovir	IV	500 mg/m^2 c/8 h durante 7 días	La eficacia en el zoster circunscrito es más notable si se emprende tempranamente el tratamiento. El foscarnet puede utilizarse contra infecciones por VZV resistentes al aciclovir.
		Oral	800 mg 5 veces al día durante 7 días	
	Famciclovir	Oral	500 mg tid durante 10 días[b]	

Hospedador inmunocompetente	Valaciclovir	Oral	1 g tid durante 7 días	El valaciclovir puede ser más eficaz que el aciclovir para el alivio del dolor; por lo demás, ejerce un efecto similar en las lesiones cutáneas y debe administrarse en un lapso de 72 h de haber comenzado la erupción.
	Famciclovir	Oral	500 mg c/8 h durante 7 días	La duración de la neuralgia herpética se abrevia en comparación con lo que se observa con placebo. El famciclovir en forma global mostró eficacia semejante a la del aciclovir en un estudio comparativo. Debe administrarse ≤72 h de haber comenzado la erupción.
	Aciclovir	Oral	800 mg 5 veces al día durante 7-10 días	El aciclovir origina resolución más rápida de las lesiones cutáneas que el placebo, y alivia moderadamente los síntomas agudos si se toma en un lapso de 72 h de haber comenzado la erupción. En combinación con dosis decrecientes de prednisona, el aciclovir mejora el pronóstico en cuanto a calidad de vida.

Herpes zoster oftálmico	Aciclovir	Oral	600 mg 5 veces al día durante 10 días	El tratamiento reduce las complicaciones oculares, incluida la queratitis ocular y la uveítis.
Condiloma acuminado	IFN-α2b	Intralesional	Un millón de U por verruga (máximo 5) tres veces por semana durante 3 semanas	El tratamiento intralesional suele originar regresión de las verrugas, pero a menudo reaparecen. La administración parenteral puede resultar útil si las lesiones son muchas.
	IFN-αn3	Intralesional	250 000 U por verruga (máximo 10) 2 veces por semana incluso 8 semanas	
Hepatitis B crónica	IFN-α2b	SC o IM	5 millones de U/día o 10 millones de U tres veces por semana durante 16 semanas	El antígeno e y el DNA de la hepatitis B se eliminan en 33 a 37% de los casos. También se observa mejoría histopatológica.
	Lamivudina	Oral	100 mg/día durante 12-18 meses; 150 mg bid como parte del tratamiento	Eficacia semejante a la del interferón, pero mejor tolerancia. Aparece resistencia en 24% de quienes lo reciben.
	Adefovir dipivoxílico	Oral	10 mg/día durante 12 meses	Se ha corroborado normalización de los niveles de ALT en 48 a 72% de quienes reciben el fármaco, y mejoría en la imagen histopatológica del hígado, en 53 a 64%. El adefovir es eficaz en la hepatitis B resistente a lamivudina. Es importante la vigilancia seriada de la función renal.

Hepatitis C crónica	IFN-α2a o IFN-α2b	SC o IM	3 millones de U tres veces por semana durante 12-18 meses	Se ha corroborado normalización de los niveles de ALT en 54% de quienes reciben el producto, pero se sostiene solamente en 28%. Se observa mejoría en la imagen histopatológica del hígado.
	IFN-α2b con ribavirina	SC o IM (IFN), u oral (ribavirina)	3 millones de U tres veces por semana (IFN)/1 000 a 1 200 mg/ día (ribavirina) durante 6-12 meses	El tratamiento de combinación origina respuestas sostenidas hasta en 40 a 50% de los casos tratados.
	IFN-α2b pegilado	SC	1 μg/kg semanalmente durante 12-24 meses	La eliminación más lenta de IFN pegilados en comparación con los preparados comunes, permite administrarlos una vez por semana. Al parecer las presentaciones pegiladas son mejores que las corrientes en cuanto a tolerabilidad y eficacia, como producto único o en combinación con ribavirina. Se observaron respuestas virológicas sostenidas en 42-46% de pacientes con genotipo 1 y en 76-82% de los que tienen genotipo 2 o 3.
	IFN-α2a pegilado	SC	180 μg/kg semanalmente durante 12-24 meses	
	IFN-α2b pegilado con ribavirina	SC (IFN), u oral (ribavirina)	1 μg/kg semanalmente (IFN)/800-1 200 mg/día (ribavirina) durante 12-24 meses	
	IFN-α2a pegilado con ribavirina	SC (IFN), u oral (ribavirina)	180 μg/kg semanalmente (IFN)/1 000-1 200 mg/día (ribavirina) durante 12-24 meses	
	IFN alfacon	SC	9-15 μg 3 veces por semana durante 6-12 meses	Las dosis de 9 y 15 μg equivalen a dosis de IFN-α2a o IFN-α2b de 3 y 5 millones de U, respectivamente.

Hepatitis D crónica	IFN-α2a o IFN-α2b	SC o IM	9 millones de U tres veces por semana durante 12 meses	No se han corroborado la eficacia global, el régimen óptimo y la duración del tratamiento. Una vez que se interrumpe el tratamiento por lo común no persisten las respuestas.

[a] Influenza A solamente.

[b] No ha sido aprobado para esta indicación por la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos.

[c] Aprobado por la FDA para tratar a sujetos infectados por virus de la inmunodeficiencia humana.

[d] Ingrediente activo (behenilalcohol); se obtiene sin receta.

Abreviaturas: ALT, aminotransferasa de alanina; CMV, citomegalovirus; HSV, virus del herpes simple; IFN, interferón; RSV, virus sincitial respiratorio; UV, ultravioleta.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Fármacos antivíricos con actividad frente a las infecciones respiratorias

Amantadina y rimantadina

La amantadina y otra sustancia muy afín, la rimantadina, son aminas simétricas primarias con actividad antivírica limitada a los virus de la gripe A, cuya replicación inhiben interfiriendo con la pérdida de su envoltura tras haberse producido la infección de la célula. Esta interferencia puede atribuirse a la interacción de los compuestos con la proteína matricial M2 del virus de la gripe A, durante la cual se inhibe la función del canal iónico de la M2. La sustitución de un solo aminoácido en la proteína M2 es capaz de originar un virus que es resistente a la amantadina y a la rimantadina.

En estudios a gran escala en adultos jóvenes y en estudios de menor extensión en niños y ancianos se ha demostrado que la amantadina y la rimantadina son eficaces en la profilaxis de la gripe A. En dichos estudios se obtuvieron tasas de eficacia de 55 a 80% en la prevención de infecciones de tipo gripal e incluso se comunicaron índices más altos cuando se calcularon tasas de ataque de virus específicos. También se ha demostrado la eficacia de la amantadina y la rimantadina en el tratamiento de la gripe A en estudios realizados principalmente en adultos jóvenes y, en menor grado, en niños. La administración de estos compuestos 24 a 72 h después del comienzo de la enfermedad logró una reducción de casi 50% de la duración de los signos y síntomas, en comparación con un grupo tratado con placebo. Su eficacia sobre los signos y síntomas ha demostrado ser superior a la de los analgésicos antipiréticos más usuales. Se tienen sólo informes aislados sobre la eficacia de la amantadina o la rimantadina en la profilaxis o el tratamiento de las complicaciones de la gripe (p. ej., la neumonía).

La amantadina y la rimantadina sólo existen como preparados orales y por lo común se administran a los adultos una o dos veces al día en dosis de 100 a 200 mg/día. A pesar de su semejanza estructural, la farmacocinética de estos dos compuestos es diferente. La amantadina no se metaboliza y se excreta casi totalmente por el riñón, con una vida media de 12 a 17 h y unas concentraciones plasmáticas máximas de 0.4 μg/ml. La rimantadina experimenta metabolismo importante, formando derivados hidroxilados, y tiene una vida media de 30 h. Sólo se recupera en la orina entre 30 y 40% de la dosis administrada por vía oral. Las concentraciones plasmáticas máximas de la rimantadina son aproximadamente la mitad de las de la amantadina, pero la rimantadina alcanza una mayor concentración en las secreciones respiratorias que la amantadina. Para la profilaxis, estos compuestos deben administrarse diariamente durante el período de riesgo

(es decir, mientras dura el brote epidémico). Como tratamiento, la amantadina o la rimantadina suelen administrarse durante cinco a siete días.

Aunque estos compuestos suelen tolerarse bien, 5 a 10% de los pacientes que toman amantadina sufren efectos secundarios leves sobre el sistema nervioso central que consisten principalmente en mareos, ansiedad, insomnio y dificultad para concentrarse. Estas molestias desaparecen pronto al suspender el tratamiento. En dosis de 200 mg/día, la rimantadina se tolera mejor que la amantadina; en estudios a gran escala en adultos jóvenes, los efectos secundarios no fueron más frecuentes en quienes tomaban rimantadina que en quienes tomaban un placebo. Se han descrito también crisis convulsivas y agravamiento de la insuficiencia cardíaca en los enfermos tratados con amantadina, aunque no se ha establecido una relación causal. Debe reducirse la dosis de amantadina a 100 mg/día o menos en los pacientes con insuficiencia renal [es decir, en casos de tasas de depuración de creatinina (*creatinine clearance*, Cr_{Cl}) <50 ml/min] y en el anciano. Debe utilizarse una dosis de rimantadina de 100 mg/día en los pacientes con Cr_{Cl} <10 ml/min y en el anciano. Puede inducirse fácilmente resistencia a la amantadina y a la rimantadina *in vitro.* La aparición y probable transmisión de la resistencia del virus a estos fármacos se ha apreciado también *in vivo* tras su utilización para el tratamiento de niños o adultos. En Estados Unidos, tanto la amantadina como la rimantadina están autorizadas oficialmente para la profilaxis y el tratamiento de la gripe A en adultos y para la profilaxis en niños. La amantadina también está autorizada para su uso en el tratamiento de la gripe A en niños.

Zanamivir y oseltamivir

La neuraminidasa del virus de la gripe resulta esencial para la liberación del virus de las células infectadas y para su diseminación subsiguiente por las vías respiratorias del hospedador infectado. La enzima escinde los residuos de ácido siálico terminal, destruyendo de esta forma los receptores que reconoce la hemaglutinina vírica. El zanamivir, un análogo del ácido siálico, es un inhibidor de gran actividad y especificidad de las neuraminidasas de los virus de la gripe A y B. El oseltamivir es otro inhibidor de la neuraminidasa que es un análogo del estado de transición de la escisión del ácido siálico. Su actividad antineuraminidasa es similar a la del zanamivir. El fosfato de oseltamivir es un profármaco etil éster que se convierte en carboxilato de oseltamivir por acción de las esterasas en el hígado. Tanto el zanamivir como el oseltamivir actúan mediante inhibición competitiva y reversible del lugar activo de las neuraminidasas de los virus de la gripe A y B y tienen un efecto relativamente escaso sobre las enzimas de las células de los mamíferos. Como cabe esperar por sus diferentes mecanismos de acción, el zanamivir y el oseltamivir son activos frente a cepas del virus de la gripe que son resistentes a la amantadina y la rimantadina.

El zanamivir tiene una biodisponibilidad oral baja. Se inhala por vía oral por medio de un inhalador manual. Por esta vía, aproximadamente el 15% de la dosis se deposita en el tracto respiratorio inferior, y se detectan las concentraciones plasmáticas bajas del fármaco. El oseltamivir, que se administra por vía oral, tiene una biodisponibilidad oral superior a 60% y una vida media plasmática de 7 a 9 h. Este fármaco se excreta sin metabolizar, principalmente por el riñón.

El zanamivir inhalado por vía intranasal suele tolerarse bien, aunque son posibles exacerbaciones de asma. Los efectos tóxicos más frecuentes con el oseltamivir por vía oral son la náusea, las molestias digestivas y (menos frecuentemente) el vómito. Las molestias digestivas suelen ser transitorias y son menos probables si el fármaco se administra con alimentos. En los ensayos clínicos todavía no se han comunicado efectos tóxicos clínicos o de laboratorio graves con zanamivir ni oseltamivir.

El zanamivir inhalado y el oseltamivir por vía oral han sido eficaces en el tratamiento de la gripe A o B de aparición natural en adultos por lo demás sanos. En estudios controlados con placebo, ambos fármacos acortaron la enfermedad en uno a 1.5 días de tratamiento cuando se administraron en el transcurso de los dos primeros días del inicio de aquélla. El zanamivir inhalado una vez al día o el oseltamivir administrado por vía oral proporcionan una profilaxis eficaz frente a la enfermedad vinculada al virus de la gripe A documentada por el laboratorio. La aparición de virus resistentes al zanamivir o al oseltamivir parece ser infrecuente en los estudios clínicos realizados hasta la fecha.

La Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos ha aprobado al zanamivir y al oseltamivir para tratar la influenza en adultos y en niños (de siete años de edad o más en el caso del zanamivir y de un año de edad o más en el del oseltamivir) que hayan estado sintomáticos por dos días o menos. Se ha aprobado el empleo del oseltamivir como profiláctico contra la influenza en personas de 13 años de edad o mayores.

Ribavirina

La ribavirina es un análogo sintético de los nucleósidos que inhibe diversos virus DNA y RNA. El mecanismo de acción de la ribavirina no está totalmente precisado, y puede ser diferente en los distintos tipos de virus. El 5'-monofosfato de ribavirina bloquea la conversión del 5'-monofosfato de inosina en 5'-monofosfato de xantosina e interfiere en la síntesis de los nucleótidos de guanina, así como en la síntesis del DNA y del RNA. El 5'-monofosfato de ribavirina inhibe también la formación de la caperuza de RNA mensajero específico del virus en ciertos sistemas víricos. En los estudios destinados a demostrar la eficacia de la ribavirina, este compuesto se ha administrado en forma de aerosol de finas partículas. Se ha utilizado para tratar las infecciones del lactante por el virus sincitial respiratorio (*respiratory syncytial virus*, RSV) y, en menor grado, la parainfluenza en los niños y la gripe A y B en los adultos jóvenes. En la infección del lactante por RSV, la administración en aerosol continuo de ribavirina durante tres a seis días logró una resolución más rápida de la enfermedad y una desaparición más precoz de los signos de las vías respiratorias inferiores, y la desaturación de oxígeno arterial fue menos pronunciada que la observada en los grupos tratados con placebo. También tiene un efecto clínico beneficioso en los lactantes con RSV que precisan respiración asistida. Se ha administrado ribavirina en aerosol a adultos con infecciones graves por RSV y por virus de la parainfluenza (incluidos enfermos con inmunodepresión), aunque el efecto beneficioso de este tratamiento, si es que existe, no está claro. En las infecciones por RSV, la ribavirina se administra frecuentemente combinada con inmunoglobulinas.

La administración oral de ribavirina no ha sido eficaz en el tratamiento de las infecciones por el virus de la gripe A. La administración oral o intravenosa de ribavirina ha disminuido la mortalidad entre los pacientes con fiebre de Lassa; en este sentido ha demostrado ser particularmente eficaz cuando se administra en los seis primeros días de la enfermedad. Se ha comunicado la eficacia clínica de la ribavirina intravenosa en el tratamiento de la fiebre hemorrágica con síndrome renal causado por el virus Hanta y como tratamiento para la fiebre hemorrágica argentina. Además, se ha recomendado la ribavirina por vía oral para el tratamiento de la fiebre hemorrágica del Congo-Crimea. Se está evaluando la administración intravenosa de ribavirina como tratamiento de la fiebre hemorrágica con síndrome pulmonar producida por hantavirus descritos recientemente en Estados Unidos. La administración oral de ribavirina reduce las aminotransferasas séricas en los pacientes con infección crónica por el virus de hepatitis C (*hepatitis C virus*, HCV); puesto que no parece reducir las concentraciones séricas de RNA del HCV, no se ha dilucidado el mecanismo de este efecto. El fármaco aporta un efecto beneficioso adicional si se toma en dosis de 800 a 1 200 mg/día por vía oral en combinación con los interferones (IFN) α2b o α2a (véase más adelante en el presente capítulo), y se han aprobado las combinaciones de ribavirina e IFN para tratar casos de infección crónica por virus de hepatitis C.

La ribavirina por vía oral en grandes dosis (800 a 1 000 mg/día) se ha acompañado de efectos tóxicos reversibles sobre la hematopoyesis, hecho que no se ha observado con la ribavirina en aerosol, al parecer porque por esta vía su absorción general es escasa. La administración de la ribavirina en aerosol suele tolerarse bien, aunque en ocasiones se vincula con broncoespasmo, exantema o irritación conjuntival. La ribavirina en aerosol se ha autorizado oficialmente para el tratamiento de las infecciones por RSV en los lactantes y debe administrarse bajo estrecha supervisión (en particular en situaciones de respiración asistida, en las que puede producirse la precipitación del fármaco). Los profesionales sanitarios que han estado expuestos al fármaco han experimentado toxicosis leve, con irritación ocular y de las vías respiratorias. Debido a que la ribavirina es mutágena, teratógena y embriotóxica, su uso está contraindicado durante la gestación. Su administración en aerosol supone un riesgo para las profesionales sanitarias embarazadas.

Pleconarilo

El fármaco en cuestión está en fase de investigación y muestra actividad in vitro contra la réplica de picornavirus, incluidos más de 90% de los enterovirus aislados con mayor frecuencia y 80% de los serotipos de rinovirus. Actúa al unirse a una depresión hidrófoba específica en la cápside vírica, lo que impide la fijación del virus, la pérdida de la cubierta o ambos fenómenos. El pleconarilo se disuelve muy poco en agua y se ha preparado en la forma de suspensión oral. Suele tolerarse satisfactoriamente; los efectos adversos más señalados han sido cefalalgias, náusea, diarrea y molestias de vías gastrointestinales que han aparecido con una frecuencia semejante a la observada entre quienes reciben placebo. El tratamiento a base de pleconarilo de adultos con meningitis por enterovirus disminuyó la duración total de la enfermedad y la cefalalgia, y aminoró el consumo de analgésicos, en comparación con lo observado en quienes recibieron placebo. Los datos de un gran

estudio clínico indicaron efecto terapéutico leve en los resfriados causados por rinovirus, pero al parecer no ha producido beneficio suficiente como para obtener la aprobación por parte del grupo consultor de la Food and Drug Administration, de Estados Unidos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Fármacos antivíricos con actividad frente a las infecciones por virus herpéticos

Aciclovir y valaciclovir

El aciclovir es un inhibidor muy potente y selectivo de la replicación de ciertos virus herpéticos, como el virus del herpes simple (*herpes simplex virus*, HSV) tipo 1, el virus de herpes simple tipo 2 (HSV-2), el virus de la varicela-zoster (*varicella-zoster virus*, VZV) y el virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV). Es relativamente ineficaz en las infecciones del ser humano por citomegalovirus (CMV); sin embargo, algunos estudios han indicado su eficacia en la prevención de la enfermedad vinculada al CMV en pacientes inmunodeprimidos. El valaciclovir, el L-valil éster del aciclovir, es convertido prácticamente por completo en aciclovir por hidrólisis intestinal y hepática tras su administración oral. Presenta ventajas farmacocinéticas respecto al aciclovir: muestra una biodisponibilidad oral bastante mayor que el aciclovir administrado por vía oral, alcanza concentraciones sanguíneas más altas y puede administrarse con menor frecuencia que el aciclovir (dos o tres veces al día, en lugar de cinco veces).

La gran selectividad del aciclovir se relaciona con su mecanismo de acción, que exige que este compuesto se fosforile primero para formar monofosfato de aciclovir. Esta fosforilación se produce de forma eficaz en las células infectadas por los virus herpéticos gracias a una timidincinasa codificada por el virus. En las células de los mamíferos sin infectar tiene lugar una escasa fosforilación del aciclovir, de forma que este fármaco se concentra en las células infectadas por el virus herpético. Gracias a las cinasas de las células hospedadoras, el monofosfato de aciclovir se convierte a continuación en trifosfato, que es un potente inhibidor de la polimerasa de DNA inducida por el virus y, en cambio, tiene un efecto relativamente escaso sobre la polimerasa de DNA de las células del hospedador. El trifosfato de aciclovir puede incorporarse también al DNA del virus, con terminación prematura de la cadena.

El aciclovir se presenta en preparados para administración intravenosa y oral y para uso tópico, mientras que el valaciclovir existe en formulación oral. El aciclovir intravenoso es sumamente eficaz en el tratamiento de las infecciones mucocutáneas por HSV en hospedadores inmunodeprimidos, disminuyendo el tiempo hasta la curación, la duración del dolor y la eliminación del virus. Si se administra de forma profiláctica durante períodos de intensa supresión inmunitaria (p. ej., en la quimioterapia de la leucemia o el trasplante) y antes de la aparición de las lesiones, el aciclovir intravenoso reduce también la frecuencia de la enfermedad vinculada al HSV. Al interrumpir la

profilaxis, las lesiones recidivan. También se ha demostrado que el aciclovir intravenoso resulta eficaz en el tratamiento de la encefalitis por HSV; dos estudios comparativos han señalado que el aciclovir es más eficaz que la vidarabina en esta indicación (véase más adelante en el presente capítulo). El virus de la varicela-zoster suele ser menos sensible al aciclovir que el HSV, por lo que deben usarse dosis mayores de este fármaco para tratar las infecciones por el VZV. En los enfermos inmunodeprimidos con herpes zoster, el aciclovir reduce la frecuencia de diseminaciones cutáneas y de complicaciones viscerales y (en un estudio comparativo) fue más eficaz que la vidarabina. El aciclovir, administrado por vía oral en dosis de 800 mg cinco veces al día, tuvo un efecto beneficioso moderado sobre las lesiones locales del herpes zoster, tanto en los enfermos inmunodeprimidos como en los pacientes con una respuesta inmunitaria normal. La combinación del aciclovir con una pauta decreciente de prednisona pareció ser más eficaz que el aciclovir solo en términos de calidad de vida en pacientes inmunocompetentes con herpes zoster mayores de 50 años de edad. Un estudio comparativo de aciclovir (800 mg por vía oral cinco veces al día) y valaciclovir (1 g por vía oral tres veces al día) en pacientes inmunocompetentes con herpes zoster indicó que este último fármaco puede ser más eficaz en relación con la resolución del dolor vinculado al zoster. En un estudio controlado con placebo, el aciclovir por vía oral (600mg cinco veces al día) disminuyó las complicaciones del herpes zoster oftálmico.

En los niños normales con varicela, la administración de 20 mg/kg cuatro veces al día de aciclovir hasta un máximo de 800 mg cuatro veces al día en las primeras 24 h del inicio del exantema produjo un discreto efecto beneficioso clínico global. También se ha comunicado la eficacia del aciclovir intravenoso en el tratamiento de los niños inmunodeprimidos con varicela.

El principal uso del aciclovir corresponde al tratamiento de las infecciones genitales por HSV. En la infección genital primaria por HSV, tanto los preparados orales como los intravenosos de aciclovir y los preparados orales de valaciclovir han reducido la duración de los síntomas, han disminuido la eliminación del virus y han apresurado la curación. El aciclovir y el valaciclovir orales tuvieron también un efecto discreto en el tratamiento de las infecciones genitales recidivantes por HSV. Sin embargo, el fracaso del tratamiento de la enfermedad primaria o recurrente en lo relativo a la reducción de la frecuencia de las recurrencias posteriores ha indicado que el aciclovir es ineficaz para eliminar la infección latente. Se ha demostrado que la administración oral crónica de aciclovir durante uno a seis años o más o la administración de valaciclovir durante hasta un año reducen sustancialmente la frecuencia de recidivas mientras dura el tratamiento, aunque las lesiones reaparecen al interrumpir la medicación. En un estudio, la terapéutica supresora con valaciclovir (500 mg una vez al día durante ocho meses), disminuyó 50% la transmisión de infecciones genitales por HSV-2 en parejas discordantes. Se observó un efecto pequeño en el herpes labial (acortó en un día la duración de la enfermedad) cuando se administró valaciclovir al detectar el primer síntoma de la lesión, en dosis de 2 g cada 12 h durante un día. En los enfermos con SIDA, la administración crónica o intermitente de aciclovir se ha vinculado con la aparición de cepas de HSV y VZV resistentes a la acción del fármaco, así como con la aparición de fracasos clínicos. El

mecanismo más frecuente de resistencia es un déficit de la timidincinasa inducida por el virus. Los pacientes con infecciones por HSV y VZV resistentes al aciclovir con frecuencia responden al foscarnet.

Dado que existen preparados para uso oral e intravenoso, hay pocas indicaciones para el aciclovir tópico, aunque el tratamiento de este tipo ha ofrecido efectos beneficiosos moderados en el tratamiento del herpes simple genital primario y del herpes simple mucocutáneo en los pacientes inmunodeprimidos.

En conjunto, el aciclovir se tolera muy bien y por lo general carece de efectos tóxicos. El más frecuente ha sido la disfunción renal, sobre todo después de administrarlo rápidamente por vía intravenosa o cuando los enfermos no están bien hidratados. En algunos casos se han descrito alteraciones del sistema nervioso central, como letargo y temblores, principalmente en los enfermos inmunodeprimidos. Sin embargo, no se ha aclarado si estas manifestaciones se relacionan con el aciclovir, otros tratamientos simultáneos o la infección subyacente. El aciclovir se elimina principalmente sin metabolizarse por el riñón, tanto por filtración glomerular como por secreción tubular. Cerca de 15% de la dosis administrada se metaboliza en 9-[(carboximetoxi)metil]guanina u otros metabolitos secundarios. En los enfermos con depuración de creatinina inferiores a 50 ml/ min/1.73 m^2 está indicado reducir la dosis. La vida media del aciclovir es de aproximadamente 3 h en los adultos normales, y las concentraciones máximas en suero después de una infusión intravenosa de 5 mg/kg durante 1 h son de 9.8 µg/ml. Por vía oral, el aciclovir se absorbe aproximadamente en un 22% y tras la administración de una dosis de 200 mg se obtienen concentraciones máximas en plasma de 0.3 a 0.9 µg/ml. El aciclovir penetra relativamente bien en el líquido cefalorraquídeo (LCR), donde sus concentraciones se acercan a la mitad de las halladas en el plasma.

En dosis altas el aciclovir produce rotura de los cromosomas, pero su administración a embarazadas no se ha vinculado con anomalías fetales. No obstante, es preciso valorar con todo cuidado sus riesgos y beneficios potenciales antes de utilizar este fármaco durante la gestación.

El valaciclovir tiene una biodisponibilidad tres a cinco veces superior a la del aciclovir. La curva de concentración-tiempo del valaciclovir, administrado en una dosis de 1 g por vía oral tres veces al día, es similar a la del aciclovir, administrado en una dosis de 5 mg/kg por vía intravenosa cada 8 h. Los perfiles de seguridad del valaciclovir y el aciclovir son similares, aunque se han comunicado casos de púrpura trombótica trombocitopénica/síndrome hemolítico-urémico en los pacientes inmunodeprimidos que habían recibido dosis altas (8 g/día) de valaciclovir. Se ha aprobado el uso del valaciclovir para tratar el herpes zoster y para combatir los accesos iniciales recurrentes de infecciones de genitales por HSV en adultos inmunocompetentes y también como tratamiento supresor del herpes genital. No se ha estudiado ampliamente en otras infecciones por virus herpéticos, pero muchos consultores utilizan el valaciclovir y no el aciclovir oral en situaciones clínicas en que este último ha sido aprobado, lo cual se ha debido a las mejores características farmacocinéticas del valaciclovir y a una posología más cómoda.

Cidofovir

El cidofovir es un análogo fosfonato de la citosina. Su principal indicación son las infecciones por CMV, en particular las retinitis, pero es activo frente a muy diversos tipos de virus herpéticos, entre ellos el HSV, el herpesvirus humano (*human herpesvirus*, HHV) tipo 6, el HHV-8 y otros virus de DNA como los virus del polioma, los virus del papiloma, los adenovirus y los poxvirus, incluyendo los virus de la viruela y la vaccinia o viruela bovina. El cidofovir no requiere la fosforilación inicial por las cinasas inducidas por el virus; este fármaco se fosforila por acción de enzimas de la célula hospedadora difosfato de cidofovir, que es un inhibidor competitivo de las polimerasas de DNA víricas y, en menor medida, de las polimerasas de DNA de la célula hospedadora. La incorporación del difosfato de cidofovir lentifica o termina la elongación de la cadena de DNA naciente. El cidofovir es activo frente a HSV aislados resistentes al aciclovir debido a la ausencia o alteración de la timidincinasa, así como contra los CMV aislados resistentes al ganciclovir por mutaciones del gen UL97. El cidofovir suele ser activo frente a CMV resistentes al foscarnet, aunque se han descrito resistencias cruzadas al foscarnet y al ganciclovir.

Este fármaco tiene una biodisponibilidad oral escasa y se administra por vía intravenosa. Se elimina fundamentalmente por el riñón y su vida media plasmática es de 2.6 h. La vida media intracelular del difosfato de cidofovir superior a 48 h es la base del régimen de dosificación recomendado de 5 mg/kg dos veces por semana durante las dos primeras semanas y a continuación 5 mg/kg una vez por semana. El principal efecto tóxico del cidofovir es la lesión de los túbulos renales proximales, que se manifiesta por una elevación de los valores de creatinina sérica y por proteinuria. El riesgo de nefrotoxicosis puede reducirse mediante una hidratación salina enérgica y mediante la administración simultánea de probenecid. También pueden aparecer neutropenia, exantemas y tolerancia digestiva.

El cidofovir intravenoso se ha aprobado para el tratamiento de la retinitis por CMV en los enfermos de SIDA que no toleran el ganciclovir o el foscarnet o en quienes ha fracasado el tratamiento con estos fármacos. En un estudio controlado, una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg a la semana administrada a enfermos de SIDA redujo el avance de la retinitis por CMV respecto de lo observado con dosis de 3 mg/kg. Se han comunicado informes aislados de la eficacia del tratamiento con cidofovir intravenoso para las infecciones mucocutáneas por HSV resistentes al aciclovir. De igual forma, se ha señalado efecto beneficioso del cidofovir tópico en estas infecciones en los pacientes con infección por el VIH; también se está estudiando para el tratamiento de las verrugas anogenitales. El cidofovir intravenoso se está evaluando como tratamiento de la leucoencefalopatía multifocal progresiva y del sarcoma de Kaposi. Se está estudiando una formulación oftálmica como tratamiento de la queratoconjuntivitis por adenovirus. Se ha usado el cidofovir intravítreo para el tratamiento de la retinitis por CMV, pero se ha vinculado con toxicidad importante.

Fomivirsen

El fomivirsen es el primer oligonucleótido antisentido aprobado por la Food and Drug Administration

(FDA), de Estados Unidos para su aplicación en el ser humano. Este oligonucleótido fosforotioato, con una longitud de 21 nucleótidos, inhibe la replicación del CMV mediante la interacción con el RNA mensajero (mRNA) del CMV. El fomivirsen es complementario de los transcritos de mRNA de la principal región precoz inmediata 2 (*immediate early region 2*, IE2) del CMV, que codifica las proteínas que regulan la expresión génica del virus. Además de su mecanismo de acción antisentido, el fomivirsen puede ejercer actividad contra el CMV mediante la inhibición de la adsorción viral a las células, así como mediante la inhibición directa de la replicación del virus. Debido a su diferente mecanismo de acción, el fomivirsen es activo frente a CMV aislados que son resistentes a los análogos de nucleósidos o nucleótidos, como el ganciclovir, el foscarnet o el cidofovir.

El fomivirsen ha sido aprobado para la administración intravítrea en el tratamiento de la retinitis por CMV en los enfermos de SIDA que no han respondido a otros tratamientos o que no los toleran. Las inyecciones de 330 mg cada dos semanas han provocado reducciones importantes de la rapidez de avance de la retinitis por CMV. La principal toxicidad es la inflamación ocular (incluidas la vitritis y la iritis), que suele responder a los glucocorticoides tópicos.

Ganciclovir y valganciclovir

El ganciclovir es un análogo del aciclovir que posee actividad frente a todos los HSV y VZV, y una actividad notablemente más alta que el aciclovir frente al CMV. El trifosfato de ganciclovir inhibe la polimerasa de DNA del CMV y puede incorporarse al DNA del CMV, con la consiguiente terminación de la elongación del DNA del virus. En las células infectadas por HSV y VZV, el ganciclovir se fosforila por la acción de timidincinasas codificadas por el virus; en las células infectadas por CMV, se fosforila por la acción de una cinasa del virus codificada por el gen UL97. El ganciclovir trifosfato se encuentra presente en concentraciones diez veces superiores en las células infectadas por CMV que en las células sin infectar. El ganciclovir ha sido autorizado oficialmente para el tratamiento de la retinitis por CMV en los pacientes inmunodeprimidos y para la profilaxis de la enfermedad por CMV en receptores de trasplante. Se utiliza mucho para tratar otros síndromes vinculados al CMV, como la neumonía, las infecciones esofagogastrointestinales, la hepatitis y las enfermedades "consuntivas".

El ganciclovir se expende en presentación intravenosa u oral. La biodisponibilidad del fármaco por vía oral es pequeña (5 a 9%), razón por la cual habrán de administrarse por esa vía dosis relativamente grandes (1 g tres veces al día). El valganciclovir ha sustituido en gran medida al ganciclovir oral, y el éster L-valil del ganciclovir. El valganciclovir se absorbe satisfactoriamente por esta vía, tiene una biodisponibilidad de 60% y se hidroliza pronto hasta la forma de ganciclovir en el intestino y el hígado. El área debajo de la curva correspondiente a una dosis de 900 mg de valganciclovir es equivalente a la de 5 mg de ganciclovir/kg de peso por vía intravenosa, aunque las concentraciones séricas máximas son cerca de 40% menores que las del valganciclovir. La vida media sérica es de 3.5 h después de la administración intravenosa de ganciclovir, y de 4.0 h después de la administración oral de valganciclovir. El ganciclovir se excreta predominantemente

por los riñones, sin metabolizar, y debe disminuirse su dosis en caso de insuficiencia renal. La dosis más utilizada para la terapéutica intravenosa inicial es de 5 mg/kg cada 12 h durante 14 a 21 días; este régimen va seguido de una dosis intravenosa de sostén de 5 mg/kg de peso al día o cinco veces por semana, quizá durante todo el tiempo en que persista la inmunodepresión. En el caso del tratamiento oral con valganciclovir, es de 900 mg dos veces al día durante 21 días, seguido de 900 mg una vez al día como fase de sostén, y se hace un ajuste de dosis en individuos con disfunción renal. Para combatir la retinitis por CMV también se ha utilizado el ganciclovir intraocular por inyección intravítrea o implante intraocular.

El ganciclovir resulta eficaz como profiláctico contra la enfermedad por CMV en personas que han recibido un órgano o médula roja en trasplante. El ganciclovir oral administrado con fines profilácticos en sujetos con SIDA y recuentos de linfocitos CD4+ menores de 100 células/μl ha logrado protección contra la aparición de retinitis por CMV. Sin embargo, no se han definido los beneficios a largo plazo de esta estrategia profiláctica en personas con SIDA, y casi ningún experto recomienda la formulación oral del fármaco con ese fin. Como se señaló, el valganciclovir ha sustituido al ganciclovir oral en situaciones en que se plantea la posibilidad de profilaxis o tratamiento oral.

La administración de ganciclovir se ha vinculado a una profunda depresión de la médula ósea, en particular neutropenia, que limita en grado importante su uso en muchos pacientes. La toxicidad sobre la médula ósea se potencia si se utilizan simultáneamente otros supresores de la médula ósea, como la zidovudina.

Se ha informado del aislamiento de cepas de CMV resistentes al ganciclovir en los pacientes que reciben el fármaco, en particular los enfermos con SIDA. Este tipo de resistencia puede producirse por una mutación del gen UL97 del virus o de la polimerasa de DNA del virus. Los aislados resistentes al ganciclovir suelen ser sensibles al foscarnet (véase más adelante) o al cidofovir (véase antes en el presente capítulo).

Famciclovir y penciclovir

El famciclovir es el diacetil 6-desoxiéster del penciclovir, un análogo de la guanosina. El famciclovir se absorbe bien por vía oral, con una biodisponibilidad de 77%, y se convierte pronto en penciclovir mediante desacetilación y oxidación en intestino e hígado. El espectro de actividad y el mecanismo de acción del penciclovir son similares a los del aciclovir, por lo que el penciclovir no es activo frente a los virus resistentes al aciclovir. El penciclovir se fosforila al principio por la acción de una timidincinasa codificada por el virus y a continuación por acción de cinasas celulares a trifosfato de penciclovir, que inhibe las polimerasas de DNA del HSV-1, HSV-2 y VZV, y del virus de hepatitis B (*hepatitis B virus*, HBV). La vida media sérica del penciclovir es de 2 h, pero la vida media intracelular del trifosfato de penci-clovir es de 7 a 20 h, notablemente más prolongada que la del trifosfato de aciclovir. Este hecho constituye la base de una posología menos frecuente (dos veces al día) del famciclovir, y no del aciclovir. El penciclovir se elimina predominantemente en la orina

por filtración glomerular y secreción tubular. El intervalo recomendado entre una y otra dosis debe ajustarse en el caso de insuficiencia renal.

Los ensayos clínicos con adultos inmunocompetentes con herpes zoster han demostrado que el famciclovir era superior al placebo en la resolución de las lesiones cutáneas y la eliminación del virus, así como en el acortamiento de la duración de la neuralgia posherpética; además, fue por lo menos tan eficaz como el aciclovir administrado por vía oral en una dosis de 800 mg cinco veces al día. El famciclovir también fue eficaz en el tratamiento del herpes zoster en los pacientes inmunodeprimidos. Los ensayos clínicos han demostrado su eficacia en la supresión de las infecciones por HSV genital durante hasta un año y en el tratamiento de los episodios iniciales y recurrentes de herpes genital. El famciclovir resulta eficaz en el tratamiento de las infecciones mucocutáneas por HSV en los pacientes con infección por VIH. La aplicación de crema de penciclovir a 1% reduce la duración y los signos y síntomas del herpes labial en los hospedadores inmunocompetentes (de 0.5 a un día) y ha sido autorizado para este uso por la FDA. El famciclovir en general se tolera bien, con algunos casos de cefalalgias, náusea y diarrea con frecuencias similares a las de los receptores de placebo. La administración de dosis altas de famciclovir durante dos años se asoció a una mayor incidencia de adenocarcinomas de mama en ratas hembra, pero se desconoce la importancia clínica de este efecto. Se está investigando el penciclovir intravenoso para el tratamiento de las infecciones mucocutáneas por HSV en los pacientes inmunodeprimidos.

Foscarnet

El foscarnet (ácido fosfonofórmico) es un compuesto que contiene pirofosfato y un potente inhibidor de los virus herpéticos, incluido el CMV. Inhibe las polimerasas de DNA víricas en el lugar de unión al pirofosfato en concentraciones que tienen relativamente poco efecto en las polimerasas celulares. Debido a que el foscarnet no precisa fosforilación para ejercer su actividad antivírica, es activo frente a los aislados de HSV y de VZV resistentes al aciclovir por un déficit de timidincinasa, así como frente a gran parte de las cepas de CMV resistentes al ganciclovir. El foscarnet inhibe también la transcriptasa inversa del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y es activa frente a este virus *in vivo*.

El foscarnet es poco soluble y debe administrarse por vía intravenosa en una bomba de infusión en solución diluida a lo largo de 1 a 2 h. La vida media plasmática del foscarnet es de 3 a 5 h y aumenta al reducirse la función renal, dado que el fármaco se elimina básicamente por los riñones. Se calcula que 10 a 28% de una dosis se puede depositar en el hueso, donde puede persistir durante meses. La dosis inicial más común de foscarnet (60 mg/kg cada 8 h durante 14 a 21 días) va seguida de una dosis de mantenimiento de 90 a 120mg/kg una vez al día.

El foscarnet está autorizado oficialmente para el tratamiento de la retinitis por CMV en los enfermos de SIDA y de las infecciones mucocutáneas por HSV resistentes al aciclovir. En un ensayo clínico comparativo, pareció tener una eficacia similar al ganciclovir en la retinitis por CMV, aunque se asoció a una supervivencia más larga, posiblemente debido a su actividad anti-VIH. Se ha utilizado

foscarnet intraocular para tratar la retinitis por CMV. También se ha utilizado para tratar las infecciones por HSV y VZV resistentes al aciclovir y las infecciones por CMV resistentes al ganciclovir, aunque se han comunicado casos de resistencias al foscarnet en aislados de CMV obtenidos durante el tratamiento.

La principal toxicidad del foscarnet es renal, por lo que debe vigilarse estrechamente la función del riñón, ante todo durante la fase inicial del tratamiento. Dado que el foscarnet se une a los iones metálicos divalentes, pueden producirse hipocalcemia, hipomagnesemia, hipopotasiemia e hiper o hipofosfatemia. La hidratación salina y la venoclisis lenta parecen proteger al paciente frente a la nefrotoxicidad y las alteraciones electrolíticas. Aunque también se han observado anomalías hematológicas (principalmente anemia), el foscarnet no esen general mielosupresor y puede administrarse junto con otros fármacos mielosupresores como la zidovudina.

Trifluridina

La trifluridina es un nucleósido de pirimidina activo frente al HSV-1, HSV-2 y CMV. El monofosfato de trifluridina inhibe irreversiblemente la timidilato sintasa, y el trifosfato de trifluridina inhibe las polimerasas de DNA víricas y, en menor grado, las celulares. Debido a su toxicidad general, su uso se limita al tratamiento tópico. La trifluridina está aprobada oficialmente para el tratamiento de la queratitis por HSV, que en los ensayos ha demostrado tener mayor eficacia que la idoxuridina tópica, pero una eficacia similar a la de la vidarabina tópica. Este fármaco ha ejercido un efecto beneficioso en algunos pacientes con queratitis por HSV que no habían respondido a la idoxiuridina o la vidarabina. La aplicación tópica de la trifluridina en infecciones mucocutáneas por HSV resistentes al aciclovir también ha sido beneficiosa en ciertos casos.

Vidarabina

La vidarabina es un análogo de nucleósido de purina con actividad frente a HSV-1, HSV-2, VZV y EBV. La vidarabina inhibe la síntesis del DNA vírico a través de su metabolito 5'-trifosforilado, aunque sus mecanismos moleculares de acción no se conocen con exactitud. La vidarabina por vía intravenosa ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la encefalitis por herpes simple, en las infecciones mucocutáneas por HSV y en el herpes zoster en hospedadores inmunodeprimidos, así como en las infecciones neonatales por HSV. Ha sido sustituida por el aciclovir intravenoso debido a la mayor eficacia y la mayor facilidad de administración de este último. El fabricante ha interrumpido la fabricación del preparado intravenoso, pero existe como pomada oftálmica, que resulta eficaz en el tratamiento de la queratitis por virus de herpes simple.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Antivíricos activos contra los virus de la hepatitis

Lamivudina

Este fármaco es un análogo nucleósido de pirimidina que se utiliza predominantemente en combinación con el tratamiento contra la infección por VIH (cap. 173). También es activo contra HBV, porque inhibe la polimerasa de DNA vírica, y su uso ha sido aprobado para combatir la infección crónica por HBV. La lamivudina, en dosis de 100 mg/ día durante un año, ha sido tolerada satisfactoriamente y ha permitido suprimir los niveles de DNA de HBV, normalizar los de aminotransferasa sérica en 50 a 70% de los pacientes, y aminorar la inflamación y la fibrosis hepáticas en 50 a 60% de los enfermos. En 30% de los pacientes se ha observado desaparición del antígeno e de la hepatitis B (*hepatitis B e antigen*, HBeAg). En 24% de los individuos tratados durante un año ha surgido resistencia a la lamivudina, que se ha vinculado con cambios en el motivo YMDD de la polimerasa de DNA de HBV. Este hecho constituye una importante limitación de la monoterapia con este fármaco. Se están llevando a cabo estudios de la lamivudina como parte del tratamiento de combinación de la hepatitis B. La lamivudina también parece ser eficaz en la prevención de la supresión de la infección por HBV relacionada con el trasplante de hígado.

Adefovir

El adefovir dipivoxilo es un análogo nucleótido acíclico del monofosfato de adenosina, que posee actividad contra HBV, VIH, HSV y CMV. Es fosforilado por cinasas celulares hasta la forma de la fracción trifosfato activa, que es inhibidora competitiva de la polimerasa de DNA de HBV y hace que termine la cadena después de su incorporación en el DNA vírico "naciente". El adefovir se administra por vía oral y es eliminado predominantemente por los riñones, con una vida media plasmática de 7.5 h. En estudios en seres humanos, la administración de una dosis de 10 µg/día de adefovir durante 48 semanas normalizó los niveles de aminotransferasa de alanina (*alanine aminotransferase*, ALT) en 48 a 72% de los enfermos, y mejoró el cuadro histológico del hígado en 53 a 64%; también redujo 3.6 $\log_{10}$ el número de copias DNA de HBV/ml de plasma. El adefovir fue eficaz en individuos que no habían recibido tratamiento alguno y también en los infectados por HBV resistente a la lamivudina. Dicho agente, en términos generales, fue tolerado de modo satisfactorio. La nefrotoxicosis importante atribuible al adefovir fue poco común con la dosis utilizada en el tratamiento de infecciones por HBV (10 µg/día), pero fue un efecto adverso "limitante del tratamiento" en las dosis altas utilizadas para combatir las infecciones por VIH, de 30 a 120 µg/día.

Sea como sea, habrá que emprender vigilancia seriada de la función renal en quienes reciben adefovir incluso en dosis pequeñas. El fármaco en cuestión ha sido aprobado en Estados Unidos sólo para tratar la infección de hepatitis B crónica.

Tenofovir

El fumarato diisoproxílico de tenofovir es un análogo nucleótido con actividad contra retrovirus y hepadnavirus. En un pequeño estudio de enfermos en que hubo infección conjunta por VIH y HBV, el tenofovir disminuyó el número de HBV en más de 10^4 copias/ml a las 24 semanas. El fármaco ha sido aprobado únicamente para tratar la infección por VIH, pero debe considerarse su uso en individuos que tienen infección conjunta por VIH y HBV. → ***En el capítulo 173 se encontrará un análisis más detallado del tenofovir.***

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Interferones

Los interferones (IFN) son citocinas que presentan un amplio espectro de actividades antivíricas, así como propiedades inmunomoduladoras y antiproliferativas. No se cuenta con IFN para administración oral, sino que deben administrarse por vía intramuscular, subcutánea o intravenosa. Los primeros estudios con el IFN de leucocitos humanos demostraron un efecto en la profilaxis de las infecciones por rinovirus inducidas experimentalmente en el ser humano y en el tratamiento de las infecciones por VZV en los pacientes inmunodeprimidos. La tecnología del DNA recombinante ha permitido obtener IFN α, β y γ sumamente purificados cuya eficacia se ha estudiado en diversas infecciones víricas. Los resultados de dichos estudios han demostrado la eficacia del IFN administrado por vía intranasal en la profilaxis de las infecciones por rinovirus, aunque su empleo se ha acompañado de irritación de la mucosa nasal. Otros estudios han demostrado también un efecto beneficioso de los IFN administrados mediante aplicación intralesional o por vía general para las verrugas genitales. El efecto de la administración general consiste principalmente en una reducción del tamaño de las lesiones, y esta modalidad de tratamiento puede resultar útil en las personas que tienen múltiples verrugas que no pueden tratarse fácilmente mediante inyecciones intralesionales. Sin embargo, las lesiones con frecuencia reaparecen una vez que se ha suspendido el tratamiento intralesional o general con interferón.

Los IFN también se han estudiado en profundidad en el tratamiento de la infección crónica por el HBV. El IFN-α2b (5 millones de U/día o 10 millones de unidades tres veces a la semana durante 16 semanas) administrado a pacientes con infección crónica estable por HBV consiguió la desaparición de los marcadores de replicación del HBV, como el antígeno e de hepatitis B (HBeAg) y el DNA del HBV, en 33 a 37% de los casos; en 8% de los pacientes también desaparece la positividad para el antígeno de superficie de la hepatitis B. Más de 80% de los pacientes que pierden los marcadores HBeAg y DNA del HBV muestran un retorno de los valores de las aminotransferasas séricas a cifras normales, y se han descrito mejorías de la histopatología hepática a corto y largo plazos. Son factores predictivos de una respuesta favorable al tratamiento las cifras bajas de DNA del HBV previas al tratamiento, las cifras altas de aminotransferasa de alanina (ALT) sérica previas al tratamiento, una infección crónica por HBV de corta duración y una histopatología hepática activa. Se observan malas respuestas al tratamiento en los pacientes inmunodeprimidos, incluidos los que tienen infección por VIH. Son comunes los efectos adversos con la dosis mencionada de IFN, y consisten en fiebre, escalofríos, mialgias, fatiga, neurotoxicosis (que se manifiesta principalmente

por somnolencia y confusión) y leucopenia. Cerca de 25% de los pacientes que reciben dosis diarias de 5 millones de U precisan una reducción de la dosis, aunque menos de 5% requiere suspender el tratamiento.

Para combatir las infecciones crónicas por HCV se han estudiado algunos preparados de interferones, como α2a, α2b, alfa-con-1 y αm1 (linfoblastoide). Se han utilizado regímenes diversos, de los cuales el más común es el consistente en 3 millones de U de IFN-α2b o IFN-α2a tres veces por semana durante 12 a 18 meses. La adición de ribavirina oral al IFN-α2b como esquema inicial o después de que resultó ineficaz el interferón solo, origina índices significativamente mayores de respuestas virológicas o séricas en la ALT (40 a 50%) que las observadas con la monoterapia. La FDA, de Estados Unidos, ha aprobado el uso de IFN-α2b o IFN–α2a *pegilado*, en el que hay enlace covalente de los interferones con el monometoxipolietilenglicol, para tratar la infección crónica por HCV. Ya que estos interferones muestran una eliminación mucho menor, pueden administrarse con menor frecuencia que los interferones corrientes, es decir, una vez por semana. Los estudios comparativos indican que el IFN pegilado pudiera ser más eficaz que el IFN estándar contra la infección por HCV crónica. La combinación de IFN pegilado intramuscular y ribavirina oral parece particularmente cómoda y eficaz para combatir la hepatitis C crónica. Entre los factores de pronóstico que permiten prever una respuesta favorable están la edad menor de 45 años, enfermedad que ha durado poco tiempo, niveles bajos de RNA de HCV e infección por genotipos de HCV diferentes del HCV-1. El IFN-alfa-con, que es un interferón alfa sintético "de consenso", parece producir tasas de respuesta similares a las obtenidas con el solo IFN-α2a o IFN-α2b y ha sido aprobado en Estados Unidos para tratar la hepatitis C crónica. En los primeros estudios en humanos, los IFN-α pegilados también parecieron promisorios para combatir la hepatitis B.

Han sido pocas las investigaciones del tratamiento de la hepatitis C aguda, con interferón. En un estudio, la administración de IFN-α2b a individuos recién infectados de HCV (con una dosis de 5 millones de U/día durante cuatro semanas, seguida de 3 millones de U/semana durante 20 semanas) permitió la eliminación de HCV de la sangre y la normalización de los niveles de ALT en 43 de 44 pacientes a las 48 semanas. Se necesitan más estudios para definir la utilidad del tratamiento con IFN en tales situaciones.

No se ha definido la eficacia del tratamiento con IFN-α de la hepatitis D crónica. Informes aislados sugieren que se obtuvieron respuestas bioquímicas y virológicas con dosis de 5 millones de U/día, hasta 9 millones de U tres veces por semana durante 12 meses. Los resultados de investigaciones comparativas pequeñas no han sido congruentes y tampoco han sido sostenidas las respuestas observadas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Balfour HH: Antiviral drugs. N Engl J Med 340:1255, 1999 [PMID: 10210711]

Beutner KR et al: Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. Antimicrob Agents Chemother 39:1546, 1995 [PMID: 7492102]

Couch RB: Drug therapy: Prevention and treatment of influenza. N Engl J Med 343:1778, 2000 [PMID: 11114318]

Crumpacker CS: Ganciclovir. N Engl J Med 335:721, 1996 [PMID: 8786764]

Dolin R et al: A controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection. N Engl J Med 307:580, 1982 [PMID: 7050702]

Hall CB et al: Aerosolized ribavirin treatment of infants with respiratory syncytial viral infection: A randomized double-blind study. N Engl J Med 308:1443, 1983 [PMID: 6343860]

Lalezari JP et al: Randomized controlled study of the safety and efficacy of intravenous cidofovir for the treatment of relapsing cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. J AIDS 17:339, 1998 [PMID: 9525435]

Lok AS et al: Management of hepatitis B: 2000—summary of a workshop. Gastroenterology 120:1828, 2001 [PMID: 11375963]

Martin DF et al: A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. N Engl J Med 346:1119, 2002 [PMID: 11948271]

National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C. September 12, 2002 (available at http://www.niaid.nih.gov)

Whitley RJ et al: Herpes simplex encephalitis: Adenine arabinoside versus acyclovir therapies. N Engl J Med 314:144, 1986 [PMID: 3001520]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Definición

Los virus del herpes simple ([*herpes simplex virus*, HSV]-1, HSV-2; *Herpesvirus hominis*) producen diversas infecciones que afectan a las superficies mucocutáneas, al sistema nervioso central (SNC) y, en ocasiones, a algunas vísceras. La identificación y el tratamiento inmediatos disminuyen la morbilidad y la mortalidad por infecciones por virus del herpes simple.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Agente causal

El genoma del HSV es una molécula de DNA de doble cordón, lineal (peso molecular aproximado de 100 x 10^6 U), que codifica más de 90 U de transcripción, con 84 proteínas identificadas. Las estructuras genómicas de los dos subtipos de HSV son similares, y la homología global de secuencia entre el HSV-1 y el HSV-2 es de aproximadamente 50%. Las secuencias homólogas están repartidas por todo el mapa genómico, y la mayor parte de los polipéptidos especificados por un tipo viral tiene relación antigénica con los polipéptidos del otro tipo. Sin embargo, existen muchas regiones específicas de tipo que son exclusivas de proteínas del HSV-1 y del HSV-2, y muchas de ellas parecen ser importantes en la inmunidad del hospedador. Estas regiones específicas de tipo se han utilizado para desarrollar análisis serológicos que permiten diferenciar los dos subtipos virales. Puede emplearse análisis de endonucleasas de restricción del DNA viral o dilucidación de la secuencia de DNA para distinguir los dos subtipos y las cepas de cada subtipo. La variabilidad en las secuencias de nucleótidos que presentan las cepas de HSV-1 y HSV-2 aisladas en muestras clínicas es tal que las cepas de HSV de dos individuos pueden diferenciarse por sus patrones de enzimas de restricción, salvo que los aislamientos procedan de fuentes relacionadas desde el punto de vista epidemiológico, como son parejas sexuales, parejas madre-hijo o brotes epidémicos de origen común.

El genoma viral está envuelto en una cápsula proteínica de forma icosaédrica regular (cápside) formada por 162 capsómeras. La cubierta externa del virus es una membrana con lípidos (envoltura) que deriva de la membrana celular modificada y que se adquiere a medida que la cápside, que contiene DNA, surge a través de la membrana nuclear interna de la célula hospedadora. Entre la cápside y la bicapa lipídica de la envoltura se halla el tegumento. La replicación viral consta de una fase nuclear y una fase citoplásmica. La unión y la fusión entre la cubierta vírica y la membrana celular entrañan la participación de algunos receptores superficiales heparinoides de distribución amplia. La replicación del HSV está sometida a una intensa regulación. Tras la fusión de la envoltura del virión con la membrana de la célula hospedadora se liberan diversas proteínas del virión HSV. Algunas interrumpen la síntesis de proteínas del hospedador (aumentando la degradación del RNA celular), mientras que otras "activan" la transcripción de genes incipientes de la replicación del HSV. Estos productos génicos incipientes, denominados *genes* alfa, son necesarios para la síntesis del subsiguiente grupo polipeptídico, los polipéptidos beta, muchos de los cuales son proteínas y enzimas reguladoras necesarias para la replicación del DNA.

La mayor parte de los fármacos antivirales interfiere en las proteínas beta, como la enzima DNA polimerasa viral. La tercera clase (gamma) de genes del HSV necesita que se produzca la replicación del DNA viral para su expresión y constituye la mayor parte de las proteínas estructurales especificadas por el virus.

Tras la replicación del genoma viral y la síntesis de proteínas estructurales, las nucleocápsides se ensamblan en el núcleo de la célula. La envoltura se forma al surgir las nucleocápsides desde la membrana nuclear interna hacia el espacio perinuclear. En algunas células, la replicación viral dentro del núcleo forma dos tipos de cuerpos de inclusión: los cuerpos de tipo A, basófilos, Feulgen-positivos, que contienen DNA viral, y un cuerpo de inclusión eosinófilo carente de ácido nucleico o de proteínas virales que representa una "cicatriz" de la infección viral. A continuación, los viriones son transportados por el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi hasta la superficie celular.

La infección de algunas neuronas por el HSV no provoca la muerte celular. En su lugar, los genomas virales permanecen en la célula en un estado reprimido, compatible con la supervivencia y la conservación de las actividades normales de la célula, estado que recibe el nombre de *latencia*. La latencia se vincula con la transcripción de sólo un número limitado de proteínas codificadas por el virus. Más tarde, el genoma viral puede activarse, lo que da lugar al patrón normal de expresión viral regulada, replicación y liberación del HSV. La liberación del virus desde las neuronas y la subsiguiente entrada del mismo en las células epiteliales determina la replicación viral y la reaparición del virus en las superficies de las mucosas. Este proceso se denomina *reactivación*. Aunque rara vez se aíslan virus contagiosos en los ganglios sensoriales o autónomos del sistema nervioso de cadáveres, la conservación y el desarrollo de células nerviosas en cultivos de tejidos inducen la formación de viriones contagiosos (*explante*) y la infección opcional subsiguiente de las células vulnerables (*cocultivo*). No se conocen en detalle los mecanismos por los cuales se establece, conserva o recupera la latencia. En el núcleo de neuronas con infección latente aparecen abundantemente dos transcriptos de RNA "vinculados con la latencia" que se superponen en los productos génicos tempranos inmediatos (alfa) llamados *ICP-O*. Se han obtenido mutantes por deleción de tal región, que pueden tornarse latentes. Sin embargo, disminuye la eficiencia de su reactivación ulterior; sobre tal base, los transcriptos antisentido pudieran intervenir para conservar la latencia y no para iniciarla o establecerla. Los datos obtenidos de modelos animales sugieren que la inmunidad en que intervienen los linfocitos T específicos de HSV pueden influir en el proceso de reactivación en las neuronas. En la actualidad no se cuenta con estrategias para interrumpir la latencia o conservarla a nivel molecular en dicha célula. En animales de experimentación, producen la reactivación la luz ultravioleta, la inmunodepresión sistémica y local y el traumatismo de la piel o los ganglios.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patogenia

La exposición de las superficies mucosas o zonas de excoriación cutánea al HSV permite su penetración y el comienzo de su multiplicación en células de la epidermis y la dermis. Por lo común, las infecciones por dicho virus se contagian a nivel subclínico. Tanto la forma clínica como la subclínica se vinculan con una replicación viral suficiente como para infectar las terminaciones nerviosas sensoriales o autónomas. Al penetrar en la neurona, el virus (o lo que es más probable, la nucleocápside) es transportado intraaxonalmente hasta los cuerpos de las neuronas ganglionares. En el ser humano, se desconoce el tiempo que transcurre entre la inoculación del virus en los tejidos periféricos y su propagación hasta los ganglios. Durante la primera fase de la infección, la replicación viral se produce en los ganglios y el tejido nervioso vecino. Luego, los virus se diseminan por otras superficies mucocutáneas gracias a la emigración centrífuga de viriones infecciosos a lo largo de los nervios sensoriales periféricos. Esta forma de diseminación del virus contribuye a explicar la extensa superficie afectada, la gran frecuencia de nuevas lesiones alejadas del brote inicial de vesículas tan características de los enfermos con herpes genital o bucolabial primario y el aislamiento del virus en el tejido nervioso alejado de las neuronas que inervan el lugar de inoculación. También puede haber diseminación por contigüidad de los virus inoculados localmente, lo que permite la extensión posterior de la enfermedad en las mucosas.

El análisis del DNA de cepas de HSV aisladas en forma seriada o de microorganismos obtenidos de múltiples ganglios infectados en cualquier persona, ha indicado perfiles de secuencias de DNA o de endonucleasa restrictiva similares y quizá idénticos en casi todas las personas. A veces (con mayor frecuencia en personas inmunodeficientes), en una sola persona se detectan múltiples cepas del mismo subtipo vírico. La exposición a virus que se desprenden de la mucosa es relativamente frecuente en la vida de un indivìduo, razón por la cual los datos mencionados sugieren que es posible la infección exógena con diferentes cepas del mismo subtipo, aunque muy ocasional.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical | Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana | a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Inmunidad

Las respuestas del hospedador ante la infección influyen en la adquisición de la enfermedad, su gravedad, la resistencia a la aparición de la latencia y la conservación de ésta, y la frecuencia de las recidivas. Tanto la inmunidad por anticuerpos como la mediada por células son importantes desde el punto de vista clínico. Los enfermos inmunodeprimidos con defectos en la inmunidad celular sufren infecciones por el HSV más graves y extensas que quienes padecen un déficit de la inmunidad humoral, como la agammaglobulinemia. La ablación experimental de los linfocitos indica que las células T desempeñan un papel importante en la prevención del desarrollo de una enfermedad diseminada letal, aunque los anticuerpos contribuyen a reducir los títulos de virus en el tejido nervioso. Algunas manifestaciones clínicas de la infección por el HSV parecen relacionadas con la respuesta inmunitaria del hospedador (p. ej., las opacidades del estroma que suelen acompañar a la queratitis herpética recidivante). Se ha comprobado que las glucoproteínas de la superficie viral actúan como antígenos y son reconocidas por los anticuerpos mediadores de la neutralización y de la citólisis mediada por mecanismos inmunitarios (citotoxicosis celular dependiente de anticuerpos). En infecciones experimentales, los anticuerpos monoclonales específicos para cada una de las glucoproteínas virales conocidas confirieron protección frente al desarrollo ulterior de una enfermedad neurológica o la latencia ganglionar. Sin embargo, las vacunas de la subunidad glucoproteínica han producido sólo resultados parciales en seres humanos, para disminuir el contagio de la infección. Múltiples poblaciones celulares, incluidos los linfocitos citolíticos naturales, los macrófagos y diversos linfocitos T, intervienen en las defensas del hospedador contra infecciones por HSV, al igual que las linfocinas generadas por tales linfocitos. En los animales, la transferencia pasiva de linfocitos sensibilizados confiere protección frente a contactos subsiguientes. Para que la protección sea máxima suele ser necesaria la activación de múltiples subpoblaciones de linfocitos T, como las células T citotóxicas y las células T responsables de la hipersensibilidad retardada. Estas últimas pueden conferir protección mediante la liberación, estimulada por antígenos, de linfocinas (p. ej., interferones) que pueden tener un efecto antiviral directo o pueden activar y potenciar a otras células efectoras específicas e inespecíficas. Cada vez más datos indican que las respuestas de las células T CD8+ específicas del HSV son cruciales para la eliminación del virus de las lesiones. Además, los pacientes inmunodeprimidos con lesiones de HSV frecuentes y prolongadas tienen menos células T CD8+ funcionales dirigidas contra el HSV. El virión del HSV contiene genes dirigidos a inhibir las respuestas del hospedador; incluyen el gen

número 12 (*US-12*), que se puede fijar a la proteína activadora-transportadora celular ([*transporter-activating protein*, TAP]-1) y disminuir la capacidad que ella tiene de ligarse a péptidos de HSV, al antígeno leucocitario humano (*human leukocyte antigen*, HLA) de clase I, y con ello disminuir la identificación de las proteínas víricas por parte de las células T citotóxicas del hospedador. Este efecto puede superarse añadiendo interferón gamma, pero requiere 24 a 48 h; por consiguiente, el virus tiene tiempo de replicarse e invadir otras células hospedadoras. La infección previa por HSV-1 no parece reducir la frecuencia de adquisición del HSV-2 determinado mediante seroconversión. No obstante, las personas con una infección previa por HSV-1 que adquieren el HSV-2 parecen presentar una mayor frecuencia de adquisición subclínica. Estos datos sugieren que las respuestas inmunitarias específicas de tipo son cruciales en el control de la infección por el virus del herpes simple.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aspectos epidemiológicos

Los resultados de estudios seroepidemiológicos han corroborado la existencia de infecciones por HSV en todo el mundo. Métodos serológicos con preparados de antígeno del virus entero, como fijación de complemento, neutralización, inmunofluorescencia indirecta, hemaglutinación pasiva, radioinmunoanálisis y enzimoinmunosorbente son útiles para diferenciar entre las personas no infectadas (seronegativas) y las que tuvieron en lo pasado infecciones por HSV-1 o HSV-2, pero no permiten distinguir con certeza entre los dos subtipos víricos. Se han creado métodos serológicos que identifican anticuerpos contra proteínas de superficie con especificidad por un tipo (epítopos) de los dos subtipos víricos, y permiten diferenciar con certeza entre las respuestas de anticuerpos humanos a HSV-1 y HSV-2. Los procedimientos más utilizados son los que miden los anticuerpos contra la glucoproteína G de HSV-1 (gG1) y HSV-2 (gG2). También puede utilizarse un método de inmunotransferencia Western que detecta algunas proteínas con especificidad de tipo por virus del herpes simple.

La infección por el HSV-1 se adquiere antes y es más frecuente que la infección por el HSV-2. Más de 90% de los adultos tiene anticuerpos frente al HSV-1 al llegar al quinto decenio de sus vidas. En poblaciones de nivel socioeconómico precario, la mayoría de las personas adquiere la infección por HSV-1 antes del tercer decenio de vida.

Hasta la pubertad no se detectan sistemáticamente anticuerpos contra el HSV-2. Las tasas de prevalencia de estos anticuerpos muestran una relación con la actividad sexual anterior y varían notablemente entre los diferentes grupos de población. Los estudios serológicos indican que cerca de 20% de la población de Estados Unidos tiene anticuerpos frente al HSV-2. En la mayor parte de las clínicas obstétricas y de planificación familiar, 25% de las mujeres tiene anticuerpos frente al HSV-2, aunque sólo 10% refiere un antecedente de lesiones genitales. Incluso 50% de los adultos heterosexuales que acuden a clínicas para atención de enfermedades de transmisión sexual muestran anticuerpos contra HSV-2. Diversos estudios y encuestas serológicas han manifestado una seroprevalencia de HSV-2 similar o incluso mayor en muchas partes de Europa, América Central y del Sur y África. Las tasas de prevalencia de anticuerpos es, en término medio, aproximadamente 5% más alta en las mujeres que en los varones. Diversos estudios sugieren que gran parte de esta infección "asintomática" pasa en gran medida inadvertida, como lo demuestra el hecho de que al mostrar a personas "asintomáticas" seropositivas fotografías de las lesiones genitales, más de 60% identifica a partir de ese momento los accesos de reactivación sintomática.

Lo que es más importante, estas personas seropositivas asintomáticas con reactivación eliminan virus en sus superficies mucosas con la misma frecuencia que los que padecen una enfermedad sintomática. Este gran reservorio de portadores no identificados del HSV-2 y la frecuente reactivación asintomática del virus desde la vía genital han favorecido la continua expansión del herpes genital por todo el mundo. Se ha demostrado que la infección por el HSV-2 es un factor de riesgo independiente para la adquisición y transmisión del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) de tipo 1. En las personas coinfectadas pueden eliminarse viriones VIH-1 de las lesiones herpéticas de la región genital. Esta eliminación puede facilitar la diseminación del VIH por contacto sexual.

Las infecciones por el HSV se producen durante todo el año. La transmisión se produce por contacto con lesiones ulcerosas activas o con personas sin manifestaciones clínicas que liberan el HSV o en las que el virus se replica en las superficies mucosas. Los estudios mediante reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) han demostrado que la reactivación del HSV en las superficies mucosas es mucho más frecuente de lo que se pensaba anteriormente. En adultos inmunocompetentes, el HSV-2 puede aislarle del aparato genital entre 2 y 10% de los días, y el DNA del HSV puede detectarse entre 20 y 30% de los días mediante PCR. En las secreciones bucales las cifras correspondientes al HSV-1 son similares. Las tasas de liberación son más altas durante el año inicial de adquisición de la infección, y pueden alcanzar 30 a 50% de los días durante este período. Los pacientes inmunodeprimidos liberan el HSV en las zonas mucosas con una frecuencia incluso mayor (20 a 70% de los días). La administración diaria de antivíricos puede disminuir extraordinariamente los índices de propagación de las partículas, según se mide por PCR. Los datos en cuestión indican que es frecuente la exposición posible a HSV, por contacto sexual u otra relación muy cercana (besar, compartir anteojos o cuchillería), y que estos índices altos de reactivación en la mucosa son compatibles con la propagación interrumpida y la alta seroprevalencia de infecciones por HSV en todo el mundo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Espectro clínico

El HSV se ha aislado de casi todos los sitios en vísceras y zonas mucocutáneas. Las manifestaciones clínicas y la evolución de la infección por tal virus dependen del sitio anatómico afectado, la edad y el estado inmunitario del hospedador, y del tipo antigénico del virus. Las infecciones primarias por HSV (es decir las primoinfecciones por HSV-1 o HSV-2 en que el hospedador no posee anticuerpos contra HSV en su suero de fase activa) se acompañan a menudo de signos y síntomas sistémicos. Las infecciones primarias abarcan zonas de la mucosa y fuera de ella; en comparación con los accesos recurrentes de la enfermedad, se caracterizan porque los síntomas y el aislamiento de virus desde las lesiones duran más tiempo y también se observa un índice mayor de complicaciones. El período de incubación varía de uno a 26 días (mediana, seis a ocho días). Los dos subtipos virales pueden originar infecciones genitales y bucofaciales, infecciones que son clínicamente indistinguibles. Sin embargo, la frecuencia de las futuras reactivaciones de la infección depende del lugar anatómico y del tipo de virus. La infección genital por el HSV-2 tiene dos veces más probabilidad de reactivarse, y recidiva ocho a 10 veces más que la infección genital por el HSV-1. Por lo contrario, las infecciones bucolabiales debidas al HSV-1 recidivan con mayor frecuencia que las infecciones bucolabiales debidas al virus del herpes simple tipo 2. Las frecuencias de diseminación asintomática siguen el mismo patrón.

Infecciones bucofaciales

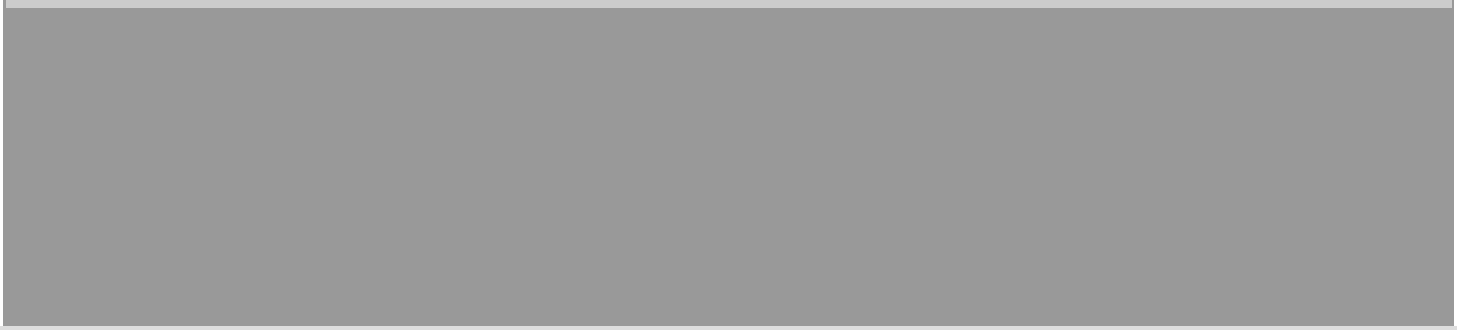
Las manifestaciones clínicas más frecuentes del primer acceso de infección por el HSV-1 son la gingivoestomatitis y la faringitis, mientras que la manifestación clínica más frecuente de la reactivación de la infección por el HSV es el herpes labial recidivante. La faringitis y la gingivoestomatitis causadas por HSV suelen ser consecuencia de la infección primaria, y se observan con mayor frecuencia en niños y adultos jóvenes. Los síntomas y los signos clínicos consisten en fiebre, malestar, mialgias, incapacidad para comer, irritabilidad y adenopatía cervical, cuya duración oscila entre tres y 14 días. Las lesiones pueden afectar al paladar duro y blando, las encías, la lengua, los labios y la región facial. La infección faríngea por el HSV-1 o el HSV-2 suele provocar lesiones ulcerosas o exudativas en la pared posterior de la faringe, en los pilares amigdalinos, o en ambos sitios. Más adelante, y en una tercera parte de los casos, pueden aparecer lesiones en la lengua, la mucosa bucal o las encías. Son frecuentes la fiebre, que dura dos a siete días, y la adenopatía cervical. Puede ser difícil distinguir clínicamente la faringitis por HSV de las faringitis bacterianas, las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* y las causas no infecciosas de

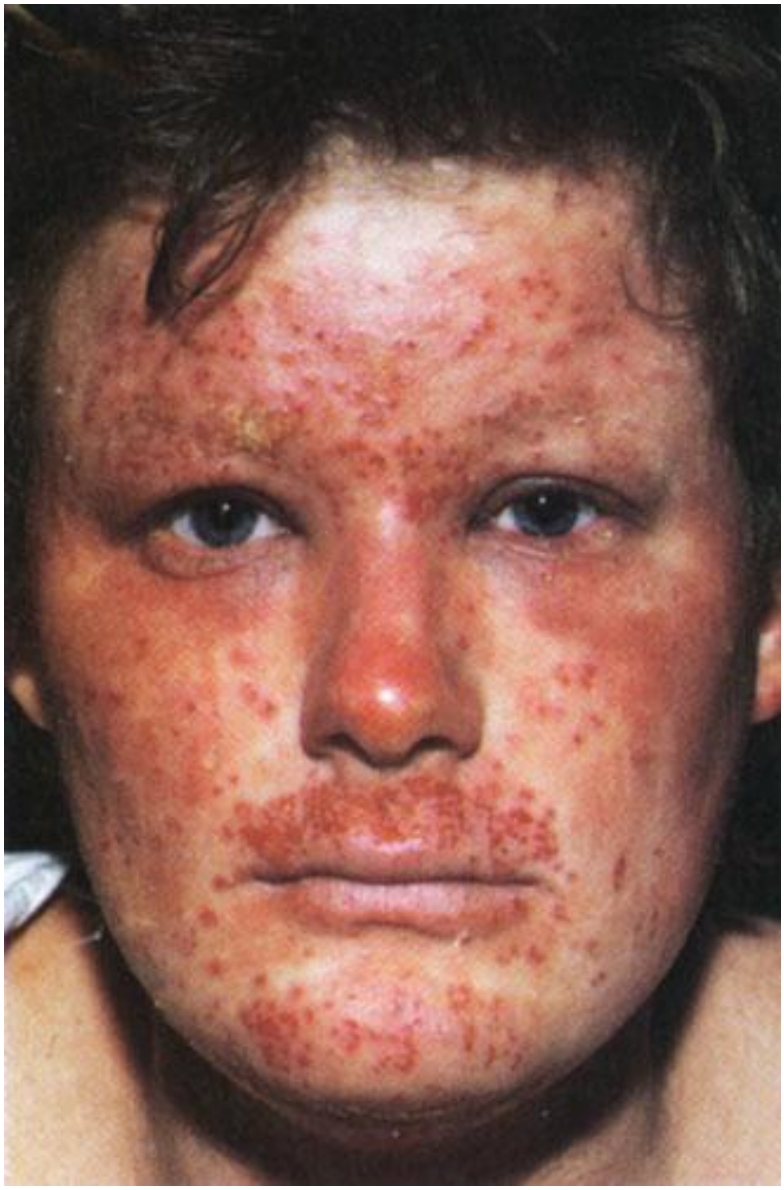
ulceraciones faríngeas (p. ej., síndrome de Stevens-Johnson). No hay ninguna prueba firme que indique que la reactivación de la infección bucolabial por el HSV se acompañe de faringitis recidivante sintomática.

La reactivación del HSV situado en los ganglios del trigémino puede asociarse a la liberación asintomática del virus en la saliva, aparición de ulceraciones mucosas dentro de la boca, o de ulceraciones herpéticas en el borde rojo de los labios o la piel de la cara. Entre 50 y 70% de los enfermos seropositivos sometidos a descompresión de la raíz del trigémino y 10 a 15% de los que sufren una extracción dental contraerán una infección bucolabial por HSV, transcurridos tres días (mediana) de estas intervenciones.

En los pacientes inmunodeprimidos la infección puede extenderse a la mucosa y a las capas profundas de la piel, lo que puede provocar friabilidad, necrosis, hemorragia, dolor intenso e incapacidad para comer y beber. Las lesiones de la mucositis por el HSV son similares, desde el punto de vista clínico, a las lesiones de mucosas originadas por fármacos citotóxicos, traumatismos o infecciones bacterianas o micóticas. Las infecciones ulcerosas persistentes causadas por HSV son una de las infecciones más frecuentes en los enfermos de SIDA. A menudo se producen de forma simultánea a las infecciones por el HSV y *Candida.* En enfermos inmunodeprimidos, el tratamiento antiviral por vía general apremia la curación y alivia el dolor de las infecciones de las mucosas debidas al HSV. La frecuencia de la reactivación del HSV durante las primeras fases de la quimioterapia de inducción o trasplante es alta (50 a 90%), y para reducir las tasas de reactivación se utilizan antivirales profilácticos sistémicos como el aciclovir o el penciclovir por vía intravenosa. Los enfermos con eccema atópico también pueden sufrir graves infecciones bucofaciales a causa del HSV (eccema herpético; fig. 163-1), que pueden afectar pronto a zonas cutáneas extensas y, en ocasiones, diseminarse a órganos viscerales. Se ha logrado la resolución inmediata del eccema herpético extenso administrando aciclovir por vía intravenosa. Las infecciones causadas por HSV también pueden asociarse al eritema multiforme (véase la fig. 46-9); algunas pruebas indican que en cerca de 75% de los casos la infección por el HSV es el acontecimiento desencadenante del eritema multiforme cutáneo. Se ha demostrado la presencia del antígeno del HSV tanto en los inmunocomplejos circulantes como en las lesiones cutáneas biopsiadas de estos pacientes. En los enfermos con eritema multiforme grave vinculado al HSV está indicado un tratamiento supresor crónico por vía oral con un antiviral.

FIGURA 163-1.





Las lesiones herpéticas se diseminan por zonas de piel eccematosa en el eccema herpético. (Con autorización de Fitzpatrick, Johnson, Wolff: Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2001.)

Se ha dicho que el HSV-1 y el virus de varicela-zoster (*varicella-zoster virus*, VZV) intervienen en el origen de la parálisis de Bell (parálisis flácida de la rama maxilar inferior del nervio facial). No se han planteado recomendaciones uniformes para tratar dicha entidad, pero datos recientes sugieren que la administración de antivíricos pudiera mejorar el pronóstico, por lo común junto con un ciclo breve de glucocorticoides.

Infecciones genitales

El primer acceso del herpes genital primario se caracteriza por fiebre, cefalalgia, malestar y mialgias. Los síntomas locales predominantes son: dolor, prurito, disuria, secreción vaginal y uretral y adenopatía inguinal dolorosa. De forma característica se encuentran lesiones bilaterales muy separadas en los genitales externos (fig. 163-2). Pueden detectarse lesiones en distintas etapas, entre ellas vesículas, pústulas y úlceras eritematosas dolorosas. El cuello del útero y la uretra se afectan en más de 80% de las mujeres con un primer acceso de infección. El primer acceso del herpes genital en los enfermos que han tenido una infección anterior debida al HSV-1 se vincula con

síntomas generales menos frecuentes y a una curación más rápida que el herpes genital primario. La evolución clínica del primer acceso agudo de herpes genital en los enfermos con infecciones por el HSV-1 y el HSV-2 es similar, pero el número de recidivas difiere: las tasas de recidiva a los 12 meses entre los pacientes con un primer acceso de infección por el HSV-2 y el HSV-1 son cercanas a 90 y 55%, respectivamente (mediana de recidivas, 4 y <1). La tasa de recidivas en las infecciones genitales por el HSV-2 varía mucho según el individuo y con el tiempo en un mismo sujeto. Se ha aislado el HSV en la uretra y la orina de varones y mujeres sin lesiones genitales externas. En la uretritis sintomática causada por el HSV son características la disuria y una secreción mucoide transparente. Se ha aislado el HSV en la uretra de 5% de las mujeres con síndrome de disuria-polaquiuria. En ocasiones puede aparecer una afección genital causada por HSV que se manifiesta por endometritis y salpingitis en la mujer y por prostatitis en el varón. Cerca de 15% de los casos de adquisición del HSV-2 se asocian con estos síndromes clínicos sin lesión, como meningitis aséptica, cervicitis o uretritis. → ***En el capítulo 115 se ofrece un análisis más completo del diagnóstico diferencial del herpes genital.***

FIGURA 163-2.



Úlceras serpiginosas bilaterales en labios menores y mayores de una mujer con infección primaria extensa en genitales por virus del herpes simple tipo 2.

Tanto el HSV-1 como el HSV-2 pueden producir infecciones rectales o perianales sintomáticas o asintomáticas. La proctitis causada por HSV suele asociarse al coito anal. Sin embargo, se detecta eliminación perianal subclínica del HSV en varones y mujeres heterosexuales que comunicaron no haber mantenido relaciones sexuales de este tipo. Este fenómeno se debe a la aparición de latencia en el dermatoma sacro a partir de una infección previa del aparato genital, con la subsiguiente reactivación en las células epiteliales de la región perianal. Estas reactivaciones suelen ser subclínicas. Los síntomas de la proctitis por el HSV consisten en dolor y secreciones anorrectales, tenesmo y estreñimiento. La sigmoidoscopia descubre lesiones ulcerosas en 10 cm distales de la mucosa rectal. Las biopsias rectales ponen de manifiesto ulceración y necrosis de la mucosa, infiltración de la lámina propia por polimorfonucleares y linfocitos y, a veces, células multinucleadas con inclusiones intranucleares. También se observan lesiones perianales herpéticas en los enfermos inmunodeprimidos que reciben tratamiento citotóxico. En los pacientes con infección por el VIH son frecuentes las lesiones herpéticas perianales extensas, la proctitis debida al HSV, o ambos procesos.

Panadizo herpético

El panadizo herpético, una infección digital causada por el HSV, puede aparecer como complicación del herpes primario, bucal o genital, por inoculación del virus a través de una solución de continuidad de la epidermis, o por penetración directa del virus en la mano durante una exposición laboral o de otro tipo. Los síntomas y los signos clínicos consisten en la aparición súbita de edema, eritema y dolor local en el dedo infectado. Hay lesiones vesiculosas o pustulosas en la punta del dedo, indistinguibles de las que origina la infección bacteriana piógena. Son frecuentes la fiebre, la linfadenitis y las adenopatías epitroclear y axilar. Pueden producirse recidivas. Es fundamental realizar un diagnóstico rápido para evitar la transmisión y un tratamiento quirúrgico innecesario que podría exacerbar el proceso. Suele estar recomendado el tratamiento antiviral (para apremiar la curación) (véase más adelante en este capítulo).

Herpes gladiatorum

El HSV puede infectar prácticamente cualquier región de la piel. Entre los luchadores se han descrito infecciones mucocutáneas por el HSV del tórax, los oídos, la cara y las manos. La transmisión de estas infecciones se ve favorecida por el traumatismo de la piel durante los combates. Algunos brotes recientes de esta infección han destacado la importancia del diagnóstico y el tratamiento inmediatos, para frenar la propagación de la infección.

Infecciones oculares

La infección ocular por el HSV es la causa más frecuente de ceguera corneal en Estados Unidos. La queratitis causada por el HSV se manifiesta por dolor de comienzo brusco, visión borrosa, quemosis, conjuntivitis y lesiones dendríticas características de la córnea. El empleo de corticoesteroides tópicos puede agravar los síntomas y provocar afección de las estructuras

profundas del ojo. La curación se favorece con desbridamiento y tratamiento antiviral tópico de interferón. Sin embargo, son frecuentes las recidivas y las estructuras profundas del ojo pueden sufrir una lesión inmunopatológica. La queratitis del estroma causada por HSV parece estar relacionada con la destrucción del tejido corneal profundo dependiente de las células T. Se ha propuesto que un factor importante en esta infección es un epítopo del HSV-1 que es autorreactivo con los antígenos corneales para linfocitos T. En recién nacidos o en pacientes con infección por el VIH puede aparecer una coriorretinitis, por lo general como manifestación de una infección por el HSV diseminada. Una manifestación infrecuente pero grave de la infección por HSV y VZV es la retinitis necrosante aguda.

Infecciones del sistema nervioso central y periférico

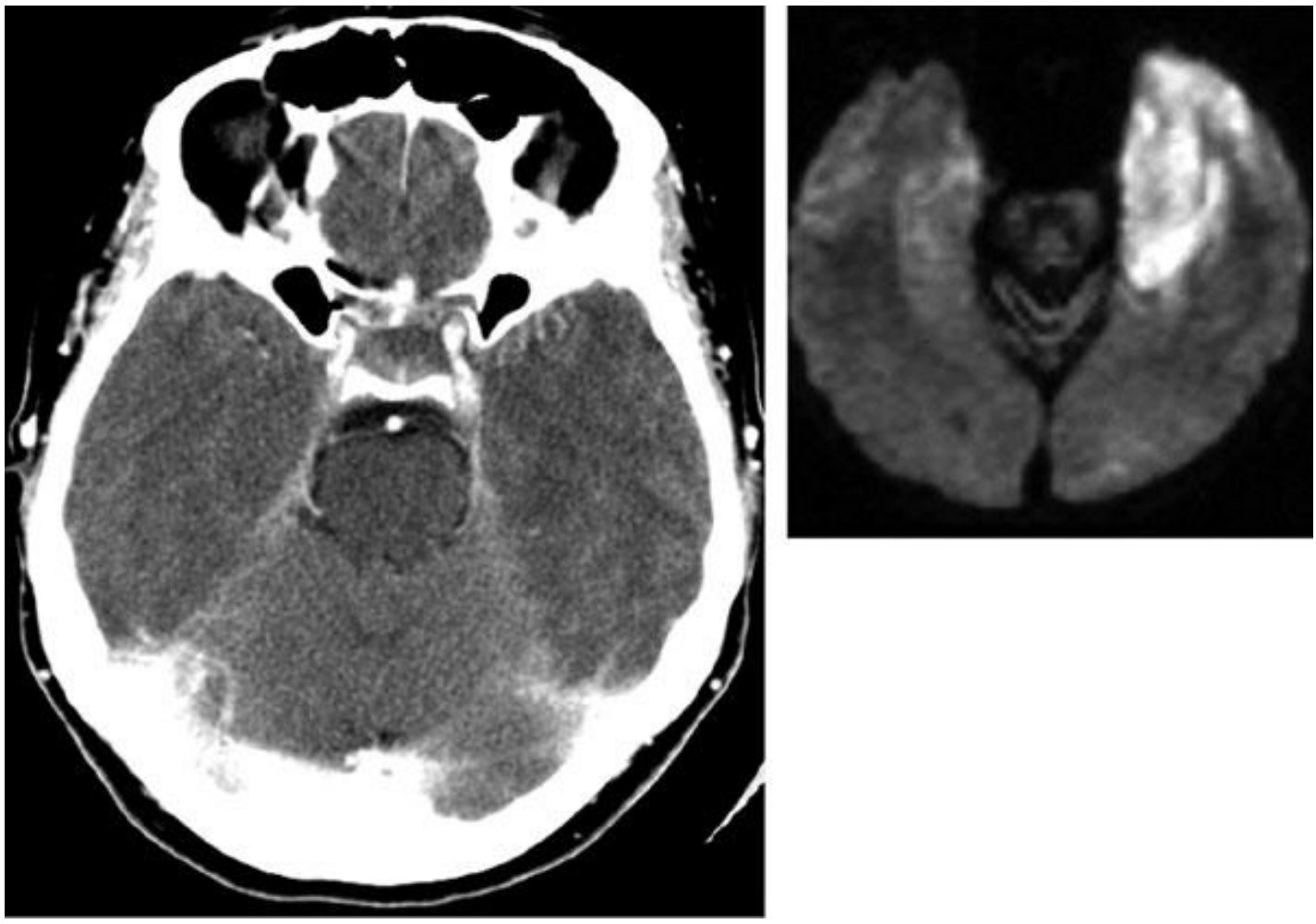
La encefalitis por HSV es responsable de 10 a 20% de todos los casos de encefalitis viral aguda esporádica en Estados Unidos. La incidencia se calcula en casi 2.3 casos por millón de personas por año. Sobreviene por igual durante todo el año y su distribución por edades parece ser bifásica, con un máximo entre cinco y 30 años y otro después de más de 50. Más de 95% de los casos se deben al subtipo del virus del herpes simple tipo 1.

La patogenia de la encefalitis por el HSV es variada. En niños y adultos jóvenes la infección primaria por el HSV puede desembocar en una encefalitis; se supone que el virus procedente del exterior llega al SNC por diseminación neurotrópica desde la periferia a través del bulbo olfatorio. Sin embargo, la mayoría de los adultos con encefalitis causada por HSV presenta datos clínicos o serológicos de infección mucocutánea por el HSV-1 anterior al comienzo de los síntomas del SNC. En cerca de 25% de los casos estudiados, las cepas del HSV-1 procedentes de la bucofaringe y del tejido cerebral del mismo enfermo son distintas; por tanto, algunos casos pueden obedecer a reinfección por otra cepa del HSV-1 que alcanzó el SNC. Se han propuesto dos teorías para explicar el desarrollo del HSV con replicación activa en zonas delimitadas del SNC en personas en las que los virus aislados en los ganglios y en el SNC son similares. La reactivación de la infección latente por el HSV-1 en las raíces nerviosas autonómicas o del trigémino puede extender el virus hasta el SNC siguiendo los nervios que inervan la fosa craneal media. Por hibridación del DNA se ha demostrado la existencia de DNA del HSV en el tejido cerebral humano obtenido en necropsias, incluso en sujetos sanos. Por tanto, la reactivación de una infección del SNC de latencia prolongada podría ser otro posible mecanismo del desarrollo de la encefalitis debida al virus del herpes simple.

Los signos clínicos definitorios de la encefalitis por HSV han sido la fiebre y los signos y síntomas neurológicos focales, ambos de comienzo agudo, particularmente los provenientes del lóbulo temporal (fig. 163-3). Resulta difícil diferenciar la encefalitis por el HSV de otras encefalitis virales, así como de otras infecciones focales o procesos no infecciosos. El método no invasor más sensible para establecer el diagnóstico precoz de la encefalitis causada por HSV es la demostración de DNA del HSV en e1 líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante PCR. Aunque en la mayor parte de los casos de encefalitis causada por HSV hay un aumento en el suero y el LCR de los títulos de anticuerpos

frente al HSV, es raro que este aumento se produzca antes de los 10 primeros días de la enfermedad. Por tanto, resultan útiles retrospectivamente, pero no suelen ayudar a establecer un diagnóstico clínico precoz. La demostración del antígeno o del DNA del HSV o de su replicación en el tejido cerebral obtenido mediante biopsia tiene una gran sensibilidad y una baja tasa de complicaciones; el examen de este tejido proporciona además la mejor oportunidad para identificar otras causas potencialmente tratables de encefalitis. La quimioterapia antiviral disminuye la mortalidad de la encefalitis del HSV, y el aciclovir por vía intravenosa es más eficaz que la vidarabina. Sin embargo, incluso con tratamiento, son frecuentes las secuelas neurológicas, en particular en los sujetos mayores de 50 años de edad. La mayoría de los expertos recomienda administrar aciclovir por vía intravenosa a los pacientes con presunta encefalitis por HSV hasta que se confirme el diagnóstico o se establezca otro diferente. En enfermos con encefalitis por HSV probada suele recomendarse el tratamiento intravenoso hasta que los niveles de DNA del HSV en líquido cefalorraquídeo muestran disminución notable o son casi indetectables.

FIGURA 163-3.



Imágenes de tomografía computadorizada y de resonancia magnética por difusión, del encéfalo de una persona con encefalitis del lóbulo temporal izquierdo por virus del herpes simple.

Se ha aislado DNA del HSV en el LCR de 3 a 15% de enfermos que acuden al hospital con meningitis aséptica. La meningitis debida a HSV, que suele presentarse en combinación con una infección genital primaria también por HSV, es una enfermedad aguda de evolución limitada que se

manifiesta por cefalalgia, fiebre y fotofobia leve de dos a siete días de duración. Es característico hallar una pleocitosis linfocítica en el LCR. Las secuelas neurológicas son raras. El HSV es el agente causal identificado con mayor frecuencia en la meningitis linfocítica recurrente (meningitis de Mollaret). La demostración de anticuerpos frente al HSV en el LCR o la persistencia de DNA del HSV en el LCR establece el diagnóstico. En individuos que presentan recidivas frecuentes de meningitis por HSV, los antirretrovíricos han resultado eficaces para disminuir su frecuencia.

Se ha descrito un trastorno funcional del sistema nervioso autónomo, en particular de la región sacra, tanto en las infecciones causadas por el HSV como en las causadas por el virus de varicela-zoster. Pueden aparecer entumecimiento y hormigueo en las nalgas y la región perineal, retención urinaria, estreñimiento, pleocitosis del LCR e impotencia (en los varones), síntomas que parecen resolverse lentamente en un plazo de días o semanas. En alguna ocasión, la hipoestesia y la debilidad de las extremidades inferiores pueden persistir muchos meses. Hay casos excepcionales en los que tras la infección por el HSV aparece una mielitis transversa que se manifiesta por parálisis simétrica de rápido avance de las extremidades inferiores o por un síndrome de Guillain-Barré. De igual forma, la reactivación de la infección por el HSV-1 puede acompañarse de afección del sistema nervioso periférico (parálisis de Bell) o de una polineuritis craneal. La hipoestesia transitoria en la región cutánea inervada por el trigémino y la disfunción del sistema vestibular determinado por electronistagmografía son los signos predominantes de esta enfermedad. No se han realizado estudios para precisar si la quimioterapia antiviral puede eliminar estos signos o aliviar su frecuencia e intensidad.

Infecciones viscerales

La infección visceral causada por el HSV suele ser consecuencia de la viremia, y es frecuente que se vean afectados muchos órganos. Sin embargo, en ocasiones sólo participan el esófago, el pulmón o el hígado. La esofagitis causada por HSV puede deberse a una extensión directa de la infección bucofaríngea por el HSV al esófago, o bien, puede aparecer por primera vez por reactivación del virus y su diseminación en la mucosa esofágica a través del nervio vago. Los síntomas principales de la esofagitis por HSV son odinofagia, disfagia, dolor subesternal y pérdida de peso. Hay múltiples ulceraciones ovaladas de base eritematosa con o sin placas seudomembranosas blancas. La porción distal del esófago se afecta con mayor frecuencia y, si el proceso es extenso, puede haber friabilidad difusa en todo el esófago. Ni la endoscopia ni el examen con bario pueden diferenciar la esofagitis por HSV de la causada por *Candida* o de las ulceraciones esofágicas producidas por radiación o por lesiones térmicas o corrosivas. Las secreciones esofágicas obtenidas por endoscopia para examen citológico y cultivo son el material más útil para establecer el diagnóstico. La quimioterapia antiviral por vía general por lo común reduce los síntomas y cicatriza las úlceras esofágicas.

La neumonitis provocada por el HSV es poco frecuente, excepto en enfermos gravemente inmunodeprimidos, y puede ser consecutiva a la propagación de una traqueobronquitis herpética al parénquima pulmonar. El resultado suele ser una neumonitis necrosante focal. También puede

producirse una diseminación hematógena del virus desde las lesiones mucocutáneas bucales o genitales, con la consiguiente neumonitis intersticial bilateral. En la neumonitis por HSV es frecuente hallar simultáneamente patógenos bacterianos, micóticos y parasitarios. La mortalidad de la neumonía por HSV es alta (>80%) en los pacientes inmunodeprimidos. En los sujetos con síndrome apneico del adulto también se ha aislado el HSV en las vías respiratorias inferiores, pero se desconoce la relación entre el aislamiento de este virus y la patogenia de este síndrome.

El HSV es una causa poco frecuente de hepatitis en los enfermos inmunocompetentes. La infección del hígado por el HSV conlleva fiebre, súbita elevación de la bilirrubina y las aminotransferasas séricas, y leucopenia (<4 000 leucocitos/μl). También puede aparecer coagulación intravascular diseminada.

Otras complicaciones aisladas descritas en la infección por el HSV son artritis monoarticular, necrosis suprarrenal, trombocitopenia idiopática y glomerulonefritis. La infección diseminada por el HSV en los enfermos inmunocompetentes es poco frecuente. En los enfermos quemados, desnutridos o inmunodeprimidos puede producirse en algunas ocasiones una diseminación del HSV hacia otros órganos viscerales, como las suprarrenales, el páncreas, el intestino delgado y grueso, y la médula ósea. Excepcionalmente, la infección primaria por el HSV en el embarazo se disemina y ocasiona la muerte de la madre y el feto. Este hecho infrecuente suele asociarse a la adquisición de la infección primaria en el tercer trimestre.

Infección por HSV en neonatos

Entre todas las poblaciones infectadas por HSV, la mayor frecuencia de infección visceral o del SNC se observa en los neonatos (los menores de seis semanas de vida). La tasa de mortalidad global del herpes neonatal no tratado es de 65%, y menos de 10% de los recién nacidos con infección del SNC tendrá un desarrollo normal. Aunque las lesiones cutáneas son las manifestaciones más características de la enfermedad, muchos lactantes no las sufren hasta bien avanzada la enfermedad. La infección neonatal suele adquirirse perinatalmente por contacto con secreciones genitales infectadas en el momento del parto. Se ha descrito la infección congénita de lactantes. En la mayoría de las series, 30% de las infecciones neonatales ocasionadas por el HSV se debe al HSV-1, y 70% al HSV-2. El riesgo de contraer una infección neonatal por el HSV es 10 veces mayor para el lactante nacido de una madre que ha adquirido recientemente la infección por el HSV que para otros lactantes. Las infecciones neonatales debidas al HSV-1 también pueden adquirirse a través del contacto posnatal con familiares próximos que padecen una infección bucolabial por el HSV-1 sintomática o asintomática, o mediante transmisión en el hospital. Todo neonato en quien se suponga la existencia de herpes (neonatal) debe recibir por vía intravenosa aciclovir (véase más adelante en este capítulo). La quimioterapia antiviral ha disminuido la mortalidad del herpes neonatal a 25%, pero la morbilidad, en particular la de los lactantes con afección del SNC debida al HSV-2, sigue siendo muy alta.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

Para establecer el diagnóstico de las infecciones por el HSV son útiles tanto los criterios clínicos como los de laboratorio. El diagnóstico clínico puede realizarse con seguridad si hay múltiples lesiones vesiculosas típicas sobre un fondo eritematoso. Sin embargo, se está comprobando con una frecuencia creciente que las ulceraciones herpéticas pueden asemejarse desde el punto de vista clínico a ulceraciones cutáneas originadas por otras causas. Las infecciones de las mucosas causadas por el HSV también pueden manifestarse como uretritis o faringitis sin lesiones cutáneas. Por tanto, se recomienda realizar estudios de laboratorio con el fin de confirmar el diagnóstico y orientar el tratamiento apropiado. Un método muy bien descrito es la tinción de material obtenido por raspado de la base de las lesiones, con colorantes de Wright, Giemsa (preparación de Tzanck) o Papanicolaou, para la detección de células gigantes o inclusiones intranucleares de infección por *virus herpético*; no obstante, pocos clínicos tienen capacidad para aplicar estas técnicas. Por lo demás, los métodos citológicos mencionados no permiten diferenciar entre las infecciones por HSV y las causadas por el virus de varicela-zoster.

La confirmación diagnóstica de la infección por el HSV se efectúa mejor en un laboratorio, mediante aislamiento del virus en cultivos hísticos o mediante la demostración de antígenos o de DNA del HSV en el raspado de las lesiones. El HSV produce un efecto citopático evidente en diversos sistemas de cultivos celulares, que en la mayor parte de las muestras puede identificarse 48 a 96 h después de la inoculación. El cultivo con centrifugación acelerada y tinción subsiguiente del antígeno del HSV ha reducido el tiempo necesario para identificar el HSV a menos de 24 h. Con frecuencia creciente se ha utilizado la PCR para la detección de DNA de HSV, y algunos estudios señalan que tal cuantificación es más sensible que el cultivo para detectar HSV en LCR y en sitios de la mucosa. La sensibilidad del aislamiento del virus varía según la fase de las lesiones (mayor en las lesiones vesiculosas que en las ulcerosas), según se trate de un primer brote o de un acceso recidivante de la enfermedad (mayor en el primer acceso) y según proceda la muestra de un enfermo inmunodeprimido o inmunocompetente (más antígeno en los inmunodeprimidos). La confirmación de laboratorio permite establecer el subtipo de virus implicado; esta información puede ser útil para pronosticar la frecuencia de la reactivación tras el primer acceso de infección bucolabial o genital debida al virus del herpes simple.

En la fase aguda y de convalecencia el suero del enfermo puede resultar útil para demostrar la seroconversión durante la infección primaria por el HSV-1 o el HSV-2. Sin embargo, sólo un 5% de

los pacientes con infecciones mucocutáneas recidivantes causadas por el HSV muestran una elevación al cuádruplo o mayor del título de anticuerpos anti-HSV en el intervalo transcurrido entre la recogida del suero de la fase aguda y el de la fase de convalecencia. Los análisis serológicos, en particular los análisis específicos de tipo, deben utilizarse para identificar a los portadores asintomáticos de una infección por el HSV-1 o el virus del herpes simple tipo 2.

Diversos estudios han demostrado que las personas que presentan seropositividad para el HSV-2 y que han recibido explicaciones acerca de las manifestaciones clínicas del HSV son capaces de identificar las reactivaciones sintomáticas. Los sujetos con seropositividad para el HSV-2 deben recibir información acerca de la alta frecuencia de las reactivaciones subclínicas en las superficies mucosas que no son visibles (p. ej., cuello del útero, uretra, piel perianal) o en ulceraciones microscópicas que pueden no producir síntomas clínicos. Está bien documentada la transmisión de la infección durante estos accesos. Las personas con seropositividad para el HSV-2 deben recibir información relativa a la alta probabilidad de que eliminen virus de forma subclínica, así como sobre la utilidad de los preservativos (varones o mujeres) en la reducción de la transmisión. La administración de antivíricos como el valaciclovir (500 mg una vez al día) ha disminuido la transmisión de HSV-2 entre parejas sexuales.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

Son múltiples los aspectos de las infecciones mucocutáneas y viscerales causadas por el HSV que pueden tratarse con quimioterapia antiviral. El aciclovir y sus congéneres famciclovir y valaciclovir han constituido los pilares del tratamiento de las infecciones mucocutáneas. Existen diversos antivirales de uso tópico para las infecciones oculares debidas al HSV: idoxuridina, trifluorotimidina, vidarabina tópica y cidofovir. En la encefalitis por el HSV y en el herpes neonatal el tratamiento preferente es el aciclovir por vía intravenosa.

Todos los antivirales aprobados oficialmente para su uso en el tratamiento de la infección por el HSV actúan mediante la inhibición de la DNA polimerasa del HSV. Un tipo de fármacos, representado por el aciclovir, está constituido por sustratos para la enzima del HSV timidincinasa. El aciclovir, el ganciclovir, el famciclovir y el valaciclovir se fosforilan selectivamente a la forma monofosfato en las células infectadas por el virus. Las enzimas celulares convierten la forma monofosfato del fármaco en la forma trifosfato, que entonces se incorpora a la cadena del DNA viral.

El aciclovir es el fármaco de uso más extendido en el tratamiento de las infecciones por HSV y existe en formulación intravenosa, oral y tópica. El valaciclovir es el éster valílico del aciclovir y posee mayor biodisponibilidad que éste. El famciclovir, el preparado oral del penciclovir, muestra eficacia clínica en el tratamiento de diversas infecciones causadas por el HSV-1 y el HSV-2. El ganciclovir tiene actividad frente al HSV-1 y al HSV-2; sin embargo, dado que presenta una mayor toxicidad que el aciclovir, el valaciclovir y el famciclovir, no suele estar recomendado para el tratamiento de las infecciones provocadas por el virus del herpes simple.

Se ha comprobado la eficacia del aciclovir, el valaciclovir y el famciclovir para acortar la duración de los síntomas y las lesiones de las infecciones mucocutáneas causadas por el HSV en enfermos inmunodeprimidos e inmunocompetentes (cuadro 163-1). Los preparados orales o intravenosos previenen la reactivación del HSV en los pacientes inmunodeprimidos seropositivos que son sometidos a quimioterapia de inducción o en el período inmediatamente posterior al trasplante de médula ósea o de órgano sólido. El tratamiento supresor crónico diario reduce la frecuencia de la enfermedad por reactivación en los pacientes con herpes genital o bucolabial frecuente. Solamente el valaciclovir ha disminuido la frecuencia de transmisión de infección por HSV-2 entre parejas sexuales.

Cuadro 163-1. Quimioterapia con antivíricos contra infección por HSV

I. Infecciones mucocutáneas por HSV
A. Infecciones en pacientes inmunodeprimidos:
1. Primer acceso sintomático agudo o recurrente: administración IV de aciclovir (5 mg/kg c/8 h) o las presentaciones orales de aciclovir (400 mg qid), famciclovir (500 mg tid) o valaciclovir (500 mg bid). El tratamiento puede durar de 7 a 14 días.
2. Supresión de enfermedad reactivada: la administración IV de aciclovir (5 mg/kg c/8 h) o la administración oral de valaciclovir (500 mg bid) o aciclovir (400-800 mg 3-5 veces al día), evita recidivas en un lapso de 30 días inmediatamente después del trasplante. La supresión de HSV por mayor tiempo suele utilizarse en personas sometidas a inmunodepresión ininterrumpida. En el caso de personas que han recibido médula ósea y riñones en trasplante, la ingestión de 2 g de valaciclovir/día también es eficaz para evitar la infección por citomegalovirus. El valaciclovir en dosis oral de 4 g/día ha originado púrpura trombocitopénica trombótica después de empleo extenso en sujetos VIH-positivos, y en ellos el famciclovir oral (500 mg bid) resulta eficaz para disminuir las reactivaciones clínicas y subclínicas de HSV-1 y HSV-2.
B. Herpes genital:
1. Primeros accesos: son eficaces las formas orales de aciclovir (200 mg 5 veces al día o 400 mg tid), valaciclovir (1 g bid) o famciclovir (250 mg bid) durante 10 a 14 días. En caso de enfermedad grave o de complicaciones neurológicas como la meningitis aséptica se administra por vía IV aciclovir (5 mg/kg c/8 h durante 5 días).
2. Herpes sintomático y recurrente en genitales: son eficaces para acortar la duración de las lesiones las formas orales de aciclovir (200 mg 5 veces al día durante 5 días, 800 mg tid durante 2 días); valaciclovir (500 mg bid durante 3-5 días) o famciclovir (125 mg bid durante 5 días).
3. Supresión de herpes recurrente de genitales: la administración oral de aciclovir (cápsulas de 200 mg tid o qid, 400 mg bid u 800 mg/día), famciclovir (250 mg bid) o valaciclovir (500 mg o 1 g/día o 500 mg bid) evita la reactivación sintomática. Las personas con reactivación frecuente pero que presentan menos de nueve accesos al año pueden recibir valaciclovir (500 mg PO diariamente); quienes tienen más de esa cifra por año deben ingerir 1 g diariamente o 500 mg dos veces al día.
C. Infecciones por HSV de cavidad bucal/labios
1. Primer acceso: se administran 200 mg de aciclovir oral 4-5 veces al día. Se han usado en seres humanos famciclovir (250 mg bid) o valaciclovir (1 g bid) orales.
2. Accesos recurrentes: el valaciclovir oral (1 g bid durante un día o 500 mg bid, 3 días) resulta eficaz para aplacar el dolor y apremiar la curación. La autoaplicación de penciclovir en crema seis veces al día es eficaz para apremiar la curación de HSV de boca o labio. También se ha demostrado que la crema tópica de aciclovir adelanta la curación.
3. Supresión de la reactivación de HSV de boca o labios: la administración de 400 mg de aciclovir bid, si se comienza antes de la exposición y continúa durante todo el tiempo que dure (5-10 días), evitará la reactivación de la infección recurrente por HSV de boca o labios, que surge con la exposición intensa a los rayos solares.
D. Panadizo herpético: se administran 200 mg de aciclovir oral 5 veces al día, 7-10 días.

E. Proctitis por HSV: son útiles 400 mg de aciclovir oral cinco veces al día, para acortar la evolución de la infección. En sujetos inmunodeprimidos o en individuos con infección grave pueden resultar útiles 5 mg de aciclovir por vía IV/kg c/8 h.

F. Infecciones herpéticas de los ojos: en la queratitis aguda se obtienen beneficios con la aplicación de trifluorotimidina, vidarabina, idoxiuridina, aciclovir, penciclovir e interferón. A veces se necesita el desbridamiento; los corticoesteroides tópicos pueden empeorar el trastorno.

II. Infecciones del SNC por HSV

A. Encefalitis por HSV: administrar por vía IV aciclovir (10 mg/kg c/8 h; 30 mg/kg/día) durante 10 días, como mínimo.

B. Meningitis aséptica por HSV: no se han publicado estudios de la quimioterapia sistémica con antivíricos. Si se emprende dicha terapéutica habrá que utilizar por vía IV aciclovir (15 a 30 mg/kg/día).

C. Radiculopatía del sistema autónomo: no se han publicado estudios. Muchas autoridades recomiendan un lapso de prueba con aciclovir IV.

III. Infecciones neonatales por HSV

Se ingieren 60 mg de aciclovir/kg/día, en tres dosis fraccionadas. La duración recomendada del tratamiento es de 21 días. Hay que vigilar con frecuencia al enfermo en busca de recidivas, y algunas autoridades recomiendan la supresión ininterrumpida con una suspensión oral de aciclovir, durante 3-4 meses.

IV. Infecciones viscerales por HSV

A. Esofagitis por HSV: aciclovir IV (15 mg/kg/día). En algunas personas con formas menos graves de inmunodepresión, resulta eficaz el tratamiento oral con valaciclovir o famciclovir.

B. Neumonitis por HSV: no se han publicado estudios comparativos. Cabe pensar en la administración IV de aciclovir (15 mg/kg/día).

V. Infecciones por HSV diseminadas

No se han publicado estudios comparativos. Sin embargo, habrá que probar el aciclovir intravenoso. Ninguna prueba definitiva indica que dicha terapéutica disminuirá el riesgo de muerte.

VI. HSV que surge en casos de eritema multiforme

Observaciones ocasionales sugieren que con la ingestión de 400 mg de aciclovir bid o tid o de valaciclovir (500 mg bid) se suprimirá el eritema multiforme.

VII. Profilaxis quirúrgica

Algunas técnicas operatorias (como la dermoablación con láser, la descompresión de raíces del trigémino y operaciones de discos lumbares), se han acompañado de reactivación de HSV. Es eficaz la administración intravenosa u oral de aciclovir (800 mg bid) o de las formas orales de valaciclovir (500 mg bid) o de famciclovir (250 mg bid) para disminuir la reactivación. La administración de los antivíricos se emprenderá 48 h antes de la operación y se continuará durante 3-7 días.

VIII. Infecciones por HSV resistente a aciclovir

Conviene administrar por vía IV foscarnet (40 mg/kg c/8 h) hasta que cicatricen las lesiones. No se ha precisado la duración óptima del tratamiento y la utilidad de continuarlo hasta suprimir las lesiones. Algunos pacientes se benefician de la aplicación cutánea de trifluorotimidina o gel de cidofovir al 5 por ciento.

Abreviaturas: qid, cuatro veces al día; tid, tres veces al día; bid, dos veces al día.

El aciclovir por vía intravenosa (30 mg/kg/día, en venoclisis de 10 mg/kg a lo largo de 1 h con intervalos de 8 h) resulta eficaz para reducir las tasas de mortalidad y de morbilidad de la encefalitis por HSV. El inicio precoz del tratamiento es un factor de importancia crucial para la evolución del proceso. El principal efecto secundario del aciclovir intravenoso es una insuficiencia renal pasajera, por lo general debida a la cristalización del compuesto en el parénquima renal. Esto puede evitarse si el fármaco se administra lentamente a lo largo de 1 h y el enfermo está bien hidratado. Como los niveles de aciclovir en el LCR corresponden por término medio sólo de 30 a 50% de los niveles plasmáticos, la dosis utilizada para tratar la infección del SNC (30 mg/kg/día) es el doble de la empleada en el tratamiento de la enfermedad mucocutánea o visceral (15 mg/kg/día). En infecciones neonatales por HSV se utilizan dosis incluso mayores de aciclovir intravenoso (60 mg/kg/día en tres fracciones).

En personas inmunocompetentes, estudios recientes han señalado la eficacia de ciclos breves de fármacos ingeridos, para disminuir los síntomas y los signos de la infección bucal y genital por HSV. Los regímenes en cuestión incluyen valaciclovir (uno a tres días) contra HSV bucal o labial y aciclovir (dos días) o valaciclovir (tres días) en el herpes genital con accesos recurrentes (cuadro 163-1).

Supresión del herpes mucocutáneo

La identificación de la alta frecuencia de la reactivación subclínica ha sentado una base más amplia para utilizar antivíricos diariamente y así suprimir las reactivaciones del HSV, en particular en sujetos con tal problema clínico frecuente (p. ej., personas con infección de genitales por HSV de contagio reciente). Los individuos inmunodeprimidos, incluidos los infectados por VIH, también pueden beneficiarse de la administración diaria de antivíricos. De los regímenes utilizados, los dos más comunes han sido el de famciclovir (500 mg dos veces al día) y valaciclovir (1 g dos veces al día); la administración de 4 g/día de valaciclovir se acompañó, en un estudio de personas con infección por VIH, de púrpura trombocitopénica trombótica.

Disminución de la transmisión de HSV entre parejas sexuales

Se ha demostrado que la administración de 500 mg de valaciclovir una vez al día disminuye la transmisión de HSV-2 entre parejas sexuales. La frecuencia de transmisión es mayor de varones a mujeres, y en sujetos con reactivación frecuente de HSV-2. Cabe recurrir a métodos de detección serológica para identificar a las parejas en riesgo de contagiarse.

Resistencia al aciclovir

Se han identificado cepas de HSV resistentes al aciclovir, y muchas de ellas muestran alteración de la especificidad por sustrato, en cuanto a la fosforilación del aciclovir. Por esa razón es frecuente detectar resistencia cruzada al famciclovir y al valaciclovir. A veces, surge algún virus con alteración de la especificidad por timidincinasa (*thymidine kinase*, TK) y es sensible al famciclovir, pero no al

aciclovir. En algunos individuos que tienen virus con deficiencia de TK, las lesiones desaparecen con dosis altas de aciclovir. En otros, la enfermedad clínica evoluciona a pesar de las dosis altas del fármaco. Casi todos los casos de resistencia de alcance clínico al aciclovir se han observado en personas inmunodeficientes, y los HSV-2 aislados suelen ser más resistentes que las cepas de HSV-1. En Estados Unidos, un estudio hecho por los Centers for Disease Control and Prevention indicó que alrededor de 5% de HSV-2 aislados de personas infectadas por VIH mostraban algún grado de resistencia in vitro al aciclovir. En individuos inmunocompetentes que eran atendidos en clínicas de enfermedades de transmisión sexual, menos de 0.5% de HSV-2 aislados tuvieron una menor sensibilidad *in vitro* al aciclovir. La falta de cambios apreciables, durante los últimos 20 años, en la frecuencia de detección de esos virus aislados podría ser un reflejo de la menor transmisión de los mutantes con deficiencia de TK. El aislamiento de HSV de lesiones que persisten a pesar de la administración de dosis adecuadas, y de niveles sanguíneos apropiados de aciclovir, debe despertar la sospecha de que surgió resistencia a él. Es útil administrar el antivírico foscarnet (cap. 162), pero por sus efectos tóxicos y su coste suele reservarse para individuos con infecciones mucocutáneas extensas. El cidofovir es un análogo nucleótido y se presenta en forma de fosfonato o monofosfato. Casi todas las cepas con deficiencia de TK HSV son sensibles al cidofovir. La pomada de este último apresura la curación de las lesiones resistentes al aciclovir. Se han publicado resultados de estudios, sin comparación adecuada, del cidofovir sistémico. Las variantes TK-negativas verdaderas de HSV parecen tener menor capacidad para propagar la enfermedad, porque muestran alteraciones de su neurovirulencia, característica importante en la presencia relativamente ocasional de tales cepas en poblaciones inmunocompetentes, aun con el uso creciente de antivíricos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Prevención

Los esfuerzos por erradicar la enfermedad por HSV en los distintos países, ya sea con antivíricos supresores o por medio de campañas educativas, han dado resultados muy modestos.

Los anticonceptivos de barrera, en particular los preservativos, reducen la probabilidad de transmisión de la infección por HSV, en particular en las fases de eliminación viral asintomática. Cuando las lesiones están presentes, la enfermedad puede transmitirse por contacto de piel a piel a pesar del uso de un preservativo. Con todo, los datos disponibles indican que el uso sistemático de preservativos es una forma eficaz de reducir el riesgo de transmisión genital del HSV-2. Resultados de estudios recientes indican que la administración diaria de valaciclovir por largo tiempo puede ser parcialmente eficaz para disminuir el contagio de HSV-2, en particular en mujeres susceptibles. No se han hecho estudios comparativos de eficacia entre el valaciclovir y el uso del condón. Muchas autoridades sugieren seguir ambas estrategias. Están en investigación algunas vacunas experimentales contra el virus del herpes simple.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16287791]

La prevención del HSV neonatal requiere la prevención de la adquisición del HSV durante el tercer trimestre del embarazo. La identificación de las mujeres o parejas con posibilidad de adquirir la infección por el HSV durante el embarazo mediante pruebas serológicas de detección sistemática está recibiendo una atención creciente, y dicha detección se está utilizando con frecuencia creciente.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Blower SM et al: Predicting and preventing the emergence of antiviral drug resistance in HSV-2. Nat Med 4:673, 1998 [PMID: 9623975]

Brown ZA et al: The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. N Engl J Med 337:509, 1997 [PMID: 9262493]

Chilukuri S, Rosen T: Management of acyclovir-resistant herpes simplex virus. Dermatol Clin 21:311, 2003 [PMID: 12757254]

Fleming DT et al: Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994. N Engl J Med 337:1105, 1997 [PMID: 9329932]

Kimberlin DW et al: Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. Pediatrics 108:230, 2001 [PMID: 11483782]

Koelle DM et al: Clearance of HSV-2 from recurrent genital lesions correlates with infiltration of HSV-specific cytotoxic T lymphocytes. J Clin Invest 101:1500, 1998 [PMID: 9525993]

Langenberg AGM et al: A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 and herpes simplex virus type 2. N Engl J Med 341:1532, 1999

Leone PA et al: Valacyclovir for episodic treatment of genital herpes: A shorter 3-day treatment course compared with 5-day treatment. Clin Infect Dis 34:958, 2002 [PMID: 11880962]

Ljungman P et al: Randomized study of valacyclovir as prophylaxis against cytomegalovirus reactivation in recipients of allogeneic bone marrow transplants. Blood 99:3050, 2002 [PMID: 11929799]

Perry CM, Wagstaff AJ: Famciclovir. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in *herpesvirus* infections. Drugs 50:396, 1995 [PMID: 8521764]

Raborn GW et al: Effective treatment of herpes simplex labialis with penciclovir cream: Combined results of two trials. J Am Dent Assoc 133:303, 2002 [PMID: 11934185]

Reitano M et al: Valaciclovir for the suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection: A large-scale dose range–finding study. J Infect Dis 178:602, 1998

Reyes M et al: Acyclovir-resistant genital herpes among persons attending sexually transmitted disease and human immunodeficiency virus clinics. Arch Intern Med 163:76, 2003 [PMID: 12523920]

Schacker T et al: Frequent recovery of HIV-1 from genital herpes simplex virus lesions in HIV-1-infected men. JAMA 280:61, 1998 [PMID: 9660365]

Spruance SL et al: High-dose, short-duration, early valacyclovir therapy for episodic treatment of cold sores: Results of two randomized, placebo-controlled, multicenter studies. Antimicrob Agents Chemother 47:1072, 2003 [PMID: 12604544]

Stanberry LR et al: Glycoprotein-D-adjuvant vaccine to prevent genital herpes. N Engl J Med 347:1652, 2002 [PMID: 12444179]

Wald A et al: Effect of condoms on reducing the transmission of herpes simplex virus type 2 from men to women. JAMA 285:3100, 2002

Wald A et al: Frequent genital herpes simplex virus 2 shedding in immunocompetent women: Effect of acyclovir treatment. J Clin Invest 99:1092, 1997 [PMID: 9062368]

Wald A et al: Two-day regimen of acyclovir for treatment of recurrent genital herpes simplex virus type 2 infection. Clin Infect Dis 34:944, 2002 [PMID: 11880960]

Whitley RJ et al: Herpes simplex virus infections of the central nervous system: Therapeutic and diagnostic considerations. Clin Infect Dis 20:414, 1995 [PMID: 7742450]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Definición

El virus de varicela-zoster (*varicella-zoster virus*, VZV) produce dos entidades clínicas distintas: varicela y herpes zoster (o zona). La varicela, una infección universal y sumamente contagiosa, suele ser una enfermedad benigna de la infancia, caracterizada por un exantema vesiculoso. A1 reactivarse el VZV latente (lo cual es más frecuente después del sexto decenio de la vida) el herpes zoster se presenta como un exantema vesiculoso circunscrito a un dermatoma y por lo general aunado a dolor intenso.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Etiología

Desde hace casi 100 años se reconoce el vínculo clínico que prevalece entre la varicela y el herpes zoster. A comienzos del siglo XX se demostraron semejanzas en las características histopatológicas de las lesiones cutáneas originadas por estos dos procesos. Se demostró que los virus aislados de los enfermos con varicela y herpes zoster provocaban alteraciones similares en los cultivos de tejidos, concretamente la aparición de inclusiones intranucleares eosinófilas y de células gigantes multinucleadas; estos resultados indicaban que ambos virus eran biológicamente similares. El análisis de las endonucleasas de restricción del DNA viral de un enfermo con varicela que más tarde presentó un herpes zoster permitió verificar la identidad molecular de los dos virus responsables de estas presentaciones clínicas distintas.

El VZV pertenece a la familia de los virus herpéticos, que comparten características estructurales similares, como son una envoltura lipídica que rodea una nucleocápside de simetría icosaédrica, un tamaño total de casi 180 a 200 nm y un DNA bicatenario de localización central con una longitud cercana a los 125 000 pares de bases.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patogenia y anatomía patológica

Infección primaria

La transmisión se produce con mayor probabilidad por vía respiratoria; la replicación circunscrita que sobreviene a continuación en un lugar no precisado (probablemente la nasofaringe) produce diseminación en el sistema reticuloendotelial y, por último, viremia. La presencia de viremia en los enfermos con varicela se ve reflejada en el carácter disperso y extenso de las lesiones cutáneas y puede verificarse en casos concretos mediante el aislamiento del virus en la sangre o de manera sistemática a través de la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR). Las vesículas afectan a la dermis y la epidermis, con cambios degenerativos caracterizados por abombamiento, células gigantes multinucleadas e inclusiones intranucleares eosinófilas. La infección puede alcanzar los vasos cutáneos locales, provocando necrosis y hemorragia epidérmica. A medida que evoluciona la enfermedad, el líquido de las vesículas se vuelve turbio debido al reclutamiento de leucocitos polimorfonucleares y a la presencia de células degeneradas y fibrina. Por último, las vesículas se rompen y liberan su contenido líquido (que contiene virus infecciosos) o se resorben paulatinamente.

Infección recidivante

Se desconoce el mecanismo de reactivación del VZV que da lugar al herpes zoster. Se supone que los virus infectan los ganglios de las raíces dorsales durante la varicela y allí permanecen latentes hasta que se reactivan. El estudio histológico de los correspondientes ganglios de las raíces dorsales durante el herpes zoster activo demuestra la existencia de hemorragias, edema e infiltración linfocítica.

Durante la varicela o el herpes zoster puede producirse la replicación activa del VZV en otros órganos, como el pulmón o el cerebro, pero es infrecuente en enfermos con una inmunidad intacta. La afección pulmonar se caracteriza por neumonitis intersticial, formación de células gigantes multinucleadas, inclusiones intranucleares y hemorragia pulmonar. La infección del sistema nervioso central (SNC) da lugar a imágenes histopatológicas de manguitos perivasculares similares a los encontrados en el sarampión y en otras encefalitis virales. Las necrosis hemorrágicas focales del cerebro, características de la encefalitis debida al virus del herpes simple, son raras en la infección por el virus de varicela-zoster.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Epidemiología y presentación clínica

Varicela

El ser humano es el único reservorio conocido del VZV. La varicela es muy contagiosa y su tasa de ataque es de por menos 90% entre personas predispuestas (seronegativas). Se infectan por igual ambos sexos y los individuos de todas las razas. El virus es endémico en la población general, pero se vuelve epidémico en individuos predispuestos en determinados picos estacionales, principalmente al final del invierno y al comienzo de la primavera en los climas templados. Enferman con mayor frecuencia los niños de cinco a nueve años de edad, que representan 50% de todos los casos. La mayor parte de los casos restantes se produce en edades comprendidas entre uno y cuatro años y entre 10 y 14 años. En Estados Unidos, un 10% de la población mayor de 15 años está predispuesta a la infección. La aplicación de vacuna de VZV en el segundo año de vida ha cambiado impresionantemente las características epidemiológicas de la infección.

El período de incubación de la varicela oscila entre 10 y 21 días, pero suele ser de 14 a 17 días. Las tasas de ataque secundarias en hermanos predispuestos dentro del medio familiar se sitúan en 70 a 90%. Los enfermos son contagiosos unas 48 h antes del comienzo del exantema vesiculoso, durante el período de la formación de vesículas (que suele durar cuatro a cinco días) y hasta que todas las vesículas forman costras.

Desde el punto de vista clínico, la varicela se manifiesta por exantema, febrícula y malestar, aunque algunos enfermos presentan pródromos entre uno y dos días antes del comienzo del exantema. En los sujetos inmunocompetentes, la varicela es una enfermedad benigna que conlleva lasitud y fiebre de 37.8 a 39.4°C de tres a cinco días de duración. Las lesiones cutáneas, el sello característico de la infección, consisten en maculopápulas, vesículas y costras en diversas fases evolutivas (fig. 164-1). El paso de maculopápulas a vesículas se produce en cuestión de horas a días. Las lesiones aparecen en el tronco y la cara y pronto alcanzan otras zonas del cuerpo. La mayoría son pequeñas, tienen una base eritematosa y un diámetro de 5 a 10 mm. Aparecen brotes sucesivos con intervalos de dos a cuatro días. Puede haber lesiones en las mucosas faríngea y vaginal. Su intensidad varía de un enfermo a otro: algunos sujetos tienen muy pocas lesiones, mientras que otros pueden tener hasta 2 000. Los niños pequeños tienden a tener un menor número de vesículas que los individuos de mayor edad. Los casos secundarios y terciarios dentro de una familia se vinculan con un número relativamente alto de vesículas. Los sujetos inmunodeprimidos, tanto los niños como los adultos, y

en particular quienes padecen leucemia, tienen lesiones más abundantes, a menudo con una base hemorrágica, y tardan más tiempo en curar. Estos individuos también corren más riesgo de experimentar complicaciones viscerales, que aparecen en 30 a 50% de los casos y son fatales en 15% de éstos.

FIGURA 164-1.



Lesiones abundantes de varicela en diversas fases de la evolución: vesículas sobre una base eritematosa, vesículas umbilicadas y costras.

La complicación infecciosa más frecuente de la varicela es la sobreinfección bacteriana secundaria de la piel, que suele deberse a *Streptococcus pyogenes* o a *Staphylococcus aureus.* Esta complicación puede producirse a consecuencia de la excoriación de las lesiones cutáneas tras el rascado. La tinción de Gram de las lesiones cutáneas debe ayudar a aclarar la causa de las lesiones inusitadamente eritematosas y pustulosas.

En los niños, la localización extracutánea más frecuente de la enfermedad es el sistema nervioso central (SNC). El síndrome se caracteriza por ataxia cerebelosa aguda e irritación meníngea que por lo general aparecen unos 21 días después del comienzo del exantema y rara vez antes de éste. El

líquido cefalorraquídeo (LCR) contiene linfocitos y niveles altos de proteínas. Se trata de una complicación benigna de la infección por el VZV en los niños y por lo general no requiere hospitalización. También pueden aparecer meningitis aséptica, encefalitis, mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barré y síndrome de Reye. Se ha descrito encefalitis en 0.1 a 0.2% de los niños con varicela. A excepción de las medidas de sostén, no se cuenta con tratamiento específico para los enfermos con afección del SNC debida al virus de varicela-zoster.

La *neumonía por varicela* es la complicación más grave de esta infección, y es más frecuente en los adultos (hasta en un 20%) que en los niños. Suele aparecer a los tres a cinco días de la enfermedad y conlleva taquipnea, tos, disnea y fiebre. Son frecuentes la cianosis, el dolor de pecho de tipo pleurítico y la hemoptisis. Los datos radiológicos del proceso consisten en infiltrados nodulares y neumonitis intersticial. La resolución de la neumonitis discurre paralela a la mejoría del exantema; sin embargo, los enfermos pueden tener fiebre persistente y afección de la función pulmonar durante semanas.

Otras complicaciones de la varicela son miocarditis, lesiones corneales, nefritis, artritis, diátesis hemorrágica, glomerulonefritis aguda y hepatitis. La afección hepática, distinta del síndrome de Reye y por lo general asintomática, es común en la varicela y suele caracterizarse por elevación de las enzimas hepáticas, en particular la aminotransferasa de aspartato y la aminotransferasa de alanina.

La *varicela perinatal* se vincula con una alta mortalidad cuando la enfermedad materna aparece entre los cinco días anteriores y las 48 h posteriores al parto. Como el recién nacido no recibe anticuerpos protectores a través de la placenta y su sistema inmunitario es inmaduro, la enfermedad puede ser inusitadamente grave. En este grupo se ha descrito una tasa de mortalidad de hasta 30%. La *varicela congénita*, con manifestaciones clínicas en el parto de hipoplasia de los miembros, lesiones cutáneas cicatrizales y microcefalia, es sumamente rara.

Herpes zoster

El herpes zoster es una enfermedad esporádica debida a la reactivación del virus latente situado en los ganglios de las raíces dorsales. La mayoría de los pacientes no tiene antecedentes de exposición reciente a otras personas con infección por el VZV. El herpes zoster se produce en todas las edades, pero su incidencia es máxima (cinco a 10 casos por 1 000 habitantes) entre los sujetos que se encuentran en el sexto decenio de la vida o más allá. El herpes zoster recidivante es extremadamente raro excepto en los pacientes inmunodeprimidos, en particular los que padecen síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

El herpes zoster (o zona) se caracteriza por una erupción vesiculosa unilateral circunscrita a un dermatoma, a menudo vinculada a dolor intenso. Los dermatomas que con mayor frecuencia se afectan son los T3 a L3. Si se afecta la rama oftálmica del trigémino se produce el zoster oftálmico. Se desconocen los factores responsables de la reactivación del VZV. En los niños, la reactivación suele ser benigna, pero en los adultos puede ser debilitante. El dolor, presente desde el comienzo

de la enfermedad hasta la resolución de la misma, recibe el nombre de *dolor vinculado al zoster*. El comienzo de la enfermedad se anuncia por dolor en el dermatoma, que precede a las lesiones en 48 a 72 h y va seguido de un exantema maculopapuloso eritematoso que se transforma pronto en lesiones vesiculosas (fig. 164-2). En un hospedador normal estas lesiones pueden ser escasas y continuar formándose sólo durante tres a cinco días. La duración total de la enfermedad suele ser de siete a 10 días; no obstante, pueden transcurrir dos a cuatro semanas antes de que la piel vuelva a la normalidad. Las personas con herpes zoster pueden transmitirlo a individuos seronegativos, lo que redundará en una varicela. En unos cuantos pacientes, aun cuando no existan lesiones de la piel, se ha señalado la localización característica del dolor en un dermatoma, con signos serológicos de herpes zoster. Si hay ataque de las ramas del nervio trigémino pueden surgir lesiones en la cara, la boca, un ojo o la lengua. El zoster oftálmico suele ser un cuadro debilitante que a veces culmina en ceguera si no se administran antivíricos. En el síndrome de Ramsay Hunt, aparecen dolor y vesículas en el conducto auditivo externo y el individuo muestra ageusia en los dos tercios anteriores de la lengua, y parálisis facial en el mismo lado. Hay ataque del ganglio geniculado de la rama sensorial del nervio facial.

FIGURA 164-2.



Amplificación de lesiones de herpes zoster diseminado. Se observa que las lesiones están en diferentes fases de evolución e incluyen pústulas y costras. (Por cortesía de *Lindsey Baden*.)

La complicación más debilitante del herpes zoster, tanto en hospedadores sanos como en inmunodeprimidos, es el dolor que acompaña a la neuritis aguda y a la neuralgia posherpética. La neuralgia posherpética es rara en las personas jóvenes; sin embargo, por lo menos 50% de los pacientes mayores de 50 años con zoster refiere sentir dolor en el dermatoma afectado meses después de que hayan desaparecido las lesiones cutáneas. Son frecuentes las alteraciones sensoriales en el dermatoma, que originan hiper o hipoestesia.

Después de un zoster circunscrito puede aparecer afección del SNC. Muchos enfermos sin signos de irritación meníngea tendrán pleocitosis y elevación moderada de los niveles de proteínas en el LCR. La meningoencefalitis sintomática se caracteriza por cefalalgia, fiebre, fotofobia, meningitis y vómito. Una manifestación poco frecuente de afección del SNC es la vasculitis granulomatosa con hemiplejía contralateral, que puede diagnosticarse mediante arteriografía cerebral. Otra manifestación neurológica es la mielitis transversa, con o sin parálisis motora.

Al igual que la varicela, en el hospedador inmunodeprimido el herpes zoster es más grave que en el sujeto normal. La formación de lesiones continúa durante más de una semana en la mayoría de los enfermos, y las costras no aparecen hasta transcurridas tres semanas de la enfermedad. Los pacientes con enfermedad de Hodgkin y linfoma no hodgkiniano presentan el riesgo más alto de sufrir un herpes zoster progresivo. Cerca de 40% de estos pacientes se caracterizan por una diseminación cutánea de la enfermedad (fig. 164-3). Los enfermos con diseminación cutánea presentan un riesgo 5 a 10% mayor de sufrir neumonitis, meningoencefalitis, hepatitis y otras complicaciones graves. Sin embargo, incluso en los enfermos inmunodeprimidos, el zoster diseminado rara vez es letal.

FIGURA 164-3.



Herpes zoster que apareció en un sujeto infectado por VIH, que asumió la forma de vesículas hemorrágicas y pústulas sobre una base eritematosa, agrupada siguiendo la distribución del dermatoma.

Los receptores de un trasplante de médula ósea tienen un riesgo particularmente alto de contraer una infección por el VZV. Treinta por ciento de los casos de infección por el VZV en postrasplantados aparece en el primer año (50% de ellos en los primeros nueve meses); 45% de los pacientes sufre una diseminación cutánea o visceral. La tasa de mortalidad es de 10% y la neuralgia posherpética, las cicatrices y la sobreinfección bacteriana son especialmente frecuentes en las infecciones por VZV sufridas en los primeros nueve meses tras el trasplante. En los pacientes infectados, la aparición simultánea de enfermedad de injerto contra hospedador (rechazo inverso) aumenta la posibilidad de diseminación o de muerte.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de la varicela no reviste dificultad. El exantema característico y el antecedente epidemiológico de una exposición reciente conducen con prontitud al diagnóstico. Otras infecciones virales que pueden imitar a la varicela son la infección diseminada por el virus del herpes simple en enfermos con dermatitis atópica y las lesiones vesiculopapulosas diseminadas que algunas veces acompañan a las infecciones por virus Coxsackie, virus ECHO o al sarampión atípico. No obstante, estas lesiones con mayor frecuencia son más morbiliformes y de composición hemorrágica que las vesiculosas o vesiculopustulosas. La rickettsia exantemática (cap. 158) puede confundirse con la varicela, pero se distingue con facilidad al encontrar la "mancha precursora" en el sitio de la picadura del ácaro, así como por la presencia de una cefalalgia más intensa. También es útil la prueba serológica para diferenciar la rickettsia exantemática de la varicela. La preocupación por la viruela ha aumentado en fecha reciente, a causa de amenazas de bioterrorismo (cap. 205). Las lesiones en ella son mayores que las de la varicela y todas están en la misma fase de evolución.

Las lesiones vesiculosas unilaterales distribuidas en un dermatoma deben llevar pronto al diagnóstico de herpes zoster, aunque se han descrito casos de zoster sin exantema. Tanto las infecciones por virus del herpes simple como las causadas por virus Coxsackie pueden producir lesiones vesiculosas en un dermatoma. En tales casos, los estudios de diagnóstico virológico y la tinción fluorescente con anticuerpos monoclonales de muestras cutáneas por raspado resultan útiles para lograr el diagnóstico correcto. En la fase prodrómica del herpes zoster, el diagnóstico puede ser extraordinariamente difícil y se establece sólo cuando aparecen las lesiones o mediante estudios serológicos retrospectivos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Datos de laboratorio

La confirmación inequívoca del diagnóstico sólo es posible mediante el aislamiento del virus en líneas celulares de cultivos de tejidos vulnerables, por demostración de la seroconversión o por una elevación de los títulos de anticuerpos al cuádruplo o más en el suero de fase de convalecencia frente al suero de fase aguda, así como por la detección de DNA del VZV mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). También puede lograrse una impresión rápida con el frotis de Tzanck, practicando un raspado de la base de las lesiones, con objeto de poner de manifiesto las células gigantes multinucleadas, aunque este método tiene poca sensibilidad (alrededor de 60%). La tecnología de PCR para la detección de DNA viral en el líquido vesicular sólo se utiliza en un número limitado de laboratorios de diagnóstico. También pueden emplearse la tinción inmunofluorescente directa de las células de la base de las lesiones o la identificación de antígenos virales por otros métodos (como el análisis de inmunoperoxidasa), aunque estas pruebas no están comercializadas. Las pruebas serológicas de uso más extendido para valorar la respuesta del hospedador son la identificación de anticuerpos inmunofluorescentes contra los antígenos de membrana del VZV, la prueba de anticuerpo fluorescente frente al antígeno de membrana (*fluorescent antibody to membrane antigen*, FAMA), la hemaglutinación por adherencia inmunitaria o el análisis de inmunoadsorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA). Los más sensibles parecen ser el FAMA y este último (ELISA).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

El tratamiento médico de la varicela en un hospedador normal desde el punto de vista inmunológico tiene por objeto evitar las complicaciones. Por supuesto, una buena higiene debe incluir el baño diario y el humedecimiento de la piel. Debe evitarse la infección bacteriana secundaria de la piel con cuidados cutáneos meticulosos, en particular procurando llevar las uñas cortas. El prurito puede reducirse con curas locales o administrando fármacos antipruriginosos. Para el alivio del prurito los baños de agua templada y las compresas húmedas son mejores que las lociones desecantes. Los baños con acetato de aluminio utilizados para tratar el herpes zoster son calmantes además de higiénicos. No debe administrarse ácido acetilsalicílico a los niños con varicela, debido a la vinculación entre derivados de la aspirina y la aparición del síndrome de Reye. En adolescentes y adultos con varicela ≤24 h de duración se recomienda el tratamiento con aciclovir (800 mg por vía oral cinco veces al día durante cinco a siete días). El tratamiento con aciclovir en niños menores de 12años de edad también puede ser beneficioso si se inicia al principio de la enfermedad (<24 h) en una dosis de 20 mg/kg cada seis horas.

Los pacientes con herpes zoster se benefician del tratamiento antiviral por vía oral, como se demuestra por la curación acelerada de las lesiones y la resolución del dolor vinculado al zoster con aciclovir, valaciclovir o famciclovir. El aciclovir, hoy en día fuera del período de protección de patente, se administra en una dosis de 800 mg cinco veces al día durante siete a 10 días. El famciclovir, el profármaco del penciclovir, es por lo menos tan eficaz como el aciclovir, o quizá más. Un estudio reciente mostró una resolución dos veces más rápida de la neuralgia posherpética en pacientes con zoster tratados con famciclovir que en los que recibían un placebo. La dosis es de 500 mg por vía oral tres veces al día durante siete días. El valaciclovir, el profármarco del aciclovir, apremia la curación y la resolución del dolor vinculado al zoster con mayor rapidez que el aciclovir. Se administra por vía oral en una dosis de 1 g tres veces al día durante cinco a siete días. Tanto el famciclovir como el valaciclovir ofrecen la ventaja de su menor frecuencia de dosificación.

La varicela y el herpes zoster (incluida la enfermedad diseminada) en el hospedador inmunodeprimido deben tratarse con aciclovir por vía intravenosa, que reduce la aparición de complicaciones viscerales pero carece de efectos en la curación de las lesiones cutáneas y el dolor. La dosis es de 10 a 12.5 mg/kg cada 8 h durante siete días. No se recomienda el tratamiento con aciclovir por vía oral para las infecciones por el VZV en los pacientes inmunodeprimidos. De forma simultánea a la administración intravenosa de aciclovir es deseable intentar retirar paulatinamente

el tratamiento inmunodepresor que estén recibiendo estos pacientes.

Los enfermos con neumonía por varicela pueden requerir la eliminación de las secreciones bronquiales y ventilación asistida. Los pacientes con zoster oftálmico deben remitirse de forma inmediata y urgente al oftalmólogo. El tratamiento de este proceso comprende la administración de analgésicos para el dolor intenso y el empleo de atropina. La administración de aciclovir apremia la curación.

El tratamiento de la neuritis aguda y de la neuralgia posherpética puede ser especialmente difícil. Además del empleo prudente de analgésicos, pasando desde los derivados no narcóticos a los narcóticos, se ha señalado que el clorhidrato de amitriptilina y el clorhidrato de flufenacina son útiles para el alivio del dolor. En un estudio, el tratamiento con glucocorticoides administrado al principio de un herpes zoster circunscrito aceleró de forma relevante aspectos relativos a la mejoría de la calidad de vida, como son el retorno a la actividad habitual y la interrupción de la analgesia. La dosis de prednisona administrada por vía oral fue de 60 mg/día en los días 1 a 7, de 30 mg/día en los días 8 a 14, y de 15 mg/día en los días 15 a 21. Este régimen es apropiado exclusivamente en ancianos relativamente sanos con dolor moderado o intenso. Los pacientes con osteoporosis, diabetes mellitus, glucosuria o hipertensión pueden no ser elegibles para este tratamiento. Los glucocorticoides no deben utilizarse sin tratamiento antiviral simultáneo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Prevención

Se utilizan tres métodos para evitar las infecciones por VZV. En primer lugar se recomienda aplicar una vacuna elaborada con virus atenuados vivos de varicela (OKA) en todos los niños mayores de un año (hasta 12 años de edad) que no hayan tenido varicela, y en adultos seronegativos respecto a VZV. En los niños se aplica una sola dosis, en tanto que los adultos necesitan dos. La vacuna es innocua y eficaz. Los casos de enfermedad a pesar de la vacunación son benignos y pueden hacer que se propague el virus de la vacuna a contactos susceptibles. La vacunación universal de los niños ha disminuido la incidencia de varicela en comunidades "centinela". Además, la inactivación del virus vacunal disminuye notablemente la aparición de herpes zoster después de trasplante de citoblastos en seres humanos. Se investigó la vacuna en personas mayores de 60 años de edad para conocer las consecuencias en la incidencia e intensidad de las boqueras.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16106004]

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16106012]

La segunda estrategia sería administrar inmunoglobulina de varicela-zoster (*varicella-zoster immune globulin*, VZIg) a personas susceptibles; a las muy propensas a presentar complicaciones de la varicela y que tienen una exposición importante. El producto mencionado se aplicará en las 96 h siguientes a la exposición (de preferencia antes de 72 h). En el cuadro 164-1 se resumen las indicaciones para la administración del producto.

Cuadro 164-1. Recomendaciones para la administración de VZIg (inmunoglobulina de varicela-zoster)

Criterios de exposición
1. Exposición a una persona con varicela o zoster
a. Círculo familiar: convivencia en el mismo hogar
b. Compañero de juegos: juego con contacto directo, bajo techo
c. Hospital
Varicela: misma sala de dos a cuatro camas o camas vecinas en un gran pabellón; contacto directo con miembros infectados del personal o un paciente; visita por parte de una persona que parecía estar contagiada
Zoster: contacto íntimo (como el tacto o abrazos) con una persona al parecer contagiada

d. Neonato: varicela que comenzó en su madre cinco días (o antes) antes del parto o 48 h (o menos) después del mismo; no conviene usar VZIg si la madre tiene zoster
2. El paciente debe recibir VZIg tan pronto sea posible, pero no tras 96 h de ocurrida la exposición
Elegibles (a condición de que haya habido exposición notable):
1. Niños susceptibles inmunodeficientes sin antecedentes de vacunación contra varicela o de haber presentado la enfermedad
2. Embarazadas susceptibles
3. Neonatos cuya madre mostró inicio de varicela en los cinco días previos al parto o en las 48 h siguientes a éste
4. Prematuro hospitalizado (28 semanas de gestación o más) cuya madre no da antecedentes fiables de haber tenido varicela ni tiene signos serológicos de protección contra ella
5. Prematuro hospitalizado (con menos de 28 semanas de gestación o con 1 000 g o menos de peso natal), indepndientemente del antecedente materno de varicela o el estado serológico respecto al virus de varicela-zoster

Fuente: Adaptado con autorización de American Academy of Pediatrics, *Red Book, Report of the Committee on Infectious Diseases*, G Peter (ed), Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2003, pp 678-679.

Por último, puede emprenderse la administración de antivíricos con fines profilácticos en personas de alto riesgo que no son elegibles para recibir la vacuna o cuando se ha rebasado el intervalo de 96 h de ocurrido el contacto directo. A pesar de que se utilizó aciclovir en los primeros estudios, cabe prever que se obtendrá un beneficio semejante con el valaciclovir o el famciclovir. El tratamiento se emprende siete días después de la exposición intensa. En ese momento el hospedador está en un punto medio en relación con el período de incubación. La estrategia mencionada disminuye notablemente la intensidad de la enfermedad, aunque no la evita del todo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Beutner KR et al: Valacyclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. Antimicrob Agents Chemother 39:1547, 1995

Dunkle LM et al: A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children. N Engl J Med 325:1539, 1991 [PMID: 1944438]

Gnann JW, Whitley RJ: Herpes zoster. N Engl J Med 347:340, 2002 [PMID: 12151472]

Izurieta HS et al: Postlicensure effectiveness of varicella vaccine during an outbreak in a child care center. JAMA 278:1495, 1997 [PMID: 9363968]

Rowbotham M et al: Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia. A randomized controlled trial. JAMA 280:1837, 1998 [PMID: 9846778]

Shepp D et al: Treatment of varicella-zoster virus in severely immunocompromised patients: A randomized comparison of acyclovir and vidarabine. N Engl J Med 314:208, 1987

Tyring S et al: Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster. Effects on acute disease and postherpetic neuralgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 123:89, 1995 [PMID: 7778840]

Whitley RJ et al: Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster: A randomized, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 125:376, 1996 [PMID: 8702088]

Whitley RJ et al: Disseminated herpes zoster in the immunocompromised host: A comparative trial of acyclovir and vidarabine. J Infect Dis 165:450, 1992 [PMID: 1538151]

Wood MJ et al: A randomized trial of acyclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. N Engl J Med 330:896, 1994 [PMID: 8114860]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Definición

El virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV) es el agente causal de la mononucleosis infecciosa (*infectious mononucleosis*, IM) con anticuerpos heterófilos positivos, que se caracteriza por fiebre, faringitis, adenopatías y linfocitosis atípica. El EBV también se vincula con diversos tumores de los seres humanos, como el carcinoma nasofaríngeo, el linfoma de Burkitt, la enfermedad de Hodgkin y (en pacientes con inmunodeficiencias) el linfoma de células B. El virus pertenece a la familia Herpesviridae y consta de un núcleo de DNA bicatenario lineal rodeado de una nucleocápside icosaédrica y de la envoltura viral, que contiene glucoproteínas. Los dos tipos de EBV, ambos muy prevalentes en la naturaleza, no se distinguen mediante pruebas serológicas convencionales.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Epidemiología

Las infecciones por el EBV tienen una distribución mundial. Son más frecuentes al principio de la infancia y presentan un segundo pico de frecuencia al final de la adolescencia. En la edad adulta, más de 90% de los individuos han sido infectados por el virus y han desarrollado anticuerpos contra él. En general, la IM es una enfermedad de adultos jóvenes. En los grupos de nivel socioeconómico bajo y en zonas geográficas con un nivel de higiene deficiente (p. ej., países en vías de desarrollo), el EBV tiende a infectar a los niños a edades tempranas, y la IM sintomática es infrecuente. En regiones con un nivel de higiene mayor, la infección con frecuencia se retrasa hasta la edad adulta y la IM es más prevalente.

El EBV se propaga mediante el contacto con las secreciones bucales. Se transmite con frecuencia de adultos a niños y entre adultos jóvenes por transferencia de saliva durante el beso. El contagio a través de contactos menos íntimos es poco habitual. El EBV se ha transmi-tido en transfusiones sanguíneas y en el trasplante de médula ósea. Más de 90% de los individuos seropositivos asintomáticos eliminan el virus en las secreciones bucofaríngeas.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16206064]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patogenia

El EBV se transmite por la saliva. El virus infecta al epitelio de la bucofaringe y de las glándulas salivales y se elimina desde estas células. Así como las células B pueden infectarse tras entrar en contacto con las células epiteliales, los estudios indican que los linfocitos de las criptas amigdalinas se pueden infectar directamente. A continuación el virus se disemina por la circulación sanguínea. Durante la IM la proliferación y la expansión de las células B infectadas por el EBV junto con las células T reactivas inducen una tumefacción del tejido linfático. La activación policlonal de las células B favorece la producción de anticuerpos frente a las proteínas virales y de la célula hospedadora. Durante la fase aguda de la IM, aproximadamente una de cada 100 células B de la sangre periférica está infectada, mientras que tras la recuperación de la enfermedad está infectada una de cada millón. Durante la IM existe una inversión del índice de células T CD4+/CD8+. El porcentaje de linfocitos T CD4+ disminuye, mientras que se producen extensas expansiones clonales de linfocitos T CD8+; durante la infección aguda hasta 40% de los linfocitos T CD8+ se dirigen contra los antígenos del EBV. Los datos sugieren que las células B de memoria, no las células epiteliales, son el reservorio de los EBV en el organismo. Cuando los pacientes reciben aciclovir, cesa la dispersión del virus desde la bucofaringe, pero la partícula persiste en los linfocitos B.

El receptor del EBV (CD21), presente en la superficie de las células B y de las células epiteliales, es también el receptor del componente C3d del complemento. Tras la infección de las células epiteliales por el EBV, éste se replica y se originan viriones. Cuando se infectan células B con EBV *in vitro*, éstas se transforman y pueden proliferar por tiempo indefinido. Durante la infección latente de las células B sólo se expresan *in vitro* los antígenos nucleares del virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus nuclear antigens*, EBNA), las proteínas latentes de membrana (*latent membrane proteins*, LMP) y pequeños RNA del EBV. Las células B transformadas por el EBV secretan inmunoglobulinas; sólo una pequeña fracción de las células produce virus.

En el control de la infección por el EBV es más importante la inmunidad celular que la humoral. En la fase inicial de la infección, las células T supresoras, las células citolíticas y las células T citotóxicas inespecíficas son importantes en el control de la proliferación de las células B infectadas por el EBV. Los niveles de marcadores de activación de células T y de interferón gamma sérico están elevados. En estadios avanzados de la infección se producen células T citotóxicas restringidas por el antígeno leucocitario humano (*human leukocyte antigen*, HLA) que reconocen los EBNA y las LPM y

destruyen las células infectadas por el EBV. Los estudios demuestran que uno de los genes tardíos expresados durante la replicación del EBV, el *BCRF1*, es un homólogo de la interleucina 10 y es capaz de inhibir *in vitro* la producción de interferón gamma por las células mononucleares.

Si la inmunidad de las células T está afectada, las células B infectadas por el EBV pueden comenzar a proliferar. Cuando el EBV se vincula con un linfoma, la proliferación inducida por el EBV es un paso más en la cadena de la transformación neoplásica. En muchos tumores que contienen el EBV, la LMP-1 imita a los miembros de la familia de los receptores del factor de necrosis tumoral (p. ej., el CD40), transmitiendo señales de crecimiento-proliferación.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de las infecciones por el EBV que se producen en lactantes o en niños pequeños son asintomáticas o causan una faringitis leve, con o sin amigdalitis. Por lo contrario, hasta 75% de las infecciones en adolescentes provocan mononucleosis infecciosa.

Signos y síntomas

El período de incubación de la IM en los adultos jóvenes es cercana a cuatro a seis semanas. Un período prodrómico debido a fatiga, malestar general y mialgias puede preceder en una o dos semanas a la aparición de fiebre, faringitis y adenopatías. La fiebre suele ser leve y es más habitual en las dos primeras semanas de la enfermedad, aunque puede persistir más de un mes. En el cuadro 165-1 se mencionan los signos y los síntomas más comunes junto con sus frecuencias de aparición. La adenopatía y la faringitis predominan durante las dos primeras semanas, mientras que la esplenomegalia lo hace durante la segunda y la tercera semanas. Las adenopatías suelen afectar a la cadena cervical posterior, aunque pueden ser generalizadas. Suelen ser sensibles con la palpación y simétricas, pero no se encuentran fijas. La faringitis suele ser el signo más destacado y puede acompañarse de tumefacción de las amígdalas, con un exudado que se asemeja al de la faringitis estreptocócica. En casi 5% de los casos aparece un exantema morbiliforme o papuloso, que suele asentar sobre los brazos o el tronco. La mayoría de los pacientes tratados con ampicilina manifiesta un exantema maculoso, el cual no es un factor predictivo de futuras reacciones adversas a las penicilinas. También se ha descrito la aparición de eritema nudoso y de eritema multiforme (cap. 48). Los síntomas suelen durar entre dos y cuatro semanas, pero el malestar general y la dificultad para concentrarse pueden persistir durante meses.

Cuadro 165-1. Signos y síntomas de la mononucleosis infecciosa

Manifestación	Mediana del porcentaje de pacientes (intervalo)
Síntomas	
Dolor faríngeo	75 (50-87)
Malestar general	47 (42-76)
Cefalalgia	38 (22-67)
Dolor abdominal, náusea o vómito	17 (5-25)
Escalofríos	10 (9-11)
Signos	
Linfadenopatía	95 (83-100)
Fiebre	93 (60-100)
Faringitis o amigdalitis	82 (68-90)
Esplenomegalia	51 (43-64)
Hepatomegalia	11 (6-15)
Exantema	10 (0-25)
Edema periorbitario	13 (2-34)
Enantema en el paladar	7 (3-13)
Ictericia	5 (2-10)

La IM sintomática es rara en lactantes y en niños pequeños. En los ancianos se suele presentar con síntomas inespecíficos como fiebre prolongada, fatiga, mialgias y malestar general; en contraste, en estos pacientes es relativamente infrecuente la aparición de faringitis, adenopatías, esplenomegalia y linfocitos atípicos.

Datos de laboratorio

El recuento leucocitario suele estar elevado y alcanza un máximo de 10 000 a 20 000/μl en la segunda o tercera semana de la enfermedad. Por lo general se demuestra linfocitosis, con más de 10% de linfocitos atípicos, los cuales son linfocitos agrandados con abundante citoplasma, vacuolas e indentaciones de la membrana celular. Entre los linfocitos atípicos predominan las células CD8+. Durante el primer mes de la enfermedad es habitual encontrar neutropenia y trombocitopenia de bajo grado. La función hepática está alterada en más de 90% de los casos. Los niveles en plasma de aminotransferasas y de fosfatasa alcalina suelen estar ligeramente elevados; en cerca de 40% de los casos se encuentra elevada la concentración sérica de bilirrubina.

Complicaciones

La mayor parte de los casos de IM son de curación espontánea. Los casos fatales son muy infrecuentes y suelen deberse a complicaciones del sistema nervioso central (SNC), rotura esplénica, obstrucción de las vías respiratorias superiores o sobreinfección bacteriana.

Cuando se producen complicaciones del SNC éstas suelen aparecer durante las dos primeras

semanas de la infección por el EBV; en algunos pacientes, ante todo en los niños, éstas son las únicas manifestaciones clínicas de la IM. A veces no aparecen los anticuerpos heterófilos ni los linfocitos atípicos. Las alteraciones neurológicas más frecuentes son la meningitis y la encefalitis, y los pacientes se pueden presentar con cefalalgia, meningismo o ataxia cerebelosa; también se han descrito casos de hemiplejía aguda y psicosis. El líquido cefalorraquídeo (LCR) contiene principalmente linfocitos, con algunos linfocitos atípicos. La mayor parte de los casos se resuelve sin secuelas neurológicas. La infección aguda por el EBV también se ha aunado a parálisis de los pares craneales (en particular parálisis del VII par), síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa aguda y neuritis periférica.

En cerca de 2% de los casos, durante las dos primeras semanas aparece anemia hemolítica autoinmunitaria. En la mayor parte de los casos la anemia es positiva en la prueba de Coombs, con crioaglutininas dirigidas contra el antígeno i eritrocitario. La mayoría de los pacientes con hemólisis tiene anemia leve que cede en uno o dos meses, pero algunos pacientes padecen una enfermedad grave con hemoglobinuria e ictericia. Las respuestas de anticuerpos inespecíficas también pueden consistir en factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, anticuerpos antimúsculo liso y crioglobulinas. La IM se ha relacionado con aplasia eritrocitaria, granulocitopenia grave, pancitopenia y síndrome hemofagocítico. Las roturas esplénicas suceden en menos de 0.5% de los casos y son más frecuentes en los varones que en las mujeres; pueden manifestarse como dolor abdominal, dolor irradiado a la espalda o en forma de deterioro hemodinámico.

La hipertrofia del tejido linfoide en las amígdalas o en las adenoides puede obstruir las vías respiratorias superiores, al igual que la inflamación y el edema de la epiglotis, la faringe o la úvula. Alrededor de 10% de los pacientes con IM padecen una faringitis estreptocócica tras la resolución de su cuadro de faringitis inicial.

Otras complicaciones raras asociadas con la infección por el EBV son la hepatitis (que puede ser fulminante), la miocarditis o la pericarditis con anomalías electrocardiográficas, la neumonía con derrame pleural, la nefritis intersticial y la vasculitis.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Otras enfermedades relacionadas con la infección por EBV

Se ha descrito una enfermedad linfoproliferativa vinculada al EBV en pacientes con inmunodeficiencia congénita o adquirida, como los que padecen inmunodeficiencia combinada grave o SIDA, los receptores de trasplantes de médula ósea y los receptores de otros trasplantes que reciben fármacos inmunodepresores (en particular ciclosporina). Las células B infectadas por el EBV proliferan e infiltran los ganglios linfáticos y múltiples órganos, y los pacientes presentan fiebre y adenopatías o síntomas digestivos. Los estudios anatomopatológicos muestran hiperplasia de células B o linfoma poli o monoclonal. El síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (enfermedad de Duncan) es un trastorno recesivo que afecta a los adolescentes del sexo masculino que responden de forma normal a las infecciones de la infancia pero que sufren trastornos linfoproliferativos letales tras ser infectados por el EBV. Se ha identificado el gen mutado en este síndrome, *SAP* o *SH2D1A*; su producto se une a una proteína que media las interacciones de las células B y T. La mayoría de los pacientes con este síndrome fallece a consecuencia de una IM aguda; otros padecen hipogammaglobulinemia, linfomas malignos de células B, anemia aplásica o agranulocitosis. La IM también ha demostrado ser fatal en algunos pacientes sin alteraciones inmunitarias preexistentes evidentes.

La leucoplasia vellosa bucal (fig. 165-1) es una manifestación temprana de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en los adultos (cap. 173). La mayoría de los pacientes presenta lesiones elevadas, corrugadas y blancas en la lengua (y a veces en la mucosa bucal) que contienen DNA del EBV. Los niños con infección por el VIH pueden padecer una neumonitis intersticial linfoide; con frecuencia en estos pacientes se encuentra DNA del EBV en el tejido pulmonar.

FIGURA 165-1.





La tricoleucemia de la boca, que suele asumir al principio la forma de placas blancas en la superficie lateral de la lengua, se vincula con una infección por virus de Epstein-Barr.

Los pacientes con síndrome de fatiga crónica pueden tener títulos altos de anticuerpos contra el EBV, pero estos títulos no muestran diferencias relevantes con respecto a los valores hallados en los adultos sanos seropositivos para el EBV. Aunque algunos pacientes presentan malestar general y fatiga que persiste semanas o meses después de padecer la IM, la infección por el EBV persistente no es una causa del síndrome de fatiga crónica. La infección por el EBV crónica activa es muy rara, y es distinta del síndrome de fatiga crónica. Los pacientes afectados presentan una enfermedad que dura más de seis meses, con títulos muy altos de anticuerpos contra el EBV y signos de afección de órganos, como hepatoesplenomegalia, adenopatías, neumonitis, uveítis o enfermedad neurológica.

El EBV se vincula con diversas neoplasias malignas. Alrededor de 15% de los casos de linfoma de Burkitt en Estados Unidos, y cerca de 90% de los mismos en África, se vinculan con el EBV (cap. 97). Los pacientes africanos con linfoma de Burkitt tienen cifras altas de anticuerpos contra EBV, y sus tejidos tumorales suelen contener DNA viral. El linfoma de Burkitt que contiene EBV también se da en los enfermos de SIDA. El carcinoma nasofaríngeo anaplásico se asocia de forma constante al EBV; los tejidos afectados contienen DNA y antígenos virales. Los pacientes con carcinoma nasofaríngeo a menudo tienen títulos altos de anticuerpos contra el EBV (cap. 74).

Se ha relacionado al EBV con la enfermedad de Hodgkin, en par-ticular con el tipo de celularidad mixta (cap. 97). Los pacientes con enfermedad de Hodgkin a menudo poseen títulos altos de anticuerpos contra el EBV, y aproximadamente en la mitad de los casos se encuentran DNA y antígenos virales en las células de Reed-Sternberg. En algunos casos se ha detectado DNA del EBV en el carcinoma amigdalino, la adenopatía angioinmunoblástica, las lesiones inmunoproliferativas de células T/NK nasales angiocéntricas, el linfoma de células T, el timoma, el carcinoma gástrico y el linfoma del SNC de pacientes sin inmunodeficiencia subyacente. Los estudios han demostrado la presencia de DNA viral en leiomiosarcomas de enfermos de SIDA y en tumores de músculo liso en receptores de trasplantes de órganos. Casi todos los linfomas del SNC en los enfermos de SIDA se

vinculan con el EBV. Estudios serológicos han señalado mayores niveles de anticuerpos contra EBV antes del comienzo de la esclerosis múltiple, pero para definir una posible relación causal se necesitan más investigaciones (que incluyan la medición de los títulos de anticuerpos contra EBV en LCR).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

Pruebas serológicas

En los niños y en los adultos, para establecer el diagnóstico de la IM se utiliza la prueba de anticuerpos heterófilos (cuadro 165-2). En la prueba para este anticuerpo, el suero humano se adsorbe con riñón de cobaya y el título de anticuerpos heterófilos se define como la mayor dilución de suero que aglutina eritrocitos de carnero, caballo o vaca. Los anticuerpos heterófilos se fijan en algunos eritrocitos de animales, pero no interactúan con proteínas de EBV. En un paciente con síntomas compatibles con IM y linfocitos atípicos un aumento en los títulos de 40 veces o más es diagnóstico de infección aguda por el EBV. Durante la primera semana de la enfermedad las pruebas de anticuerpos heterófilos son positivas en 40% de los pacientes con IM y en 80 a 90% durante la tercera semana. Por tanto, quizá se requiera repetir la prueba, especialmente si el estudio inicial se realizó en fases tempranas de la enfermedad. Las pruebas suelen permanecer positivas durante tres meses tras el inicio de la enfermedad, pero los anticuerpos heterófilos pueden persistir hasta un año. Estos anticuerpos no suelen ser detectables en niños menores de cinco años de edad, en ancianos, ni en pacientes con síntomas no típicos de IM. La prueba "monospot", disponible comercialmente para los anticuerpos heterófilos, es algo más sensible que la prueba de anticuerpos heterófilos clásica. El método monospot tiene una sensibilidad cercana a 75% y una especificidad de 90%, en comparación con los estudios serológicos específicos de EBV. Los resultados positivos falsos con dicho método son más frecuentes en personas con enfermedades del tejido conectivo, linfoma, hepatitis vírica y paludismo.

Cuadro 165-2. Características serológicas de las enfermedades vinculadas a EBV

	Resultado de la prueba[a]					
		Anti-VCA		Anti-EA		
Proceso	**Heterófilo**	**IgM**	**IgG**	**EA-D**	**EA-R**	**Anti-EBNA**
Mononucleosis infecciosa aguda	+	+	++	+	–	–
Convalecencia	±	–	+	–	±	+
Infección antigua	–	–	+	–	–	+
Reactivación con inmunodeficiencia	–	–	++	+	+	±
Linfoma de Burkitt	–	–	+++	±	++	+
Carcinoma nasofaríngeo	–	–	+++	++	±	+

[a]***Abreviaturas:*** VCA, antígeno de cápside vital; EA, antígeno temprano; anticuerpo EA-D, anticuerpo frente al antígeno precoz, patrón difuso en el núcleo y el citoplasma de las células infectadas; anticuerpo EA-R, anticuerpo frente al antígeno precoz, restringido al citoplasma; EBNA, antígeno nuclear del virus de Epstein-Barr.

Fuente: Adaptado de Okano, 1988.

La prueba de anticuerpos específicos frente al EBV se utiliza en pacientes con una presunta infección aguda por este virus que no tienen anticuerpos heterófilos, y en pacientes con infecciones atípicas (cuadro 165-2). Las pruebas serológicas son de particular utilidad en los adolescentes, en los que con frecuencia no se desarrollan anticuerpos heterófilos. Los títulos de anticuerpos IgM e IgG frente a los antígenos de cápside viral (*viral capsid antigen*, VCA) en el momento del inicio de la enfermedad están elevados en el suero en más de 90% de los pacientes. El anticuerpo IgM frente a VCA es útil para establecer el diagnóstico de la IM aguda porque está presente en títulos altos sólo durante los dos o tres primeros meses de la enfermedad; en cambio, el anticuerpo IgG frente a VCA se utiliza mucho para diagnosticar IM, pero también para valorar la exposición al EBV en el pasado, ya que persiste toda la vida. La seroconversión a la positividad de EBNA también es útil para diagnosticar la infección aguda por EBV. Los anticuerpos contra EBNA son detectados en un período relativamente tardío (tres a seis semanas después de comenzar los síntomas) en casi todos los pacientes con infección aguda por el virus, y persisten toda la vida. Dichos anticuerpos quizá no aparezcan en individuos inmunodeficientes y en quienes tienen la infección activa crónica por virus de Epstein-Barr.

En la IM también aumentan los títulos de otros anticuerpos; sin embargo, dichos incrementos son menos útiles en el diagnóstico. Los anticuerpos contra antígenos tempranos (*early antigens*, EA) aparecen con un patrón difuso en el núcleo y citoplasma de células infectadas (anticuerpo EA-D) o se limita al citoplasma (anticuerpo EA-R). Los anticuerpos en cuestión se detectan tres a cuatro semanas después de comenzar los síntomas en individuos con IM. Alrededor de 70% de personas con IM tienen anticuerpos EA-D en la evolución de su enfermedad; la presencia de dichos anticuerpos es frecuente, en particular en individuos con enfermedad relativamente intensa. En general, los anticuerpos persisten sólo tres a seis meses. Los niveles de anticuerpos EA-D también

aumentan en individuos con carcinoma nasofaríngeo o con infección activa crónica por EBV. Los anticuerpos EA-R se detectan sólo ocasionalmente en sujetos con IM, pero a veces surgen títulos altos en pacientes de linfoma de Burkitt africano o infección activa crónica por EBV. Los anticuerpos de IgA contra antígenos de EBV han sido útiles para identificar a pacientes del carcinoma recién señalado o en personas con alto riesgo de desarrollar la enfermedad.

Otros estudios

La detección de DNA, RNA o proteínas del EBV ha sido útil para demostrar la relación del virus con diversas neoplasias malignas. Se ha utilizado la reacción en cadena de la polimerasa para detectar DNA del EBV en el LCR de algunos enfermos con SIDA y linfomas, así como para controlar la cantidad de DNA del EBV presente en la sangre de pacientes con enfermedad linfoproliferativa. El cultivo del EBV obtenido de lavados faríngeos o de la sangre no es útil en el diagnóstico de la infección aguda, ya que el EBV suele persistir en la bucofaringe y en las células B durante toda la vida del individuo infectado.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la IM y de la linfocitosis atípica comprende la infección aguda por citomegalovirus, *Toxoplasma*, VIH, virus herpético humano 6 y virus de la hepatitis, así como las reacciones de hipersensibilidad a fármacos. El citomegalovirus es la causa más frecuente de mononucleosis con anticuerpos heterófilos negativos; suele afectar a pacientes de más edad, y se vincula con menor frecuencia a faringitis, esplenomegalia y adenopatías que la IM debida al EBV. Otras enfermedades que comparten alguna de las características de la IM son la rubeola, la linfocitosis infecciosa aguda en niños y el linfoma o la leucemia.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

El tratamiento de la IM consiste en medidas de sostén, con reposo y analgesia. Debe evitarse un exceso de actividad física durante el primer mes para disminuir la posibilidad de rotura esplénica, que obliga a realizar una esplenectomía. En la IM no complicada, no está indicado el tratamiento con glucocorticoides y de hecho esta estrategia podría predisponer a la sobreinfección bacteriana. Se ha utilizado prednisona (40 a 60 mg/día durante dos o tres días con reducción paulatina de la dosis durante una a dos semanas) para prevenir la obstrucción de las vías respiratorias en pacientes con importante hipertrofia amigdalina o con anemia hemolítica autoinmunitaria y en la trombocitopenia intensa. También se han utilizado estos fármacos en un grupo concreto de pacientes con malestar general importante y fiebre, así como en los sujetos con enfermedad del SNC o cardiopatía graves.

En ensayos controlados, el aciclovir no ha tenido un efecto clínico relevante en la IM. Sin embargo, en dosis de 400 a 800 mg cinco veces al día, se ha mostrado eficaz para el tratamiento de la leucoplasia vellosa bucal (pese a las recidivas frecuentes) y de algunos casos de enfermedad por EBV crónica activa. En general, el síndrome linfoproliferativo por EBV después del trasplante (cap. 117) no mejora con antivíricos. En la medida de lo posible, las estrategias terapéuticas deberán orientarse a disminuir la inmunodepresión (cuadro 165-3). En algunos pacientes han sido eficaces el interferón alfa o el anticuerpo contra CD20. También suelen ser eficaces los linfocitos del donante por venoclisis en quienes han recibido hemoblastos en trasplante, aunque puede haber enfermedad de injerto contra hospedador (rechazo inverso). También se han utilizado células T citotóxicas específicas contra EBV, por venoclisis, para evitar la enfermedad linfoproliferativa por EBV en situaciones de alto riesgo y también para combatir la enfermedad.

Cuadro 165-3. Opciones terapéuticas contra la enfermedad linfoproliferativa por EBV después de trasplante

1. Reducción de la inmunodepresión, en la medida de lo posible
2. Extirpación de lesiones circunscritas
3. Interferón alfa
4. Anticuerpo monoclonal contra CD20 (rituximab)
5. Radioterapia (en particular en caso de lesiones del SNC)
6. Cuando la persona ha recibido hemoblastos en trasplante: linfocitos del donante (por venoclisis) o por la misma vía células T citotóxicas específicas contra EBV (donadas)[a]
7. Cuando la persona ha recibido órganos sólidos en trasplante: por vía intravenosa lenta, células T citotóxicas, con especificidad de EBV y compatibilidad de HLA o de tipo autólogo[a]
8. Quimioterapia a base de citotóxicos

[a] Las células T administradas deben mostrar compatibilidad de HLA; las lesiones linfoproliferativas suelen originarse en el donante en el caso de trasplantes de hemocitoblastos, y a provenir del receptor en el caso de trasplantes de órgano sólido.

No es necesario aislar a los pacientes con IM. Las vacunas contra la glucoproteína principal del EBV han sido eficaces en estudios con animales, y en la actualidad están siendo objeto de estudio en ensayos clínicos a pequeña escala.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Auwaerter PG: Infectious mononucleosis in middle age. JAMA 281:454, 1999 [PMID: 9952206]

Babcock GJ et al: EBV persistence in memory B cells in vivo. Immunity 9:395, 1998 [PMID: 9768759]

Callan MFC et al: Direct visualization of antigen-specific CD8+ T cells during the primary immune response to Epstein-Barr virus in vivo. J Exp Med 187:1395, 1998 [PMID: 9565632]

Chien Y-C et al: Serologic markers of Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma in Taiwanese men. N Engl J Med 345:1877, 2001 [PMID: 11756578]

Cohen JI: Epstein-Barr virus infection. N Engl J Med 343:481, 2000 [PMID: 10944566]

Cohen JI: Epstein-Barr virus lymphoproliferative disease associated with acquired immunodeficiency. Medicine 70:137, 1991 [PMID: 1848644]

Comoli P et al: Infusion of autologous Epstein-Barr virus (EBV)–specific cytotoxic T cells for prevention of EBV-related lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients with evidence of active viral replication. Blood 99:2592, 2002 [PMID: 11895798]

Crawford DH et al: Sexual history and Epstein-Barr virus infection. J Infect Dis 186:731, 1992

Gottschalk S et al: Treatment of Epstein-Barr virus–associated malignancies with specific T cells. Adv Cancer Res 84:175, 2002 [PMID: 11883527]

Haque T et al: Complete regression of posttransplant lymphoproliferative disease using partially HLA-matched Epstein-Barr virus–specific cytotoxic T cells. Transplantation 72:1399, 2001 [PMID: 11685111]

Helminen ME et al: Susceptibility to primary Epstein-Barr virus infection is associated with interleukin-10 gene promoter polymorphisms. J Infect Dis 184:777, 2001 [PMID: 11517440]

Heslop HE et al: Long-term restoration of immunity against Epstein-Barr virus infection by adoptive transfer of gene-modified virus-specific T lymphocytes. Nat Med 2:551, 1996 [PMID: 8616714]

Levin LI et al: Multiple sclerosis and Epstein-Barr virus. JAMA 289:1533, 2003 [PMID: 12672770]

Liebowitz D: Epstein-Barr virus and a cellular signaling pathway in lymphomas from immunosuppressed patients. N Engl J Med 338:1413, 1998 [PMID: 9580648]

Okano M et al: Epstein-Barr virus and human diseases: Recent advances in diagnosis. Clin Microbiol Rev 1:300, 1988 [PMID: 2848624]

Papadopoulos EB et al: Infusions of donor leukocytes to treat Epstein-Barr virus–associated lymphoproliferative disorders after allogeneic bone marrow transplantation. N Engl J Med 330:1185, 1994 [PMID: 8093146]

Pathmanathan R et al: Clonal proliferations of cells infected with Epstein-Barr virus in proliferative lesions related to nasopharyngeal carcinoma. N Engl J Med 333:693, 1995 [PMID: 7637746]

Paya CV et al: Epstein-Barr virus–induced posttransplant lymphoproliferative disorders. Transplantation 68:1517, 1999 [PMID: 10589949]

Peiksaitis JK, Keay S: Diagnosis and management of posttransplant lymphoproliferative disorder in solid-organ transplant recipient. Clin Infec Dis 33:S38, 2001

Rickinson AB, Kieff E: Epstein-Barr virus, in *Fields Virology,* 4th ed, DM Knipe, PM Howley (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001

Sayos J et al: The X-linked lymphoproliferative-disease gene product SAP regulates signals induced through the co-receptor SLAM. Nature 395:462, 1998 [PMID: 9774102]

Schlossberg D (ed): *Infectious Mononucleosis*, 2d ed. New York, Springer-Verlag, 1989

Silins SL et al: A functional link for major TCR expansions in healthy adults caused by persistent Epstein-Barr virus infection. J Clin Invest 102:1551, 1998 [PMID: 9788968]

Straus SE: Epstein-Barr virus infections: Biology, pathogenesis, and management. Ann Intern Med 118:45, 1993 [PMID: 8380053]

Thorley-Lawson DA: Epstein-Barr virus: Exploiting the immune system. Nature Rev Immunol 1:75, 2001 [PMID: 11905817]

Torre D, Tambini R: Acyclovir for treatment of infectious mononucleosis: A meta-analysis. Scand J Infect Dis 31:543, 1999 [PMID: 10680982]

Triantos D et al: Oral hairy leukoplakia: Clinicopathologic features, pathogenesis, diagnosis, and clinical significance. Clin Infect Dis 25:1392, 1997 [PMID: 9431384]

Tynell E et al: Acyclovir and prednisolone treatment of acute infectious mononucleosis: A multicenter, double-blind, placebo-controlled study. J Infect Dis 174:324, 1996 [PMID: 8699062]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical | Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Citomegalovirus

Definición

El citomegalovirus (CMV), que inicialmente se aisló en pacientes con enfermedad congénita de inclusión citomegálica, se identifica actualmente como un patógeno importante en todos los grupos de edad. Además de provocar defectos congénitos graves, el CMV en los niños mayores y en los adultos causa una amplia variedad de trastornos de características diversas, desde la infección subclínica asintomática hasta un síndrome de mononucleosis en sujetos sanos y una enfermedad diseminada en pacientes inmunodeprimidos. El CMV humano es uno de los diversos virus emparentados con especificidad de especie que originan enfermedades similares en distintos animales. Todos ellos producen células características aumentadas de tamaño; de ahí el nombre de *citomegalovirus*.

El CMV es un miembro del grupo de los herpesvirus beta y cuenta con DNA de doble banda, cuatro clases de mRNA, una cápside proteínica y una cubierta lipoproteínica. Como otros virus herpéticos, presenta una simetría icosaédrica, se replica en el núcleo celular y puede originar una infección lítica y productiva o una infección latente. El CMV puede distinguirse de otros virus herpéticos por ciertas propiedades biológicas, como la variedad de hospedadores que infecta y el tipo de citopatología que provoca. La replicación del virus se acompaña de la producción de grandes inclusiones intranucleares y de inclusiones citoplásmicas más pequeñas. Este virus parece replicarse *in vivo* en diversos tipos de células; en cultivos hísticos crece preferentemente en los fibroblastos. Aunque existen pocas pruebas de que el CMV sea oncógeno *in vivo*, en raras ocasiones es capaz de transformar los fibroblastos y se han identificado fragmentos de la transformación genómica.

Epidemiología

El CMV presenta una distribución mundial. En Estados Unidos, aproximadamente el 1% de los recién nacidos está infectado con CMV; este porcentaje es más elevado en muchos países menos desarrollados. El hacinamiento y la escasa higiene personal favorecen una propagación rápida. Las infecciones perinatales y al principio de la infancia son frecuentes. El virus puede hallarse en la leche, la saliva, las heces y la orina. Se ha comprobado la transmisión entre los niños pequeños de guarderías y se ha podido seguir su pista desde un niño pequeño infectado hasta una embarazada y de ahí al feto. Cuando un niño infectado introduce el CMV en el hogar, el 50% de los miembros de la familia predispuestos experimenta una seroconversión en los primeros seis meses.

El CMV no se propaga fácilmente por contacto fortuito, sino que requiere de una exposición íntima repetida o prolongada para su transmisión. Al final de la adolescencia y en los adultos jóvenes, el CMV a menudo se transmite sexualmente y la propagación asintomática del virus en el semen o las secreciones cervicouterinas es frecuente. Casi el 100% de las prostitutas y los varones homosexuales sexualmente activos tienen niveles detectables de anticuerpos frente al CMV. La transfusión de sangre completa o de ciertos hemoderivados con leucocitos viables también puede transmitir el CMV, con una frecuencia del 0.14 a 10% por cada unidad transfundida.

Una vez infectado, el individuo probablemente sea portador del virus toda la vida. La infección suele permanecer en estado latente; sin embargo, los síndromes de reactivación del CMV aparecen con frecuencia si se produce un deterioro de la inmunidad mediada por linfocitos T, como sucede después de un trasplante de órgano o en asociación con una neoplasia linfoide o con algunas inmunodeficiencias adquiridas (especialmente la debida a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]; cap. 173). La mayor parte de las infecciones primarias por CMV en receptores de trasplantes (cap. 117) son el resultado de la transmisión del virus en el propio injerto. En los receptores de trasplantes CMV-seropositivos, la infección es el resultado de la reactivación del virus latente o, con menor frecuencia, de la reinfección por una nueva cepa de CMV. La infección por CMV se ha asociado con estenosis coronaria tras un trasplante cardíaco o una angioplastia coronaria, pero es preciso validar esta asociación con datos adicionales.

Patogenia

La infección congénita por CMV puede seguir a la infección primaria o bien a la reactivación de la infección materna. Sin embargo, la enfermedad clínica en el feto o el recién nacido se relaciona casi exclusivamente con infecciones maternas primarias (cuadro 166-1). Se desconocen los factores que determinan la gravedad de la infección congénita; una capacidad deficiente para producir anticuerpos precipitantes y para organizar respuestas de células T al CMV se asocia con una enfermedad relativamente grave.

Cuadro 166-1. CMV en el hospedador inmunodeprimido

Población	Factores de riesgo	Síndromes principales	Tratamiento	Prevención
Feto	Infección materna primaria/ embarazo precoz	Enfermedad de inclusiones citomegálicas	Ninguno (¿ganciclovir?)	Evitación de la exposición

Receptor de trasplante de órgano	Donante seropositivo, receptor seronegativo; inmunodepresión intensa, particularmente globulinas antitimocito, ciclosporina	Leucopenia febril; neumonía; enfermedad digestiva	Ganciclovir o valganciclovir	Compatibilidad del donante; inmunoglobulina contra CMV; ganciclovir o aciclovir en dosis altas
Receptor de trasplante de médula ósea	Enfermedad de injerto contra hospedador; mayor edad; receptor seropositivo; viremia	Neumonía; enfermedad digestiva	Ganciclovir más inmunoglobulina contra CMV	Ganciclovir o aciclovir en dosis altas
Sujetos con SIDA	<100 células CD4 +/μl; seropositividad para CMV	Retinitis; enfermedad digestiva; enfermedad neurológica	Foscarnet, ganciclovir, valganciclovir o cidofovir	Ganciclovir por vía oral

La infección primaria en los niños mayores o en los adultos a menudo se acompaña de una respuesta enérgica de los linfocitos T que puede contribuir al desarrollo de un síndrome de mononucleosis similar al observado tras la infección por el virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV) (cap. 165). El dato característico de esta infección es la aparición de linfocitos atípicos en sangre periférica; estas células son predominantemente linfocitos T CD8+ activados. Además, la activación policlonal de las células B por el virus contribuye a la aparición de factores reumatoides y de otros autoanticuerpos durante la mononucleosis por citomegalovirus.

Una vez adquirido el virus mediante una infección primaria asintomática o sintomática, el CMV persiste indefinidamente en los tejidos del hospedador. Los sitios de infección latente o persistente probablemente incluyan muchos tipos de células y órganos diversos. La transmisión después de una transfusión sanguínea o un trasplante de órgano se debe a infecciones asintomáticas en esos tejidos. Los estudios de autopsia sugieren que los pulmones, las glándulas salivales y el intestino pueden ser zonas de infección latente.

Si las respuestas por células T del hospedador se alteran por una enfermedad o por inmunodepresión yatrógena, el virus latente puede reactivarse y causar diversos síndromes. La estimulación antigénica prolongada en presencia de inmunodepresión (p. ej., tras un trasplante hístico) parece constituir una situación ideal para la activación del CMV y la aparición de una enfermedad por dicho virus. Ciertos depresores especialmente potentes de la inmunidad por células T, como la globulina antitimocito, se asocian con una tasa elevada de síndromes clínicos por CMV que pueden seguir a la infección primaria o a la reactivación. El propio CMV puede contribuir a una mayor hiporreactividad de los linfocitos T, que a menudo precede a la sobreinfección por otros

agentes oportunistas, como *Pneumocystis.* En los pacientes inmunodeprimidos con neumonía intersticial grave es frecuente encontrar simultáneamente CMV y *Pneumocystis.*

Anatomía patológica

Las células citomegálicas *in vivo* (que se supone son células epiteliales infectadas) son dos a cuatro veces mayores que las células circundantes y, a menudo, contienen inclusiones intranucleares de 8 a 10 µm de ubicación excéntrica, rodeadas de un halo claro, con aspecto de "ojo de lechuza". En ocasiones, se descubren también inclusiones citoplásmicas granulosas de menor tamaño. Las células citomegálicas se encuentran en numerosos órganos, como las glándulas salivales, los pulmones, el hígado, los riñones, el páncreas, las suprarrenales y el sistema nervioso central.

La reacción inflamatoria de tipo celular a la infección consta de células plasmáticas, linfocitos y monocitos-macrófagos. En ocasiones aparecen reacciones granulomatosas, especialmente en el hígado. Las reacciones inmunopatológicas pueden contribuir a la enfermedad por CMV. Se han descrito inmunocomplejos en lactantes infectados, a veces en asociación con glomerulopatías relacionadas con el CMV. También se ha observado glomerulopatía por inmunocomplejos en algunos enfermos con infección por CMV después de un trasplante renal.

Manifestaciones clínicas

Infección congénita por CMV

Las infecciones fetales tienen características variables, desde las infecciones inadvertidas hasta las graves y diseminadas. La enfermedad de inclusión citomegálica afecta más o menos al 5% de los fetos infectados y se observa casi exclusivamente en recién nacidos de madres que sufrieron la infección primaria durante el embarazo. Las manifestaciones de presentación más frecuente (60 a 80% de los casos) son petequias, hepatoesplenomegalia e ictericia. En 30 a 50% de los pacientes se encuentran microcefalia con o sin calcificaciones cerebrales, retraso del crecimiento intrauterino y premadurez. Con menor frecuencia hay hernias inguinales y coriorretinitis. Las alteraciones en las pruebas de laboratorio incluyen elevación de las aminotransferasas hepáticas, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia conjugada, hemólisis y elevación del nivel de proteínas del líquido cefalorraquídeo. El pronóstico en los lactantes con infección grave es desfavorable; la tasa de mortalidad es del 20 al 30% y pocos supervivientes escapan al deterioro intelectual o a la hipoacusia más tarde en la niñez. El diagnóstico diferencial de la enfermedad de inclusión citomegálica en los lactantes comprende la sífilis, la rubeola, la toxoplasmosis, la infección por herpes simple o enterovirus y la sepsis bacteriana.

La mayor parte de las infecciones congénitas por CMV no se manifiestan clínicamente al nacer. El 5 al 25% de los lactantes infectados asintomáticos presenta alteraciones psicomotoras, auditivas, oculares o dentales importantes durante los años posteriores.

Infección perinatal por CMV

El recién nacido puede adquirir el CMV durante el parto al atravesar la vía del parto infectada o por

contacto posnatal con la leche u otras secreciones maternas. El 40 al 60% de los lactantes alimentados durante más de un mes al pecho por madres seropositivas adquiere la infección por CMV. También puede haber transmisión yatrógena por transfusión sanguínea neonatal. El riesgo de infección disminuye si los hemoderivados se someten a pruebas de detección sistemática antes de transfundirlos a los lactantes seronegativos de bajo peso al nacer o a embarazadas seronegativas.

La gran mayoría de los lactantes infectados durante o después del parto permanece asintomática. Sin embargo, la infección perinatal por CMV, especialmente en los lactantes prematuros, se ha asociado con una neumonitis intersticial prolongada que, en ocasiones, coincide con infecciones por *Chlamydia trachomatis*, *P. carinii* o *Ureaplasma urealyticum*. Además de no ganar peso, el lactante puede presentar adenopatías, exantema, hepatitis, anemia y linfocitosis atípica; es frecuente que la eliminación de CMV persista durante meses o años.

Mononucleosis por CMV

La manifestación clínica más frecuente de la infección por CMV en el hospedador normal, pasado el período neonatal, es un síndrome de mononucleosis con anticuerpos heterófilos negativos. Esto puede ocurrir de forma espontánea o después de una transfusión de hemoderivados que contienen leucocitos. Aunque este síndrome aparece a cualquier edad, es más frecuente en adultos jóvenes sexualmente activos. El período de incubación tiene una duración variable que oscila entre 20 y 60 días y la enfermedad suele durar entre dos y seis semanas. El proceso se caracteriza por fiebre elevada prolongada, en ocasiones acompañada de escalofríos, fatiga intensa y malestar. También son frecuentes las mialgias, la cefalea y la esplenomegalia, pero en la mononucleosis por CMV (al revés que en la mononucleosis infecciosa producida por el EBV), la faringitis exudativa y la adenopatía cervical son raras. En algún enfermo pueden aparecer erupciones rubeoliformes, a menudo tras una exposición a la ampicilina. Con menor frecuencia se observan neumonía intersticial o segmentaria, miocarditis, pleuritis, artritis y encefalitis. En raras ocasiones, la mononucleosis por CMV se complica con un síndrome de Guillain-Barré. La alteración de laboratorio característica es una linfocitosis relativa en sangre periférica, con más del 10% de linfocitos atípicos. El recuento leucocitario puede ser bajo, normal o notablemente elevado. Aunque es raro que haya una ictericia importante, es frecuente detectar una elevación moderada de las aminotransferasas y la fosfatasa alcalina séricas. No hay anticuerpos heterófilos, aunque son frecuentes las alteraciones inmunitarias transitorias, como la presencia de crioglobulinas, factores reumatoides, crioaglutininas y anticuerpos antinucleares. En raras ocasiones, la recuperación se complica con anemia hemolítica, trombocitopenia o granulocitopenia.

La mayoría de los enfermos se recupera sin secuelas, aunque la astenia posviral puede durar varios meses. La eliminación de CMV por la orina, las secreciones genitales o la saliva a menudo persiste durante meses o años. La infección por CMV rara vez es letal en el hospedador inmunocompetente; incluso cuando estos pacientes sobreviven, tienen episodios recidivantes de fiebre y malestar, en ocasiones asociados con un trastorno funcional del sistema nervioso autónomo (p. ej., crisis de sudación o rubefacción).

Infección por CMV del hospedador inmunodeprimido

(véase también cuadro 166-1) El CMV parece ser el patógeno viral más importante y el que con mayor frecuencia complica el trasplante de órganos (cap. 117). En receptores de un trasplante renal, cardíaco, pulmonar o hepático, el CMV provoca distintos síndromes, como fiebre y leucopenia, hepatitis, neumonitis, esofagitis, gastritis, colitis y retinitis. La enfermedad por CMV puede ser un factor de riesgo independiente tanto para la pérdida del injerto como para la muerte. El período de mayor riesgo es uno a cuatro meses tras el trasplante, aunque la retinitis puede ser una complicación tardía. Por lo general, tanto la probabilidad de sufrir la enfermedad como los niveles de replicación viral son más elevados después de la infección primaria que después de la reactivación. Por añadidura, los estudios moleculares indican que los receptores seropositivos de trasplantes son susceptibles de experimentar reinfección por un CMV genotípicamente variante proveniente del donador y que dicha infección suele resultar en enfermedad. La reactivación, aunque frecuente, tiene menos probabilidades de ser importante desde el punto de vista clínico que la infección primaria. El riesgo de enfermedad clínica se relaciona con diversos factores, como grado de inmunodepresión, empleo de anticuerpos contra los receptores de la célula T y coinfección por otros agentes patógenos, como el herpesvirus humano tipo 6. El órgano trasplantado es particularmente vulnerable a la infección por CMV; así, existe cierta tendencia a que la hepatitis por CMV siga al trasplante hepático y la neumonía por CMV al trasplante de pulmón.

La neumonía por CMV aparece en el 15 al 20% de los receptores de un trasplante de médula ósea, con una tasa de mortalidad de 84 a 88%. El riesgo es máximo cinco a 13 semanas después del trasplante y se han identificado diversos factores de riesgo, como ciertos tipos de tratamiento inmunodepresor, enfermedad aguda de injerto contra hospedador, mayor edad, viremia y seropositividad antes del trasplante.

Se sabe que el CMV es un patógeno importante en los enfermos con infección avanzada por el VIH (cap. 173), en quienes a menudo causa retinitis o un proceso diseminado, especialmente cuando los recuentos de células CD4+ descienden por debajo de 50 a 100/μl. A medida que ha ido mejorando el tratamiento de la infección por VIH subyacente, la incidencia de infecciones graves por CMV (p. ej., retinitis) ha disminuido. No obstante, la institución de regímenes antirretrovirales muy activos en ocasiones provoca recrudecimientos de la retinitis por CMV en las primeras semanas de tratamiento.

Los síndromes producidos por el CMV en el hospedador inmunodeprimido suelen comenzar con fiebre prolongada, malestar, anorexia, cansancio, sudores nocturnos y artralgias o mialgias. Durante estos episodios pueden observarse trastornos de la función hepática, leucopenia, trombocitopenia y linfocitosis atípica. La aparición de taquipnea, hipoxia y tos no productiva señalan la afección del aparato respiratorio. El examen radiológico del pulmón a menudo pone de manifiesto la presencia de infiltrados bilaterales intersticiales o reticulonodulares, que se inician en la periferia de los lóbulos inferiores y se extienden hacia arriba y al centro; es menos frecuente observar

patrones segmentarios localizados, nodulares o alveolares. El diagnóstico diferencial debe realizarse con la infección por *Pneumocystis*, con las infecciones por otros patógenos virales, bacterianos o micóticos, con la hemorragia pulmonar y con las lesiones secundarias a irradiación o a tratamiento con fármacos citotóxicos.

La afección digestiva por CMV puede ser localizada o extensa y ocurre casi exclusivamente en hospedadores inmunodeprimidos. Aparecen úlceras en el esófago, el estómago, el intestino delgado o el colon que pueden evolucionar hacia una hemorragia o hacia una perforación. La infección por CMV puede desencadenar la exacerbación de una colitis ulcerosa subyacente. La hepatitis es frecuente, sobre todo tras el trasplante hepático, y se han descrito colecistitis acalculosas y suprarrenalitis asociadas con citomegalovirus.

El CMV rara vez es causa de meningoencefalitis en personas por lo demás sanas. Se observan dos formas de encefalitis por CMV en los pacientes con SIDA. Una de ellas se asemeja a la encefalitis por el VIH y se manifiesta por demencia progresiva; la otra es una ventriculoencefalitis caracterizada por déficit de los pares craneales, nistagmo, desorientación, letargo y ventriculomegalia. En los pacientes inmunocomprometidos, el CMV también puede provocar una polirradiculopatía progresiva subaguda, que a menudo es reversible si se identifica y trata pronto.

La retinitis por CMV es una causa importante de ceguera en los enfermos inmunodeprimidos, en particular en los pacientes con SIDA avanzado (cap. 173). Las lesiones iniciales consisten en pequeñas zonas blancas y opacas de necrosis retiniana granulosa que se extienden centrífugamente y que posteriormente se acompañan de hemorragias, revestimiento vascular y edema retiniano (fig. 166-1). Esta retinopatía por CMV debe diferenciarse de la originada por otros procesos, entre ellos la toxoplasmosis, la candidosis y la infección por el virus del herpes simple.

FIGURA 166-1.



Citomegalovirus en un paciente con SIDA, que se manifiesta como una zona arqueada de retinitis con hemorragias y tumefacción del disco óptico. A menudo, el CMV está confinado a la periferia retiniana, fuera de la vista del oftalmoscopio directo.

Las infecciones fatales por CMV a menudo se asocian con viremia persistente y afección de múltiples sistemas orgánicos. Son característicos los infiltrados pulmonares progresivos, la pancitopenia, la hiperamilasemia y la hipotensión, a menudo acompañados de una sobreinfección terminal por bacterias, hongos o protozoos. En la autopsia con frecuencia existe una extensa necrosis suprarrenal con inclusiones de CMV, así como afección de muchos otros órganos por citomegalovirus.

Diagnóstico

Por lo general, el diagnóstico de infección por CMV no puede establecerse de forma fiable sólo por el cuadro clínico. El método diagnóstico de preferencia es el aislamiento del virus o la detección de antígenos o DNA del CMV a partir de muestras clínicas adecuadas. La eliminación del virus o la viremia se determina fácilmente mediante el cultivo de muestras adecuadas sobre fibroblastos humanos en capa única. Si los títulos de virus son elevados, como sucede a menudo en la infección diseminada congénita o en los pacientes con SIDA, en pocos días se detectan los cambios citopáticos característicos. Sin embargo, en algunas situaciones (p. ej., en la mononucleosis por CMV) los títulos del virus son bajos y los efectos citopáticos pueden tardar varias semanas en aparecer. Muchos laboratorios agilizan el diagnóstico usando un método de cultivo hístico durante toda una noche (análisis de cultivo más centrifugación) que implica la centrifugación y la detección inmunocitoquímica mediante los anticuerpos monoclonales contra un antígeno inmediato-precoz del

CMV. El aislamiento del virus en la orina o la saliva no demuestra por sí solo la existencia de una infección aguda, ya que la eliminación por estos sitios puede continuar durante meses o años después de haber padecido la enfermedad. La identificación de la viremia por CMV es un factor predictivo más fidedigno de infección aguda.

La detección de antígenos inmediatos-precoces (pp65) o de DNA de CMV en leucocitos de sangre periférica puede acelerar el diagnóstico de enfermedad por CMV en ciertas poblaciones, entre otras en los receptores de trasplantes de órganos y en los pacientes con SIDA. Estos análisis pueden proporcionar un resultado positivo varios días antes que los métodos de cultivo. La manera más sensible de identificar al CMV en la sangre o en otros líquidos es la amplificación del DNA de este virus mediante pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR). La identificación del DNA del CMV por medio de esta reacción en la sangre puede predecir el riesgo de que progrese la enfermedad y la identificación de este DNA por medio de la PCR en el líquido cefalorraquídeo ayuda a diagnosticar la encefalitis o poliradiculopatía por citomegalovirus.

Existen diversos métodos serológicos para detectar la elevación de los títulos de anticuerpos contra antígenos del CMV. La elevación de los títulos de anticuerpos puede no detectarse hasta pasadas cuatro semanas de la infección primaria y a menudo los títulos permanecen altos durante años tras la infección. Por ello, la determinación de anticuerpos en una sola muestra carece de utilidad para valorar el carácter agudo de la infección. La detección de IgM específicas de CMV a veces es útil para diagnosticar la infección reciente o activa; en algunas ocasiones, los factores reumatoides circulantes son los causantes de pruebas de IgM falsamente positivas.

Tratamiento

Existen diversas medidas de utilidad para prevenir la infección por CMV en los sujetos de alto riesgo. La transmisión de CMV asociada con la transfusión se reduce de forma considerable si se utiliza sangre de donantes seronegativos o bien sangre congelada, descongelada de nuevo y sin glicerol. De forma similar, el ajuste de los trasplantes de órganos o de médula ósea a la serología del CMV, de modo que para receptores seronegativos se utilicen únicamente órganos de donantes seronegativos, reduce las tasas de infecciones primarias tras el trasplante. Se han evaluado tanto la vacuna de virus vivos atenuados como la vacuna de subunidades del CMV, pero ninguna de las dos está próxima a ser aprobada para su uso general.

Se ha informado que la inmunoglobulina contra el CMV reduce las tasas de síndromes relacionados con este virus y de sobreinfecciones micóticas o parasitarias de receptores seronegativos de trasplante renal. Los estudios efectuados con receptores de trasplante de médula ósea han producido resultados conflictivos. La administración profiláctica de aciclovir o valaciclovir puede reducir las tasas de infección y enfermedad por el CMV en ciertos receptores seronegativos de trasplante renal, aunque ninguno de estos fármacos es eficaz en el tratamiento de la enfermedad activa por este virus.

El ganciclovir es un derivado de la guanosina con una actividad contra CMV considerablemente superior a la de su congénere el aciclovir. Tras la conversión intracelular por acción de una

fosfotransferasa viral codificada por la región génica UL97 del CMV, el trifosfato de ganciclovir es un inhibidor selectivo de la polimerasa del DNA del CMV. Diversos estudios clínicos han indicado tasas de respuesta del 70 al 90% entre pacientes con SIDA que recibieron ganciclovir para el tratamiento de la retinitis o de la colitis por CMV. En los receptores de trasplantes de médula ósea con neumonía por CMV, el ganciclovir es menos eficaz cuando se administra solo, pero se observa una respuesta clínica favorable en el 50 al 70% de los casos cuando se combina con inmunoglobulinas contra CMV. El ganciclovir profiláctico o supresor puede ser útil en los receptores de médula ósea o de órganos de alto riesgo (p. ej., aquéllos que son seropositivos para el CMV antes del trasplante o los que tienen cultivos positivos para CMV tras el trasplante). En muchos pacientes con SIDA, en recuentos persistentemente bajos de células CD4+ y en enfermedad por CMV se producen rápidamente recidivas clínicas y virológicas si se suspende el tratamiento con ganciclovir, motivo por el cual en este tipo de pacientes se recomiendan regímenes de mantenimiento prolongados. La resistencia al ganciclovir es común en los sujetos tratados durante más de tres meses y suele estar relacionada con mutaciones del gen UL97 de citomegalovirus.

El valganciclovir es un profármaco biodisponible por vía oral que se metaboliza con rapidez hasta ganciclovir en los tejidos del intestino y en el hígado. Se absorbe una proporción cercana a 60% de la dosis oral de valganciclovir. La dosis de 900 mg de este fármaco por vía oral produce concentraciones sanguíneas de ganciclovir semejantes a las obtenidas cuando se administra por vía intravenosa una dosis de 5 mg/kg de este último. El valganciclovir oral parece ser tan eficaz como el ganciclovir intravenoso para los regímenes tanto de inducción como de mantenimiento contra la retinitis por CMV. Más aún, los perfiles de sucesos adversos y las tasas de desarrollo de resistencia de ambos fármacos son semejantes.

El tratamiento con ganciclovir o valganciclovir para la retinitis por CMV consiste en un ciclo de inducción de 14 a 21 días (5 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día en el caso del ganciclovir, 900 mg de valganciclovir por vía oral dos veces al día), seguido por un régimen de mantenimiento prolongado. Para el mantenimiento parenteral, la dosis de ganciclovir es de 5 mg/kg cada día o de 6 mg/kg por día cinco días de cada semana; para el mantenimiento por vía oral se recomienda la administración de 900 mg de valganciclovir una vez al día. Se desarrolla neutropenia en la sangre periférica en 16 a 29% de los pacientes tratados, pero se puede mejorar mediante la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos o de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. Debe considerarse la conveniencia de interrumpir el tratamiento de mantenimiento en los pacientes con SIDA que, mientras reciben tratamiento antirretroviral, experimentan un incremento sostenido (durante más de seis meses) de los recuentos de células CD4 (más de 100 a 150/microlitro).

El foscarnet (fosfonoformato sódico) también actúa contra la infección por CMV al inhibir la polimerasa de DNA viral. Debido a que este fármaco no precisa de fosforilación para ser activo, también es eficaz contra cepas de CMV resistentes al ganciclovir. El foscarnet es peor tolerado que el ganciclovir y es la causa de una toxicidad considerable caracterizada por disfunción renal,

hipomagnesemia, hipopotasiemia, hipocalcemia, úlceras genitales, disuria, náuseas y parestesias. Además, la administración de foscarnet precisa el uso de una bomba de infusión y requiere de una estrecha vigilancia clínica. Su toxicidad puede reducirse con una hidratación enérgica y ajustando la dosis para la disfunción renal. La utilización de este fármaco debe evitarse en los casos en los que no pueda tolerarse una sobrecarga de sal (p. ej., miocardiopatía). El régimen de inducción con foscarnet aprobado para la retinitis por CMV es de 60 mg/kg IV cada 8 h durante dos semanas, aunque la dosis de 90 mg/kg cada 12 h tiene la misma eficacia y no causa mayor toxicidad. El tratamiento de mantenimiento consiste en la administración de 90 a 120 mg/kg en venoclisis una vez al día; no se dispone de preparados orales de este fármaco. Durante el tratamiento prolongado pueden aparecer virus resistentes al foscarnet.

Recientemente se ha administrado el ganciclovir a través de una píldora de liberación lenta cosida en el interior del ojo. Aunque este dispositivo intraocular confiere una buena protección local, no actúa sobre la infección contralateral del ojo ni sobre la enfermedad diseminada y puede producirse un desprendimiento temprano de la retina. La combinación del tratamiento intraocular y general puede ser mejor que el implante intraocular solo.

El cidofovir es un análogo de nucleótido con una vida media intracelular prolongada que permite su administración intravenosa intermitente. Los regímenes de inducción de 5 mg/kg por semana durante dos semanas van seguidos de regímenes de mantenimiento de 3 a 5 mg/kg cada dos semanas. El cidofovir puede causar una grave nefrotoxicidad debida a una lesión de las células de los túbulos proximales dependiente de la dosis; no obstante, este efecto adverso puede reducirse en cierta medida mediante la hidratación salina y la administración de probenecid.

Aún no está claro si el criterio preferible es la profilaxis universal o lo es el tratamiento anticipado en los hospedadores con trastornos de las defensas que son seropositivos al CMV. En el caso de los pacientes con infección avanzada por el VIH (recuentos de células CD4 menores de 50/μl), algunos investigadores versados en la materia han aconsejado la profilaxis con ganciclovir o valganciclovir por vía oral. Sin embargo, los efectos adversos, la falta de beneficio comprobado, la posible inducción de resistencia viral y el coste han obstaculizado la aceptación amplia de este criterio. Se han planteado interrogantes semejantes sobre la profilaxis en los receptores de trasplantes de órganos. Conforme mejoren las técnicas para identificar a los individuos que se encuentran en riesgo (p. ej., cuantificación del DNA del CMV mediante PCR) será posible tratar de manera anticipada a quienes se encuentran en mayor riesgo a fin de prevenir la enfermedad de órgano terminal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Herpesvirus humanos tipos 6, 7 y 8

El herpesvirus humano (*human herpesvirus*, HHV) tipo 6 fue aislado por primera vez en 1986 a partir de leucocitos de sangre periférica de seis sujetos con diversos trastornos linfoproliferativos. Tiene una distribución mundial y en la actualidad se conocen dos variantes genéticamente distintas (HHV-6A y HHV-6B).

La infección por el HHV-6 a menudo se desarrolla durante la lactancia, a medida que los anticuerpos maternos disminuyen gradualmente. Se han descrito infecciones congénitas por este virus. El HHV-6 (principalmente la variante B) es el causante del denominado exantema súbito (roseola infantil), una enfermedad común caracterizada por fiebre y el exantema subsiguiente. El HHV-6 provoca también convulsiones febriles sin exantema durante la lactancia. En grupos de mayor edad, este virus se ha asociado con síndromes de mononucleosis, encefalitis focal y (en hospedadores inmunodeprimidos) neumonitis y enfermedad diseminada. En los receptores de trasplante, la infección por el HHV-6 puede asociarse con disfunción del injerto. Incluso hasta 80% de los adultos es seropositivo para el HHV-6, que puede transmitirse por la saliva y, posiblemente, por las secreciones genitales. Como otros muchos virus, se ha implicado al HHV-6 en la patogénesis de la esclerosis múltiple, aunque se requiere investigar más a fondo para distinguir entre esta relación y la etiología.

El HHV-7 se aisló en 1990 a partir de los linfocitos T de la sangre periférica de un varón sano de 26 años. Desde entonces se han obtenido otras cepas. Al parecer, este virus se adquiere con frecuencia durante la infancia y a menudo está presente en la saliva de adultos sanos. Aún no se ha relacionado en definitiva a ninguna enfermedad con el HHV-7, aunque, tentativamente, la infección por este virus parece estar implicada en la producción de algunos casos de exantema súbito o repentino, otras enfermedades febriles de la infancia y ciertos síndromes neurológicos (encefalitis, parálisis flácida). Se ha establecido una relación entre el HHV-7 y la pitiriasis rosada, pero deberá confirmarse en otros estudios.

Las infecciones por HHV-6, HHV-7 y CMV pueden acumularse de manera simultánea en los receptores de trasplantes, lo que dificulta el aclarar las funciones de los diversos agentes en los síndromes clínicos individuales. El HHV-6 y el HHV-7 parecen susceptibles al ganciclovir y al foscarnet, aunque no se cuenta con pruebas definitivas de las reacciones clínicas de estos virus a los agentes mencionados.

Durante 1994 y 1995 se informaron secuencias de DNA únicas tipo herpesvirus en tejidos derivados del sarcoma de Kaposi (*Kaposi's sarcoma*, KS) y de los linfomas de cavidades corporales en pacientes con SIDA. En la actualidad se ha cultivado el virus del que se obtuvieron estas secuencias y se ha designado HHV-8 o herpesvirus relacionado con el sarcoma de Kaposi (*Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus*, KSHV). El HHV-8, que infecta a ciertos linfocitos B y células fusiformes derivadas del endotelio, parece estar relacionado desde el punto de vista causal no sólo con el KS, sino también con un subgrupo de linfomas de células B de las cavidades corporales relacionados con el SIDA y con la enfermedad multicéntrica de Castleman, que es un trastorno proliferativo de células B.

A diferencia de otras infecciones por herpesvirus, la producida por el HHV-8 es más frecuente en algunas regiones geográficas (p. ej., en el sur y el centro de África) que en otras (Norteamérica, Asia, región del norte de Europa). Las epidemias concurrentes de infecciones por VIH-1 y HHV-8 entre ciertas poblaciones (p. ej., varones homosexuales y bisexuales) a finales del decenio de 1970 y principios del de 1980 parecen haber resultado en la producción simultánea de SIDA y KS. Aparentemente, ambos virus se transmiten por contacto sexual y el HHV-8 parece transmitirse también en la saliva. La transmisión del HHV-8 puede estar relacionada además con el trasplante de órganos y el consumo de sustancias ilícitas inyectables. Entre los individuos con la inmunidad intacta, la infección asintomática es la regla y se desarrollan trastornos neoplásicos sólo después de que se alteran las defensas. El tratamiento antirretroviral eficaz de los infectados por el VIH ha producido una reducción importante en las tasas de KS entre aquéllos infectados doblemente por el HHV-8 y el VIH en las regiones ricas en recursos. *In vitro*, el propio HHV-8 es susceptible al ganciclovir, al foscarnet y al cidofovir, aunque no se cuenta con comprobación clínica de la eficacia de estos agentes.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16014885]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Akashi K et al: Severe infectious mononucleosis–like syndrome and primary human herpesvirus 6 infection in an adult. N Engl J Med 329:168, 1993 [PMID: 8390615]

Anders HJ, Goebel F: Cytomegalovirus polyradiculopathy in patients with AIDS. Clin Infect Dis 27:345, 1998 [PMID: 9709885]

Boivin G et al: Rate of emergence of cytomegalovirus (CMV) mutations in leukocytes of patients with acquired immunodeficiency syndrome who are receiving valganciclovir as induction and maintenance therapy for CMV retinitis. J Infect Dis 184:1598, 2001 [PMID: 11740736]

Bowden RA et al: Cytomegalovirus (CMV)–specific intravenous immunoglobulin for the prevention of primary CMV infection and disease after marrow transplant. J Infect Dis 164:483, 1991 [PMID: 1651360]

Bresnahan WA, Shenk T: A subset of viral transcripts packaged within human cytomegalovirus particles. Science 288:2373, 2000 [PMID: 10875924]

Buhles WC et al: Ganciclovir treatment of life- or sight-threatening cytomegalovirus infection: Experience in 314 immunocompromised patients. Rev Infect Dis 10:S495, 1988

Cannon MJ et al: Blood-borne and sexual transmission of human herpesvirus 8 in women with or at risk for human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 344:637, 2001 [PMID: 11228278]

Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons—2002. MMWR 51(RR-8):1, 2002

Cermelli C et al: High frequency of human herpesvirus 6 DNA in multiple sclerosis plaques isolated by laser microdissection. J Infect Dis 187:1377, 2003 [PMID: 12717618]

Cesarman E et al: Kaposi's sarcoma–associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. N Engl J Med 332:1186, 1995 [PMID: 7700311]

Chang Y et al: Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. Science 266:1865, 1994 [PMID: 7997879]

de Otero J et al: Cytomegalovirus disease as a risk factor for graft loss and death after orthotopic liver transplantation. Clin Infect Dis 26:865, 1998

Drago F et al: Human herpesvirus 7 in patients with pityriasis rosea. Electron microscopy investigations and polymerase chain reaction in mononuclear cells, plasma and skin. Dermatology 196:275, 1997

Drew WL et al: Oral ganciclovir as maintenance treatment for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. N Engl J Med 333:615, 1995 [PMID: 7637721]

Epstein SE et al: The role of infection in restenosis and atherosclerosis: Focus on cytomegalovirus. Lancet 348:513, 1996

Gaytant MA et al: Congenital cytomegalovirus infection: Review of the epidemiology and outcome. Obstet Gynecol Surv 57:245, 2002 [PMID: 11961482]

Goodman AD et al: Human herpesvirus 6 genome and antigen in acute multiple sclerosis lesions. J Infect Dis 187:1365, 2003 [PMID: 12717617]

Grulich AE et al: Decreasing rates of Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in the era of potent combination anti-retroviral therapy. AIDS 15:629, 2001 [PMID: 11317001]

Jabs DA et al: Mutations conferring ganciclovir resistance in a cohort of patients with acquired immunodeficiency syndrome and cytomegalovirus retinitis. J Infect Dis 183:333, 2001 [PMID: 11120934]

Jacobson MA: Treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 337:105, 1997 [PMID: 9211681]

Leach CT et al: Human herpesvirus 6 infection of the female genital tract. J Infect Dis 169:1281, 1994 [PMID: 8195604]

Luppi M et al: Bone marrow failure associated with human herpesvirus 8 infection after transplantation. N Engl J Med 343:1378, 2000 [PMID: 11070102]

Lurain NS et al: Analysis and characterization of antiviral drug-resistant cytomegalovirus isolates from solid organ transplant recipients. J Infect Dis 186:760, 2002 [PMID: 12198609]

Manez R et al: Time to detection of cytomegalovirus (CMV) DNA in blood leukocytes is a predictor for the development of CMV disease in CMV-seronegative recipients of allografts from CMV-seropositive donors following liver transplantation. J Infect Dis 173:1072, 1996 [PMID: 8627056]

Martin DF et al: A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. N Engl J Med 346:1119, 2002 [PMID: 11948271]

McCutchan JA: Cytomegalovirus infections of the nervous system in patients with AIDS. Clin Infect Dis 20:747, 1995 [PMID: 7795068]

Mendez JC et al: Human beta-herpesvirus interactions in solid organ transplant recipients. J Infect Dis 183:179, 2001 [PMID: 11120923]

Merigan TC et al: A controlled trial of ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after heart transplantation. N Engl J Med 326:1182, 1992 [PMID: 1313549]

Monini P et al: Kaposi's sarcoma–associated herpesvirus DNA sequences in prostate tissue and human semen. N Engl J Med 334:1168, 1996 [PMID: 8602183]

Nguyen Q: Cytomegalovirus pneumonia in adults with leukemia: An emerging problem. Clin Infect Dis 32:539, 2001 [PMID: 11181115]

Nokta MA et al: Cytomegalovirus (CMV) polymerase chain reaction profiles in individuals with advanced human immunodeficiency virus infection: Relationship to CMV disease. J Infect Dis 185:1717, 2002 [PMID: 12085316]

Pass RF et al: Young children as a probable source of maternal and congenital cytomegalovirus infection. N Engl J Med 316:1366, 1987 [PMID: 3033505]

Pauk J et al: Mucosal shedding of human herpesvirus 8 in men. N Engl J Med 343:1369, 2000 [PMID: 11070101]

Paya CV: Prevention of cytomegalovirus disease in recipients of solid-organ transplants. Clin Infect Dis 32:596, 2001 [PMID: 11181123]

Rabkin CS et al: Interassay correlation of human herpesvirus 8 serologic tests. J Infect Dis 178:304, 1998 [PMID: 9697708]

Renne R et al: Lytic growth of Kaposi's sarcoma–associated herpesvirus (human herpesvirus 8) in culture. Nat Med 2:342, 1996 [PMID: 8612236]

Renwick N et al: Seroconversion for human herpesvirus 8 during HIV infection is highly predictive of Kaposi's sarcoma. AIDS 12:2481, 1998 [PMID: 9875587]

Singh N: Preemptive therapy versus universal prophylaxis with ganciclovir for cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. Clin Infect Dis 32:742, 2001 [PMID: 11229841]

Smyth RL et al: Cytomegalovirus infection in heart-lung transplant recipients: Risk factors, clinical associations, and response to treatment. J Infect Dis 164:1045, 1991 [PMID: 1659595]

Snydman DR et al: Use of cytomegalovirus immune globulin to prevent cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. N Engl J Med 317:1049, 1987 [PMID: 2821397]

Spector SA et al: Plasma cytomegalovirus (CMV) DNA load predicts CMV disease and survival in AIDS patients. J Clin Invest 101:497, 1998 [PMID: 9435323]

Stone SF et al: Cytomegalovirus (CMV) retinitis immune restoration disease occurs during highly active antiretroviral therapy-induced restoration of CMV-specific immune responses within a predominant Th2 cytokine environment. J Infect Dis 185:1813, 2002 [PMID: 12085331]

Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group, AIDS Clinical Trials Group: Combination foscarnet and ganciclovir therapy vs monotherapy for the treatment of relapsed cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. The cytomegalovirus retreatment trial. Arch Ophthalmol 114:23, 1996

Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group, AIDS Clinical Trials Group: Mortality in patients with the acquired immunodeficiency syndrome treated with either foscarnet or ganciclovir for cytomegalovirus retinitis. N Engl J Med 326:213, 1992

Walmsley S et al: Predictive value of cytomegalovirus (CMV) antigenemia and digene hybrid capture DNA assays for CMV disease in human immunodeficiency virus–infected patients. Clin Infect Dis 27:573, 1998 [PMID: 9770159]

Walsh JC et al: Increasing survival in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis treated with combination antiretroviral therapy including protease inhibitors. AIDS 12:613, 1998 [PMID: 9583601]

Wyatt LS et al: Human herpesvirus 7 is a constitutive inhabitant of adult human saliva. J Virol 66:3206, 1992 [PMID: 1348548]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Molusco contagioso y otros poxvirus, excepto el virus de la viruela: introducción

El grupo de los poxvirus está constituido por numerosos virus DNA relacionados entre sí que infectan a diversos hospedadores vertebrados. En el cuadro 167-1 se señalan los poxvirus causantes de infecciones en el ser humano, en conjunto con las manifestaciones principales de dichas infecciones. La enfermedad humana general puede ser resultado de una infección por el virus de la viruela (viruela negra o mayor), un poxvirus que infecta nada más al ser humano (cap. 205), o por una infección zoonótica del virus de la viruela del mono. Otras infecciones por virus de este grupo producen, primordialmente, enfermedad cutánea localizada en el hombre. El virus del molusco contagioso (*molluscum contagiosum virus*, MCV) es un agente patógeno estricto del ser humano que produce lesiones cutáneas proliferativas distintivas; ésta es la enfermedad humana más frecuente entre las producidas por un poxvirus. La exposición del hombre a los animales infectados por otros poxvirus puede producirle también lesiones cutáneas localizadas de la enfermedad en cuestión.

Cuadro 167-1. Poxvirus e infecciones humanas

Género	Especies	Enfermedad humana
Orthopoxvirus	Viruela[a]	Viruela sistémica
	Viruela del mono	Enfermedad sistémica parecida a la viruela
	Vaccinia	Lesión varioloide localizada, en ocasiones enfermedad generalizada
	Viruela bovina	Lesiones varioloides localizadas
Molluscipoxvirus	Molusco contagioso	Molusco contagioso, lesiones cutáneas múltiples
Parapoxvirus	Ectima contagioso	Dermatitis pustulosa contagiosa, lesiones varioloides locales
	Seudoviruela bovina	Paravacuna o seudovacuna, lesiones varioloides locales
Yatapoxvirus	Tanapoxvirus	Lesiones varioloides locales

[a] Véase capítulo 205.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Molusco contagioso

Ésta es una enfermedad generalmente benigna que se caracteriza por lesiones cutáneas umbilicadas y perladas de tonalidad carnosa que miden 2 a 5 mm de diámetro y que tienen un hoyuelo característico en el centro (fig. 167-1). La falta relativa de inflamación y necrosis distingue a estas lesiones proliferativas de las causadas por otros poxvirus. Ocurren de manera aislada o agrupada. El MCV es un poxvirus del ser humano que se transmite por contacto íntimo, como el contacto sexual. La infección se adquiere a menudo en piscinas. La atopia y las alteraciones de la integridad cutánea aumentan el riesgo de infección. Las lesiones se pueden encontrar en cualquier parte del cuerpo, exceptuando las palmas de las manos y las plantas de los pies, y pueden asociarse con un exantema eccematoso. El período de incubación varía entre dos semanas y seis meses, con un promedio de dos a siete semanas. En la mayor parte de los casos, la enfermedad desaparece por sí sola y experimenta una regresión espontánea después de tres a cuatro meses en los hospedadores inmunosuficientes. No produce complicaciones sistémicas, pero las lesiones cutáneas pueden durar de tres a cinco años. El molusco contagioso es especialmente frecuente en asociación con los estadios avanzados de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y su prevalencia en los pacientes con esta infección oscila entre el 5 y el 18% (cap. 173). La enfermedad a menudo es más generalizada, grave y persistente en los pacientes con SIDA que en otros grupos y con frecuencia afecta a la cara y a la parte superior del cuerpo. También se ha descrito molusco contagioso extenso en otros tipos de inmunodeficiencia.

FIGURA 167-1.



El molusco contagioso es una infección cutánea por poxvirus caracterizada por múltiples pápulas umbilicadas de color carnoso o hipopigmentadas.

El diagnóstico de molusco contagioso se establece de manera característica por su presentación clínica y se puede confirmar mediante demostración histológica de inclusiones citoplásmicas eosinófilas o *cuerpos del molusco*, que caracterizan a la replicación del poxvirus. El MCV no se puede propagar *in vitro*, pero se puede recurrir a la microscopia electrónica y a los estudios moleculares para su identificación.

No existe tratamiento general específico contra el molusco contagioso, pero se han empleado diversas técnicas de ablación física. El molusco contagioso puede responder al control eficaz de la infección por el VIH con un tratamiento antirretroviral muy activo. El cidofovir tiene actividad *in vitro* contra muchos poxvirus, entre ellos el de la viruela y el MCV, y los informes de casos sugieren que el cidofovir parenteral o tópico puede tener cierta eficacia en el tratamiento del molusco contagioso recalcitrante en hospedadores inmunodeprimidos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Zoonosis causadas por poxvirus

En condiciones naturales, el virus de la viruela del mono infecta a los primates no humanos de las selvas lluviosas tropicales de África occidental y central y puede infectar a los seres humanos que entran en contacto directo con los animales infectados. La enfermedad humana es rara y se caracteriza por un exantema vesiculoso similar al de la viruela. Entre febrero de 1996 y octubre de 1997 se produjo en África central un brote extenso de viruela del mono con una mortalidad del 3%. El período prolongado de casos activos indica la capacidad para una transmisión persistente de persona a persona y la gran proporción de pacientes jóvenes pone de manifiesto las posibles consecuencias de interrumpir la vacunación de la viruela. Las presentaciones clínicas se confundieron en algunas ocasiones con la infección por el virus de la varicela-zoster, más frecuente. En comparación con las lesiones producidas durante la infección por este herpesvirus, las causadas por el virus de la viruela del mono tienden a ser más uniformes (es decir, se encuentran en la misma etapa del desarrollo al mismo tiempo), son difusas y tienen distribución periférica.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16288398]

El primer brote de infección por el virus de la viruela del mono en el hemisferio occidental se produjo en la región occidental media de Estados Unidos durante los meses de mayo y junio de 2003. Se diagnosticaron infecciones por este virus en diversas personas que habían tenido contacto estrecho con animales enfermos, como perrillos de las praderas, una rata de Gambia y un conejo que se adquirieron como mascotas de un solo distribuidor de animales. Por lo general, los pacientes manifestaron la enfermedad mediante fiebre, síntomas respiratorios y linfadenopatía unos 12 días después de la exposición. La erupción vesicular típica se desarrolló de manera simultánea con la fiebre o al poco tiempo de iniciada ésta (uno a tres días después). Los Centers for Disease Control and Prevention recomendaron la vacunación contra la viruela en las personas que tienen contacto estrecho o íntimo con un caso humano o animal comprobado de infección por el virus de la viruela del mono a fin de reducir el riesgo de diseminación de ésta. La vacunación puede administrarse hasta 14 días después de la exposición.

El virus del ectima contagioso y el de la seudoviruela bovina son parapoxvirus que infectan de manera natural a ovejas y bovinos. El contacto directo con los animales infectados puede resultar en la infección en seres humanos, de manera característica en las manos, con desarrollo de una lesión nodular muy vascularizada que puede ulcerarse. La infección humana por el primer

parapoxvirus también se conoce como *ectima contagioso* y la producida en el hombre por el de la seudoviruela bovina es la causa de la "paravacuna o seudovacuna". La zoonosis causada por el poxvirus bovino, que es un ortopoxvirus, produce lesiones hemorrágicas dolorosas principalmente en manos y cara, con fiebre y síntomas parecidos a los de la influenza y linfadenitis. Las lesiones suelen resolverse en seis a ocho semanas. La infección humana por el tanapoxvirus se produce después del contacto con monos infectados. En la mayor parte de los casos sobreviene un síndrome febril seguido por la erupción de una sola lesión sobre la región expuesta, pero se ha informado también la ocurrencia de múltiples lesiones. Éstas son relativamente grandes, a menudo se desintegran para formar una úlcera y se resuelven en un plazo de cinco a seis semanas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Berthistle K, Carrington D: Molluscum contagiosum virus. J Infect 34:21, 1997

Centers for Disease Control and Prevention: Human monkeypox—Kasai Oriental, Zaire, 1996–1997. MMWR 46:304, 2002

Centers for Disease Control and Prevention: Update: Multistate outbreak of monkeypox—Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio, and Wisconsin, 2003. MMWR 52:642, 2003

DeClercq E: Cidofovir in the treatment of poxvirus infections. Antiviral Res 55:1, 2002

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Definición

El grupo de los parvovirus comprende diversos virus de animales específicos de especie. Uno de ellos, designado como B19, es patógeno para el hombre. El parvovirus B19 es un virus pequeño (20 a 25 nm de diámetro), icosaédrico, sin envoltura, con una sola cadena de DNA y una cápside externa formada por dos proteínas estructurales. Cada una de las partículas virales contiene cadenas de DNA de polaridad positiva o negativa. El virus es estable y conserva su capacidad infecciosa tras ser incubado a 60°C durante 16 h. No se ha logrado que crezca en las líneas de cultivos celulares habituales ni en sistemas de modelos animales, aunque se replica *in vitro* en células eritroides progenitoras procedentes de la médula ósea humana, del cordón umbilical, de la sangre periférica o del hígado fetal.

En el decenio de 1980 se descubrió que el virus B19 causa diversas enfermedades, desde el eritema infeccioso o una artropatía aguda en hospedadores por lo demás sanos, pasando por crisis aplásicas transitorias y anemia crónica en pacientes inmunodeprimidos, hasta las infecciones fetales que producen la muerte del feto o hidropesía fetal. Muchas de las graves manifestaciones de la viremia por B19 están relacionadas con la tendencia del virus a infectar y lisar las células precursoras de la serie eritroide de la médula ósea. El nombre B19 se deriva del número del código del suero humano en el que se descubrió el virus.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patogenia

Dos estudios realizados con voluntarios adultos han permitido conocer la patogenia de la infección por B19, que consta de dos fases. La primera se caracteriza por una viremia que se desarrolla alrededor de seis días después de la inoculación intranasal del B19 a personas predispuestas que no tienen anticuerpos séricos contra el virus (fig. 168-1). La viremia persiste alrededor de una semana y su desaparición muestra relación con el desarrollo de anticuerpos IgM anti-B19, que siguen siendo detectables durante algunos meses. Varios días más tarde aparecen anticuerpos IgG que persisten de manera indefinida. En la primera fase de la viremia se desarrollan síntomas generales inespecíficos que duran dos o tres días y que consisten en cefalea, malestar general, mialgias, fiebre, escalofríos y prurito, asociados con reticulocitopenia y eliminación del virus por el aparato respiratorio. Varios días después de la aparición de estos síntomas se observa una ligera disminución, carente de importancia clínica, de la concentración de hemoglobina; este descenso se prolonga entre siete y 10 días, durante los cuales el estudio de la médula ósea muestra una importante disminución de células precursoras eritroides. También pueden observarse una ligera linfopenia, neutropenia y un descenso del recuento plaquetario. La segunda fase de la enfermedad comienza alrededor de 17 o 18 días después de la inoculación del virus (una vez que se ha depurado la viremia, ha cesado la eliminación del virus en las secreciones faríngeas y ha cedido la reticulocitopenia). En los adultos, esta enfermedad simula un eritema infeccioso, produciendo un fino exantema maculopapuloso que dura dos o tres días, con artralgias y signos de artritis durante uno o dos días más. Esta fase coincide con la elevación de los títulos de anticuerpos séricos frente a B19.

FIGURA 168-1.

Derechos no disponibles para su reproducción en soporte electrónico.

Características de la infección primaria por parvovirus en un voluntario seronegativo al que se inoculó con virus B19 por vía intranasal el día 0. Los asteriscos indican los días en los que se identifican los complejos inmunitarios y la excreción de virus. Las líneas se refieren al período durante el que se perciben los síntomas. (Con autorización de *Anderson et al.*)

Los estudios antes aludidos indican que la enfermedad por B19 en un *hospedador por lo demás sano* y que se manifiesta con un eritema infeccioso de evolución limitada, una artropatía, o ambos cuadros, es casi con certeza un trastorno por inmunocomplejos. La inducción del eritema infeccioso mediante la inyección de inmunoglobulinas en pacientes con viremia crónica apoya esta idea. Por el contrario, la enfermedad por B19 en un *hospedador inmunodeprimido* (con una enfermedad hemolítica crónica o un síndrome de inmunodeficiencia) a menudo es grave a causa de la destrucción de las células precursoras eritroides provocada por el virus. Los hospedadores normales pueden tolerar siete a 10 días de interrupción de la hematopoyesis, pero los pacientes con enfermedad hemolítica, que dependen de una producción superior a la normal de eritrocitos, no toleran la destrucción de las células eritroides y suelen presentar graves (aunque transitorias) crisis aplásicas. En los individuos con inmunodeficiencias puede no producirse la depuración de la viremia por B19, lo que se traduce en una infección persistente de los eritrocitos y en una grave anemia crónica. El feto requiere una producción de eritrocitos mayor que el adulto y posee un sistema inmunitario inmaduro; estos dos factores podrían explicar la hidropesía fetal inducida por el B19.

El virus B19 se une de forma específica a un receptor celular, el antígeno P eritrocítico; esta unión específica explica el tropismo de B19 por las células progenitoras eritroides, en particular los pronormoblastos y los normoblastos. Las pocas personas que carecen de antígeno P no pueden infectarse por el parvovirus B19.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Epidemiología

Aunque la infección por B19 ocurre en todas las épocas del año, aparece con mayor frecuencia en forma de brotes de eritema infeccioso en los colegios durante los meses de invierno y primavera. El 20 al 60% de los niños que sufren estos brotes presenta síntomas y muchos experimentan infección asintomática. Los estudios seroepidemiológicos indican que alrededor de la mitad de los adultos posee anticuerpos séricos frente a B19, con una prevalencia (reflejo de exposiciones previas y probable inmunidad al virus) que se eleva rápidamente entre los cinco y 18 años de edad y continúa elevándose con el paso de los años, un patrón que probablemente indica una exposición continua durante la edad adulta. El B19 puede detectarse en los frotis faríngeos, en las secreciones del aparato respiratorio y en el suero y su detección en estas localizaciones probablemente guarda relación con su capacidad infecciosa. Por tanto, los pacientes con crisis aplásicas transitorias son muy contagiosos. Esta gran capacidad de contagio ha sido bien documentada en un foco de un brote de eritema infeccioso nosocomial claramente definido que afectó al personal de enfermería de un centro. Por el contrario, las personas con eritema infeccioso tienen una capacidad infecciosa muy inferior. No se conoce la vía habitual de transmisión del virus en condiciones naturales, aunque podría ser respiratoria o por contacto directo. El B19 puede transmitirse durante la administración de concentrados de factores de la coagulación, incluso aunque hayan sido expuestos a detergentes, vapor de agua o calor seco. Se ha recomendado el uso de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) para identificar al parvovirus B19 y que se deseche el material potencialmente infeccioso.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

Eritema infeccioso

El eritema infeccioso es la manifestación más frecuente de la infección por B19 y afecta fundamentalmente a los niños. Esta entidad se conoce también como *quinta enfermedad*, ya que a finales del siglo XIX fue clasificada como el quinto de una serie de seis exantemas de la infancia. En condiciones normales, el eritema infeccioso es una enfermedad leve que generalmente se manifiesta por un exantema facial con aspecto de "bofetada en las mejillas" y que a veces va precedido de febrícula. Puede extenderse rápidamente a los brazos y a las piernas y suele tener un aspecto en encaje, reticular y eritematoso (fig. 168-2). La afección del tronco, las palmas de las manos y las plantas de los pies es menos frecuente. En ocasiones, el exantema muestra características maculopapulosas, morbiliformes, vesiculosas, purpúricas o pruriginosas. El exantema típico cede en un plazo aproximado de siete días, pero puede recidivar de manera intermitente durante varias semanas, sobre todo después de un episodio de estrés, ejercicio, exposición a la luz solar, baños o cambio de la temperatura ambiental. Las artralgias y la artritis son raras en los niños, pero frecuentes en los adultos, en los que no suele haber exantema o éste es inespecífico y sin el característico eritema facial.

FIGURA 168-2.



Erupción reticular en filigrana del eritema infeccioso (quinta enfermedad).

Artropatía

La infección del adulto por B19 se manifiesta, en la mayor parte de los casos, por artralgias agudas y artritis, a veces acompañadas de exantema. Característicamente, esta artritis es simétrica y periférica y afecta con mayor frecuencia a muñecas, manos y rodillas. Suele ceder en un plazo de unas tres semanas y no es destructiva. Sin embargo, una pequeña proporción de los pacientes presenta artritis persistente que se prolonga varios meses o incluso (en casos raros) durante años. No se sabe si estos individuos sufren una infección persistente o una respuesta inmunitaria anormal al virus.

Crisis aplásica transitoria

La infección por B19 es la causa de la mayor parte de los casos de crisis aplásica transitoria que aparecen de forma brusca en los sujetos con enfermedad hemolítica crónica. Casi todas las enfermedades hemolíticas pueden verse agravadas por la infección por B19, como es el caso de la drepanocitosis, las deficiencias enzimáticas de los eritrocitos, la esferocitosis hereditaria, las talasemias, la hemoglobinuria paroxística nocturna y la hemólisis autoinmunitaria. La crisis aplásica provocada por B19 puede encontrarse también en casos de hemorragias agudas. Los pacientes muestran debilidad, letargo, palidez y una intensa anemia, síndrome que con frecuencia va precedido de síntomas inespecíficos de varios días de duración. Estos enfermos tienen una intensa reticulocitopenia que se prolonga siete a 10 días y el estudio de su médula ósea no revela células precursoras eritroides, pese a que la serie mieloide es normal. La crisis aplásica transitoria puede producir una anemia que pone en peligro la vida del paciente y que obliga a instaurar un

tratamiento urgente con transfusiones. A diferencia de los individuos con eritema infeccioso o con artropatía, los que sufren crisis aplásicas tienen viremia y pueden contagiar fácilmente el virus B19 a otras personas.

Anemia crónica en pacientes inmunodeprimidos

Los enfermos inmunodeprimidos pueden ser incapaces de eliminar la infección por B19, probablemente porque no producen niveles suficientes de anticuerpos IgG específicos contra el virus. La consecuencia es una infección persistente con destrucción de los precursores eritroides en la médula ósea y una anemia crónica que depende de las transfusiones. Este cuadro ha sido descrito en ocasiones en pacientes con inmunodeficiencia relacionada con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), con inmunodeficiencias congénitas y en la leucemia linfoide aguda durante la quimioterapia de mantenimiento, así como en los receptores de trasplantes de médula ósea, corazón, hígado y riñón. Además, es probable que algunos casos de aplasia eritrocitaria pura idiopática se deban a infección persistente por B19. La anemia crónica provocada por B19 puede ser la primera manifestación de una inmunodeficiencia no diagnosticada con anterioridad. El cuadro anémico fluctúa en intensidad a lo largo del tiempo y puede curarse o controlarse con inmunoglobulinas. Aún no se ha determinado la variedad de inmunodeficiencias asociada con la anemia crónica provocada por B19 ni la frecuencia de la asociación.

Infección fetal y congénita

Las infecciones maternas por B19 no suelen afectar de modo adverso al feto. De hecho, en la mayor parte de los casos, el feto no se infecta. Por consiguiente, debe informarse a las parejas en las que la mujer embarazada esté infectada acerca del riesgo relativamente escaso de infección fetal. Se calcula que menos del 10% de las infecciones maternas por B19 en las 20 primeras semanas de embarazo causan la muerte fetal; cuando ésta se produce, suele ser atribuible al desarrollo de hidropesía fetal no inmunitaria, en la que el feto sucumbe a la grave anemia y a la insuficiencia cardíaca congestiva. En estos casos, el virus B19 puede detectarse en los tejidos fetales y la infección predomina en los eritroblastos. Un informe con resultados aún no confirmados sugiere que el parvovirus B19 produce muertes fetales sin hidropesía durante la parte tardía del segundo trimestre y el tercer trimestre. En las mujeres embarazadas con exposición conocida al B19 se debe vigilar el nivel sérico de anticuerpos IgM contra el virus y la elevación de los niveles de fetoproteína alfa y gonadotropina coriónica humana; también se deben realizar ecografías del feto para detectar hidropesía. Algunos fetos hidrópicos sobreviven a la infección por B19 y su aspecto al nacer es normal. Rara vez la infección fetal con hidropesía conduce a anemia congénita e hipogammaglobulinemia que no responde al tratamiento con inmunoglobulina.

Posibles asociaciones clínicas

Los estudios de casos sugieren un vínculo (por ahora no confirmado) entre B19 y varias enfermedades reumáticas, sobre todo la artritis reumatoide, pero también las vasculitis (poliarteritis, granulomatosis de Wegener, fenómeno de Raynaud y arteritis de células gigantes),

lupus eritematoso y artritis reumatoide juvenil. Otras asociaciones no demostradas son las que afectan a múltiples sistemas y aparatos: cardíaco (miocarditis), hematológico (síndrome hematofagocítico, púrpura trombocitopénica idiopática), hepático (hepatitis fulminante), neurológico (meningoencefalitis) y respiratorio (neumonía).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

El diagnóstico suele basarse en las determinaciones de los anticuerpos IgM e IgG específicos del virus, que pueden detectarse con equipos de análisis comerciales. El propio virus, su DNA o sus antígenos también han sido detectados en el suero o en los tejidos infectados de algunos pacientes. El diagnóstico de infección activa puede demostrarse ante unos síntomas compatibles con B19 y la presencia de anticuerpos IgM o del propio virus, mientras que los anticuerpos IgG son la prueba de una infección pasada. Las personas con eritema infeccioso y artropatía aguda suelen tener anticuerpos IgM sin virus detectable en el suero. Los que sufren crisis aplásicas transitorias pueden tener anticuerpos IgM, pero lo normal es que presenten títulos elevados del virus o de su DNA en el suero; la médula ósea de estos pacientes muestra pronormoblastos gigantes característicos e hipoplasia. En los individuos inmunodeprimidos con anemia no suele ser fácil detectar los anticuerpos, pero sí se encuentran partículas virales y DNA detectados por PCR en su suero. La infección fetal puede identificarse por la hidropesía fetal y por la presencia del DNA de B19 en el líquido amniótico o en la sangre fetal asociados con anticuerpos IgM contra B19 en la sangre materna.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical
Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system
The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

El eritema infeccioso no suele requerir tratamiento alguno y lo mismo puede decirse de muchos casos de artropatía. Los casos de artritis de mayor gravedad, en especial los que se manifiestan con síntomas crónicos, pueden ser tratados con antiinflamatorios no esteroideos. Las crisis aplásicas transitorias suelen tratarse con transfusiones de eritrocitos. En los pacientes inmunodeprimidos y anémicos, el tratamiento de la infección por B19 se hace con inmunoglobulina intravenosa comercializada, de la que se sabe que contiene anticuerpos IgG frente a B19. Este tratamiento controla y puede curar la infección por dicho virus.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Profilaxis

En las personas con hemólisis crónica o inmunodeficiencia y en las mujeres embarazadas debe considerarse la conveniencia de la profilaxis con inmunoglobulina para la infección por B19. El hábito de lavarse las manos antes de comer y tras haber entrado en contacto con secreciones respiratorias o de otro tipo, cuando se sabe que existe infección por B19 en una determinada comunidad, contribuye a reducir el riesgo de infección en estos sujetos. Los pacientes con crisis aplásica transitoria o infección crónica por B19 (pero no los que padecen eritema infeccioso o artropatía) suponen un serio peligro de transmisión nosocomial de la infección. Por tanto, deben ser hospitalizados en habitaciones individuales, manteniendo las precauciones de aislamiento de contacto y respiratorio. No se sabe si la administración de inmunoglobulina previa o posterior a la exposición puede prevenir la infección. No se dispone aún de una vacuna contra el parvovirus B19; sin embargo, se han administrado dentro de buenos límites de seguridad proteínas no infecciosas de la cápside del parvovirus B19 a voluntarios sanos, los cuales desarrollaron títulos elevados de anticuerpos neutralizantes específicos de este virus.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Abkowitz JL et al: Clinical relevance of parvovirus B19 as a cause of anemia in patients with human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 176:269, 1997 [PMID: 9207380]

Anderson LJ, Young NS (eds): *Monographs in Virology,* vol 20: *Human Parvovirus B19*. Basel, Karger, 1997

Anderson MJ et al: Experimental parvoviral infection in humans. J Infect Dis 152:257, 1985 [PMID: 2993431]

Barah F et al: Association of human parvovirus B19 infection with acute meningoencephalitis. Lancet 358:729, 2001 [PMID: 11551584]

Harel L et al: Raynaud's phenomenon as a manifestation of parvovirus B19 infection: Case reports and review of parvovirus B19 rheumatic and vasculitic syndromes. Clin Infect Dis 30:500, 2000 [PMID: 10722434]

Miller E et al: Immediate and long term outcome of human parvovirus B19 infection in pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 105:174, 1998 [PMID: 9501782]

Mori Y et al: Association of parvovirus B19 infection with acute glomerulonephritis in healthy adults: Case report and review of the literature. Clin Nephrol 57:69, 2002 [PMID: 11837804]

Plummer FA et al: An erythema infectiosum–like illness caused by human parvovirus infection. N Engl J Med 313:74, 1985 [PMID: 2987695]

Siegl G, Cassinotti P: Presence and significance of parvovirus B19 in blood and blood products. Biologicals 26:89, 1998 [PMID: 9811511]

Takahashi Y et al: Human parvovirus B19 as a causative agent for rheumatoid arthritis. Proc Natl Acad Sci USA 95:8227, 1998 [PMID: 9653169]

Weigel-Kelley KA et al: Recombinant human parvovirus B19 vectors: Erythrocyte P antigen is necessary but not sufficient for successful transduction of human hematopoietic cells. J Virol 75:4110, 2001 [PMID: 11287560]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Definición

Los virus del papiloma humano (*human papillomaviruses*, HPV) infectan selectivamente el epitelio de la piel y las mucosas. Estas infecciones pueden ser asintomáticas, producir verrugas o asociarse con diversas neoplasias, benignas y malignas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Etiología

Los HPV pertenecen a la familia Papillomaviridae. Son virus sin envoltura, de 50 a 55 nm de diámetro, con cápsides icosaédricas formadas por 72 capsómeras. Contienen un genoma de DNA circular bicatenario con aproximadamente 7 900 pares de bases. La organización del genoma de todos los virus del papiloma es similar y consta de una región precoz (E, del inglés *early*), una región tardía (L, del inglés *late*) y una región reguladora no codificadora corriente arriba (*upstream regulatory region*, URR). Los tipos de HPV oncógenos pueden inmortalizar los queratinocitos humanos y se ha localizado esta actividad en productos de los genes precoces E6 y E7. La proteína E6 media la degradación de la proteína p53 supresora de tumores y la proteína E7 une el producto génico del retinoblastoma y las proteínas relacionadas. Las proteínas E1 y E2 regulan la replicación del DNA viral y la expresión de los genes. El gen L1 codifica la proteína principal de la cápside, que constituye hasta el 80% de la masa del virión. La L2 codifica una proteína secundaria de la cápside. En la superficie del virión están situados determinantes antigénicos conformacionales específicos de tipo. Los tipos de virus del papiloma se diferencian entre sí por el grado de homología de la secuencia de ácido nucleico. Los diferentes tipos comparten menos del 90% de sus secuencias de DNA en L1. Se han identificado más de 100 tipos de HPV y los tipos concretos se asocian con manifestaciones clínicas específicas. Por ejemplo, el HPV-1 produce verrugas plantares, el HPV-6 las produce anogenitales y la infección por el HPV-16 entraña el peligro de producir displasia del cuello uterino y carcinoma cervical invasor. Los HPV son específicos de especie y no se propagan en cultivos de tejidos ni en los animales de experimentación habituales. Sin embargo, se han producido diferentes tipos de HPV en tejidos humanos implantados en ratones inmunodeficientes.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Epidemiología

Hay pocos estudios adecuados sobre la incidencia y la frecuencia de las verrugas en grupos bien definidos de población. Las verrugas comunes se encuentran hasta en un 25% de algunos grupos, siendo más frecuentes en niños pequeños. Las verrugas plantares también son muy frecuentes y se dan sobre todo en adolescentes y adultos jóvenes. Los condilomas acuminados (verrugas anogenitales) son una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuentes en Estados Unidos. La infección del cuello uterino por el HPV produce las alteraciones de células escamosas que se observan con más frecuencia en los frotis de Papanicolaou.

La mayor parte de las infecciones genitales por el HPV se transmiten por contacto directo con lesiones infecciosas. Sin embargo, no se han definido las características de las lesiones infecciosas, entre ellas su aspecto, y los individuos que no tienen enfermedad manifiesta pueden transmitir la infección. Se supone que el contacto personal estrecho desempeña un papel importante en la transmisión de la mayor parte de las verrugas cutáneas; la importancia de los vectores pasivos en este contexto no se ha establecido con exactitud. Los pequeños traumatismos en el lugar de la inoculación pueden facilitar la transmisión. La papilomatosis respiratoria recidivante de los niños pequeños es una enfermedad infrecuente que se contagia a partir de la infección del aparato genital materno; en los adultos, la enfermedad puede transmitirse por contacto sexual bucogenital.

Según un comité de consenso patrocinado por la Organización Mundial de la Salud, un gran volumen de datos epidemiológicos y biológicos ha permitido afirmar que algunas infecciones por HPV producen cáncer del cuello uterino. Por ejemplo, más de 95% de los cánceres cervico-uterinos contienen DNA del HPV de tipos oncógenos (alto riesgo), como los que se identifican con los números 16, 18, 31, 33 y 45. Se encuentra también DNA del HPV en las lesiones precursoras de este tipo de cáncer (neoplasias cervicouterinas intraepiteliales). Estas lesiones que contienen DNA de los tipos oncógenos tienden más a progresar que las que están relacionadas con los tipos de HPV de bajo riesgo, como el 6 y el 11. El DNA de este virus se transcribe en los tejidos tumorales y en muchos estudios epidemiológicos se ha confirmado una relación firme entre la infección por HPV (con cofactores o sin ellos) y el desarrollo de cáncer cervicouterino. Sin embargo, es importante percatarse de que la mayor parte de las infecciones del cuello uterino por el HPV, entre ellas las causadas por los tipos de alto riesgo, acaban curando por sí solas. La infección por tipos específicos de HPV se ha relacionado también con carcinomas epidermoides y displasias del pene, el ano, la vagina y la vulva. En los pacientes con epidermodisplasia verrugiforme se desarrollan cánceres

epidermoides en zonas infectadas por tipos específicos del HPV, como el 5 y el 8.

Los estudios serológicos que utilizan partículas análogas al virus como antígenos han demostrado la presencia de anticuerpos específicos de tipo en la mayoría de los pacientes con infecciones del aparato genital por virus del papiloma humano.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la infección por el HPV dependen de la localización de las lesiones y del tipo de virus. Las verrugas comunes suelen aparecer en las manos y son pápulas hiperqueratósicas, exofíticas, de color carne o pardo. Las verrugas plantares pueden ser bastante dolorosas; el afeitado de la superficie para poner de manifiesto los capilares trombosados permite diferenciarlas de una callosidad. Las verrugas planas son más frecuentes en los niños y aparecen en la cara, el cuello, el tórax y las superficies de flexión de antebrazos y piernas.

Las verrugas anogenitales aparecen en la piel y mucosas de los genitales externos y la región perianal (fig. 169-1). En los varones circuncidados, la localización más frecuente de las verrugas es el cuerpo del pene. A menudo aparecen en el meato uretral y pueden extenderse en dirección proximal. El coito anal receptivo predispone tanto a varones como a mujeres al desarrollo de verrugas perianales, pero en ocasiones estas lesiones se desarrollan sin dichos antecedentes. En las mujeres, las verrugas aparecen primero en la parte posterior del introito y los labios adyacentes; acto seguido se diseminan hacia otras partes de la vulva y abarcan con frecuencia a la vagina y el cuello uterino. Las verrugas externas en ambos sexos son sugerentes de la existencia de lesiones internas, aunque estas últimas pueden existir sin verrugas externas, de manera particular en las mujeres. El diagnóstico diferencial de las verrugas anogenitales debe establecerse con los condilomas planos de la sífilis secundaria, el molusco contagioso, la papilomatosis hirsutoide (pápulas penianas perladas), los fibroepiteliomas y diversas neoplasias mucocutáneas benignas y malignas. La papilomatosis respiratoria puede ser peligrosa para la vida en los niños pequeños y se presenta con ronquera, estridor o síndrome disneico. En los adultos suele ser más leve.

FIGURA 169-1.





Los condilomas acuminados son lesiones producidas por el papilomavirus humano y en esta paciente se manifiestan como múltiples pápulas verrugosas que entran en coalescencia formando placas.

En los enfermos inmunodeprimidos, especialmente los sometidos a un trasplante de órgano, con frecuencia aparecen lesiones similares a la pitiriasis versicolor, de las cuales se ha obtenido DNA de varios tipos de HPV. A veces, tales lesiones parecen sufrir una transformación maligna. Los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) a menudo tienen manifestaciones clínicas graves de la infección por el HPV y parecen presentar un mayor riesgo de padecer displasias malignas cervicouterinas y anales, así como cánceres potencialmente invasores. La enfermedad por HPV es difícil de tratar y a menudo recidiva en enfermos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

La epidermodisplasia verrugiforme es una rara enfermedad autosómica recesiva caracterizada por una incapacidad para controlar la infección por el HPV. Los pacientes afectados suelen estar infectados por tipos de HPV poco habituales y a menudo presentan carcinomas espinocelulares, en especial en las zonas expuestas al sol. Las lesiones parecen verrugas planas o máculas similares a las de la pitiriasis versicolor.

Las complicaciones de las verrugas consisten en prurito y, a veces, hemorragia. En raras ocasiones, las verrugas presentan una infección secundaria por bacterias u hongos. Las verrugas voluminosas pueden causar problemas mecánicos, como la obstrucción del canal del parto. Las displasias del cuello uterino en general son asintomáticas, hasta que se desarrolla un carcinoma manifiesto. Los pacientes con enfermedad anogenital por HPV pueden sufrir graves síntomas psicológicos debido a la ansiedad o depresión generada por su trastorno.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patogenia

El período de incubación de la enfermedad por el HPV suele ser de tres o cuatro meses, con un rango que va desde un mes a dos años. Todos los tipos de epitelio escamoso pueden infectarse por el HPV y el aspecto macroscópico e histológico de las lesiones varía según la localización y el tipo de virus. La replicación del HPV se inicia con la infección de las células basales. A medida que se desarrolla la diferenciación celular, el DNA del HPV se replica y es transcrito. Finalmente, los viriones se ensamblan en el núcleo y se liberan con la descamación de los queratinocitos. Este proceso se acompaña de proliferación de todas las capas de la epidermis, con excepción de la basal, y produce acantosis, paraqueratosis e hiperqueratosis. En la capa granulosa aparecen coilocitos, células redondas de gran tamaño con núcleos picnóticos. El epitelio, de aspecto histológico normal, puede contener DNA del HPV y la presencia de DNA residual después del tratamiento se asocia con recidivas.

En los núcleos de las células infectadas por lesiones benignas provocadas por el virus existe DNA del HPV en episomas. Sin embargo, en las displasias graves y los cánceres, el DNA del HPV está integrado de forma generalizada, con rotura de los marcos de lectura abierta E1/E2. Esta rotura conduce a una regulación positiva de E6 y E7, con la consiguiente interferencia en las proteínas celulares supresoras de tumores.

El conocimiento de las respuestas de defensa del hospedador a la infección por el HPV es incompleto y no se han determinado las correlaciones inmunitarias de la protección contra la infección y la resolución de la enfermedad. Como es frecuente que los pacientes con trastornos de las respuestas inmunitarias mediadas por células, incluidos los receptores de trasplantes y los sujetos con infección por el VIH, sufran una enfermedad grave por el HPV, es probable que estas respuestas tengan importancia para controlar la replicación del virus. Los estudios histológicos que demuestran la existencia de un infiltrado linfomonocitario epidérmico en las verrugas en resolución sugieren que la inmunidad local puede ser especialmente importante para resolver el proceso. La infección por el HPV también puede desencadenar una respuesta humoral y se han encontrado anticuerpos contra la cápside viral en pacientes con verrugas anogenitales, verrugas cutáneas y papilomatosis respiratoria. En las mujeres con carcinoma de cuello uterino se han detectado anticuerpos contra las proteínas de la región E, especialmente E7. En un estudio sobre la vacunación profiláctica, la inducción de una reacción serológica se acompañó de protección contra la infección del cuello uterino por el HPV en un grupo de mujeres jóvenes inmunocompetentes.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

La mayor parte de las verrugas se descubre por inspección y puede diagnosticarse correctamente sólo con la historia y la exploración física. El colposcopio es útil para demostrar las lesiones vaginales y cervicouterinas y también puede servir para establecer el diagnóstico de infección bucal y cutánea por el HPV. La aplicación de soluciones de ácido acético a concentraciones de 3 a 5% puede ser de utilidad para visualizar las lesiones, aunque aún no se conocen la sensibilidad y la especificidad de este procedimiento. Los frotis de raspado cervicouterino o anal preparados con el método de Papanicolaou con frecuencia muestran signos citológicos de infección por el HPV. Las lesiones persistentes o atípicas deben someterse a una biopsia y estudiarse con los métodos histológicos habituales. Los métodos más sensibles y específicos de diagnóstico virológico implican el empleo de técnicas como la reacción en cadena de la polimerasa o el análisis de captura de híbridos para detectar ácidos nucleicos del HPV e identificar los tipos específicos del virus. Estas pruebas pueden ser de utilidad para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad cervicouterina por HPV, aunque su utilidad puede variar según la prevalencia de la enfermedad y la disponibilidad de medios para efectuar pruebas citológicas e histológicas tradicionales. Las técnicas serológicas para diagnosticar la infección por HPV carecen de utilidad en casos individuales y no se dispone de ellas con amplitud.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

(Cuadro 169-1.) Las decisiones sobre el inicio del tratamiento se deben tomar teniendo presente que los métodos disponibles en la actualidad no son totalmente eficaces y que algunos poseen efectos secundarios importantes. Además, el tratamiento puede ser costoso y muchas lesiones producidas por el HPV se resuelven espontáneamente. Los recursos más utilizados son: criocirugía, aplicación de agentes cáusticos, electrodesecación, extirpación quirúrgica y ablación con láser. También se han empleado antimetabolitos locales, como 5-fluorouracilo. Existen fracasos y recidivas plenamente confirmadas con todos estos métodos terapéuticos. La criocirugía es el tratamiento inicial de elección en el condiloma acuminado. También se han utilizado las aplicaciones tópicas de podofilina, así como podofilox. Además, se han utilizado preparados de distintos interferones para tratar la papilomatosis respiratoria y el condiloma acuminado, aunque con un éxito relativo. El imiquimod, un inductor del interferón de uso tópico, también es beneficioso en el tratamiento del condiloma acuminado. El diagnóstico y el tratamiento de las displasias anogenitales y de las verrugas anogenitales internas requieren unas aptitudes y recursos especiales y los pacientes con este tipo de lesiones deben remitirse a un especialista calificado.

Cuadro 169-1. Tratamiento de las verrugas anogenitales exofíticas externas

I. Administradas por el prestador de asistencia de la salud
A. Crioterapia con nitrógeno líquido o criosonda una vez a la semana
B. Resina de podofilina a una concentración de 10 a 25% una vez a la semana hasta durante cuatro semanas
C. Solución de ácidos tricloroacético o dicloroacético a una concentración de 80 a 90% una vez a la semana
D. Resección quirúrgica
E. Otros regímenes
1. Interferón administrado dentro de la lesión
2. Resección con láser
II. Administrado por el paciente
A. Aplicar podofilox, solución o gel al 0.5%, dos veces al día durante tres días, a los que siguen cuatro días sin tratamiento. Este ciclo puede repetirse cuatro veces
B. Aplicar imiquimod, crema al 5%, tres veces a la semana hasta durante 16 semanas

Fuente: Modificado de Centers for Disease Control and Prevention: MMWR 51(RR-6):1, 2002 (http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/RR/RR5106.pdf).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Prevención

Salvo evitar el contacto con las lesiones infecciosas, en la actualidad no se cuenta con métodos eficaces para la prevención de las infecciones por HPV. Los métodos anticonceptivos de barrera pueden ser de utilidad para prevenir la transmisión de los condilomas acuminados y otras lesiones anogenitales relacionadas con estos virus. Las vacunas consistentes en partículas de tipo viral (*virus-like particles*, VLP) pueden prevenir la enfermedad por papilomavirus en modelos animales. Un estudio de una vacuna de VLP del HPV-16 administrada a mujeres no infectadas demostró protección contra las infecciones del cuello uterino por el virus homólogo. Probablemente los estudios clínicos más extensos de estos preparados demostrarán reducciones de las tasas de enfermedad cervicouterina por el virus del papiloma humano.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16631880]

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16790697]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Baldwin SB et al: Human papillomavirus infection in men attending a sexually transmitted disease clinic. J Infect Dis 187:1064, 2003 [PMID: 12660920]

Bonnez W, Reichman RC: Papillomaviruses, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed, GL Mandell et al (eds). Churchill Livingstone, New York, 2004

Bosch FX et al: The causal relationship between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol 55:244, 2002 [PMID: 11919208]

Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines—2002. MMWR 51(RR-6):1, 2002

Evans TG et al: A phase I study of a recombinant virus-like particle vaccine against human papillomavirus type 11 in healthy adult volunteers. J Infect Dis 183:1485, 2001 [PMID: 11319684]

Frisch M et al: Human papillomavirus–associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. J Natl Cancer Inst 92:1500, 2000 [PMID: 10995805]

Koutsky LA et al: A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. N Engl J Med 347:1645, 2002 [PMID: 12444178]

Luque AE et al: Association of human papillomavirus infection and disease with magnitude of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA plasma level among women with HIV-1 infection. J Infect Dis 179:1405, 1999 [PMID: 10228061]

Munoz N et al: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 348:518, 2003 [PMID: 12571259]

Wright TC Jr et al: ASCCP-Sponsored Consensus Conference: 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. JAMA 287:2120, 2002 [PMID: 11966387]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Consideraciones generales

Las infecciones respiratorias virales agudas se encuentran entre las enfermedades más comunes del ser humano y constituyen la mitad o más de todas las enfermedades agudas. En Estados Unidos, la incidencia de la infección respiratoria aguda es de tres a 5.6 casos por persona al año. Las cifras más elevadas se observan en niños menores de un año (6.1 a 8.3 casos por año) y siguen siendo altas hasta los seis años, edad a la que se advierte un descenso progresivo. Los adultos presentan tres a cuatro casos por persona al año. La morbilidad por enfermedades respiratorias agudas justifica un 30 a 50% del absentismo laboral en los adultos y un 60 a 80% de las ausencias escolares en los niños. El uso de antibacterianos para el tratamiento de las infecciones respiratorias virales constituye una importante fuente de uso indebido de esta categoría de fármacos.

Se ha calculado que dos terceras a tres cuartas partes de los casos de enfermedades respiratorias agudas están causadas por virus. Se conocen más de 200 virus antigénicamente distintos, pertenecientes a nueve géneros diferentes que causan enfermedades respiratorias agudas; probablemente en el futuro se describirán más virus. Una parte considerable de estas infecciones virales afecta a la porción superior de las vías respiratorias, pero también pueden aparecer infecciones de la porción inferior del aparato respiratorio, especialmente en grupos de menor edad y en ciertos contextos epidemiológicos.

Las enfermedades producidas por los virus respiratorios tradicionalmente se han dividido en muchos síndromes distintos, como "resfriado común", faringitis, crup (laringotraqueobronquitis), traqueítis, bronquiolitis, bronquitis y neumonía. Cada una de estas categorías generales de enfermedad tiene un cierto perfil epidemiológico y clínico; por ejemplo, el crup aparece exclusivamente en niños muy pequeños y tiene una evolución clínica característica. Algunos tipos de enfermedades respiratorias tienen una mayor probabilidad de relacionarse con ciertos virus (p. ej., el resfriado común con los rinovirus), mientras que otros ocupan ciertos nichos epidemiológicos (p. ej., los adenovirus entre los reclutas). En el cuadro 170-1 se resumen los síndromes relacionados más habitualmente con los principales grupos de virus respiratorios. La mayor parte de los virus respiratorios son capaces de causar más de un tipo de enfermedad respiratoria y es frecuente que en un mismo paciente haya manifestaciones de varios tipos de enfermedad. Además, los procesos clínicos provocados por estos virus rara vez son lo suficientemente característicos como para permitir establecer un diagnóstico etiológico sólo por el cuadro clínico, aunque las circunstancias epidemiológicas aumentan la probabilidad de que esté implicado un grupo de virus y no otro. En general, para establecer un

diagnóstico etiológico específico hay que contar con los métodos de laboratorio.

Cuadro 170-1. Enfermedades asociadas a los virus respiratorios

	Frecuencia de los síndromes respiratorios		
Virus	**Más frecuente**	**Ocasional**	**Raro**
Rinovirus	Resfriado común	Exacerbación de bronquitis crónica y asma	Neumonía (niños)
Coronavirus[a]	Resfriado común	Exacerbación de bronquitis crónica y asma	Neumonía y bronquiolitis
Virus sincitial respiratorio	Neumonía y bronquiolitis en niños pequeños	Resfriado común en adultos	Neumonía en ancianos y en inmunodeprimidos
Virus de la parainfluenza	Crup e infecciones de la porción inferior de las vías respiratorias en niños pequeños	Faringitis y resfriado común	Traqueobronquitis en adultos; infección de la porción inferior de las vías respiratorias en inmunodeprimidos
Adenovirus	Resfriado común y faringitis en niños	Brotes de enfermedad respiratoria aguda en reclutas[b]	Neumonía en niños; infección de la porción inferior de las vías respiratorias y neumonía en enfermos inmunodeprimidos
Virus de la gripe A	Gripe[c]	Neumonía y mortalidad excesiva en enfermos de alto riesgo	Neumonía en personas sanas
Virus de la gripe B	Gripe[c]	Rinitis y faringitis, solamente	Neumonía
Enterovirus	Enfermedad febril aguda indiferenciada[d]	Rinitis y faringitis	Neumonía
Virus del herpes simple	Gingivoestomatitis (niños); faringoamigdalitis (adultos)	Traqueítis y neumonía en enfermos inmunodeprimidos	Infección diseminada en enfermos inmunodeprimidos
Metaneumovirus del ser humano[e]	—	—	—

[a] El coronavirus relacionado con el SARS (SARS-CoV) produjo epidemias de neumonía desde noviembre de 2002 hasta julio de 2003 (véase el texto).

[b] Serotipos 4 y 7.

[c] Fiebre, tos, mialgias y malestar general.

[d] Puede tener o no un componente respiratorio.

[e] Metaneumovirus humanos recién reconocidos que producen enfermedades de las porciones superiores e inferiores de las vías respiratorias; aún no se ha establecido su frecuencia relativa.

Este capítulo revisa las infecciones causadas por cinco de los principales grupos de virus respiratorios: rinovirus, coronavirus, virus sincitial respiratorio, virus de la parainfluenza y adenovirus. Se habla también de los extraordinarios brotes recientes de enfermedad de la porción inferior de las vías respiratorias relacionada con coronavirus (síndrome respiratorio agudo grave [*severe acute respiratory syndrome*, SARS]). Los virus gripales, que son una causa importante de morbimortalidad, se describen en el capítulo 171. Los virus herpéticos, que en ocasiones causan laringitis y que también pueden producir enfermedades de la porción inferior de las vías respiratorias en enfermos inmunodeprimidos, se revisan en el capítulo 163. Los enterovirus, que en ocasiones producen enfermedades respiratorias durante el verano, se comentan en el capítulo 175.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Infecciones por rinovirus

Etiología

Los rinovirus pertenecen a la familia Picornaviridae, que son pequeños virus (15 a 30 nm) sin envoltura cuyo genoma contiene un RNA monocatenario. A diferencia de otros miembros de la familia de los picornavirus, como los enterovirus, los rinovirus son lábiles a los ácidos y se inactivan casi completamente a un pH ≤3. Los rinovirus crecen preferentemente a 33 a 34°C, que es la temperatura de los conductos nasales en el hombre y no a la temperatura más alta (37°C) de la porción inferior de las vías respiratorias. Se reconocen en total 102 serotipos definidos de rinovirus. De estos serotipos, 91 recurren a la molécula de adherencia intercelular 1 (*intercellular adhesion molecule-1*, ICAM-1) como receptor celular y constituyen el grupo receptor "mayor", 10 se valen del receptor lipoproteínico de baja densidad y constituyen el grupo receptor "menor" y uno utiliza una sialoproteína receptora celular.

Epidemiología

Los rinovirus son una de las principales causas del resfriado común, habiéndose aislado en un 15 a 40% de los adultos con enfermedades de este tipo. En conjunto, los índices de infección por rinovirus son mayores en los lactantes y los niños pequeños y descienden al aumentar la edad. Las infecciones por rinovirus se producen durante todo el año, pero en los climas templados se observan máximos estacionales a comienzos del otoño y la primavera. Estas infecciones suelen llegar al seno de la familia a través de niños menores de seis años, preescolares o escolares. El 25 a 70% de los primeros casos en el medio familiar van seguidos de casos secundarios, siendo los hermanos menores los más afectados. Las tasas de ataque también son mayores en las familias numerosas.

Al parecer, los rinovirus se propagan por contacto directo con secreciones infectadas, generalmente en forma de gotitas respiratorias. En algunos estudios en voluntarios, la transmisión fue más eficiente por contacto mano con mano, con la subsiguiente auto-inoculación de la mucosa nasal o conjuntival. En otros estudios se ha demostrado la transmisión por aerosoles de partículas pequeñas y grandes. El virus también puede aislarse en superficies de plástico inoculadas 1 a 3 h antes, lo que indica que las superficies del medio contribuyen a la transmisión. En estudios realizados sobre matrimonios, sin anticuerpos séricos detectables en ninguno de los cónyuges, la transmisión se produjo tras un contacto prolongado (≥122 h o más) durante un período de siete

días. La transmisión fue infrecuente, excepto en los casos en los que el virus se aislaba en las manos y la mucosa nasal del donante; en los casos en que había, como mínimo, 1 000 $TCID_{50}$ de virus en los lavados nasales del donante; y cuando éste tuviera, al menos, síntomas moderados de "resfriado". A pesar de ciertas observaciones anecdóticas, aspectos como la exposición a temperaturas frías, la fatiga y la privación del sueño no se han relacionado con tasas incrementadas de enfermedad inducida por rinovirus en voluntarios, aunque algunos estudios han sugerido que el "estrés" definido desde el punto el vista psicológico puede contribuir al desarrollo de los síntomas.

La infección por rinovirus tiene una distribución mundial y casi todas las personas al llegar a la edad adulta tienen anticuerpos neutralizantes contra muchos serotipos, aunque la prevalencia de los anticuerpos contra cualquiera de los serotipos es muy variable. Hay muchos serotipos circulantes simultáneamente y en general no hay ningún serotipo ni grupo de serotipos que tenga una mayor prevalencia que otro.

Patogenia

Los rinovirus infectan a las células tras su fijación a los receptores celulares específicos; la mayor parte de los serotipos se une a la ICAM-1, mientras que unos pocos utilizan como receptor celular una lipoproteína de baja densidad. La información sobre la histopatología y la patogenia de las infecciones agudas por rinovirus es relativamente limitada. Las biopsias realizadas en infecciones experimentales y de aparición espontánea muestran edema de la mucosa nasal, que a menudo está congestiva y cubierta, durante la fase aguda, de secreción mucosa. Hay una leve infiltración por células inflamatorias: neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos. Las glándulas secretoras de moco de la submucosa están hiperactivas y los cornetes ingurgitados, pudiendo provocar obstrucción de los orificios de los senos paranasales situados en su proximidad. Se ha relacionado a diversos mediadores, como la bradicinina, la lisilbradicinina, las prostaglandinas, la histamina y las interleucinas-1, 6 y 8, con el desarrollo de los signos y los síntomas de los resfriados inducidos por rinovirus.

El período de incubación de las enfermedades por rinovirus es corto, generalmente de uno o dos días. La eliminación del virus coincide con el comienzo de la enfermedad o puede empezar poco antes de iniciarse los síntomas. No se han aclarado los mecanismos inmunitarios contra los rinovirus. En algunos estudios se observó que la presencia de anticuerpo homotípico redujo significativamente la tasa de infecciones y enfermedades posteriores, pero los datos referentes a la importancia relativa de los anticuerpos séricos y locales para proteger contra la infección por rinovirus son contradictorios.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de las infecciones por rinovirus son las del resfriado común. La enfermedad suele iniciarse con rinorrea y estornudos, acompañados de congestión nasal. El dolor de garganta es frecuente y en algunos casos es la primera molestia. Los signos y los síntomas generales, como malestar y cefalea, son leves o están ausentes y la fiebre es poco

frecuente. La enfermedad suele durar de cuatro a nueve días y se resuelve espontáneamente sin secuelas. En los niños se han observado bronquitis, bronquiolitis y bronconeumonía, aunque parece que los rinovirus no son una causa importante de enfermedad de la porción inferior de las vías respiratorias en este grupo de edad. Los rinovirus también pueden provocar exacerbaciones del asma y de las neumopatías crónicas del adulto. Una parte considerable de las infecciones por rinovirus cura sin secuelas, pero son posibles las complicaciones debidas a la obstrucción de la trompa de Eustaquio o de los orificios sinusales, como otitis media y sinusitis aguda. En pacientes con supresión de las defensas, de manera particular los receptores de trasplantes de médula ósea, se han producido neumonías graves e incluso letales relacionadas con infecciones por rinovirus.

Diagnóstico

Aunque se sabe que los rinovirus son la causa más frecuente del resfriado común, hay enfermedades parecidas causadas por otros virus diversos, por lo que es imposible establecer el diagnóstico etiológico sólo por el cuadro clínico. El diagnóstico de la infección por rinovirus se realiza por aislamiento del virus en cultivo de tejidos a partir de lavados o secreciones nasales. En la práctica, esto se hace pocas veces, dado el carácter benigno y la curación espontánea de la enfermedad. En la mayor parte de las situaciones, la identificación del RNA del rinovirus mediante la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) es más sensible que la lograda mediante el cultivo hístico; sin embargo, esta PCR es, en gran medida, un procedimiento reservado para el campo de la investigación. Como hay muchos serotipos de rinovirus, en la actualidad es impráctico diagnosticar las infecciones rinovirales mediante pruebas de anticuerpos séricos. De igual forma, los análisis habituales, como el recuento leucocitario y la velocidad de sedimentación, no son útiles para establecer el diagnóstico de la infección por rinovirus.

Tratamiento

Por lo general, las infecciones por rinovirus son leves y curan de manera espontánea, de modo que no suelen necesitar tratamiento. La terapéutica en forma de antihistamínicos de primera generación y antiinflamatorios no esteroideos resulta beneficiosa para los pacientes que experimentan síntomas particularmente intensos y puede añadirse un descongestivo oral si la obstrucción nasal constituye un problema particular para el paciente. Es prudente reducir la actividad física en los casos de malestar o fatiga importantes. Se añaden agentes antibacterianos sólo en los casos en que se desarrollan complicaciones bacterianas, como otitis media o sinusitis. No se dispone de un tratamiento antiviral específico.

Prevención

La aplicación intranasal de interferones ha sido particularmente eficaz para la profilaxis de las infecciones por rinovirus, pero se acompaña a su vez de irritación de la mucosa nasal. Los estudios sobre la prevención de las infecciones por rinovirus mediante la administración de anticuerpos contra las ICAM-1 o de los propios receptores purificados han tenido resultados desalentadores. También se han preparado vacunas experimentales contra ciertos serotipos de rinovirus, pero su

utilidad es dudosa debido a la abundancia de serotipos distintos y a la inseguridad acerca de los mecanismos inmunitarios. El lavado de manos meticuloso, la descontaminación ambiental y la protección contra la autoinoculación pueden ser útiles para reducir la transmisión de la infección.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16049208]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

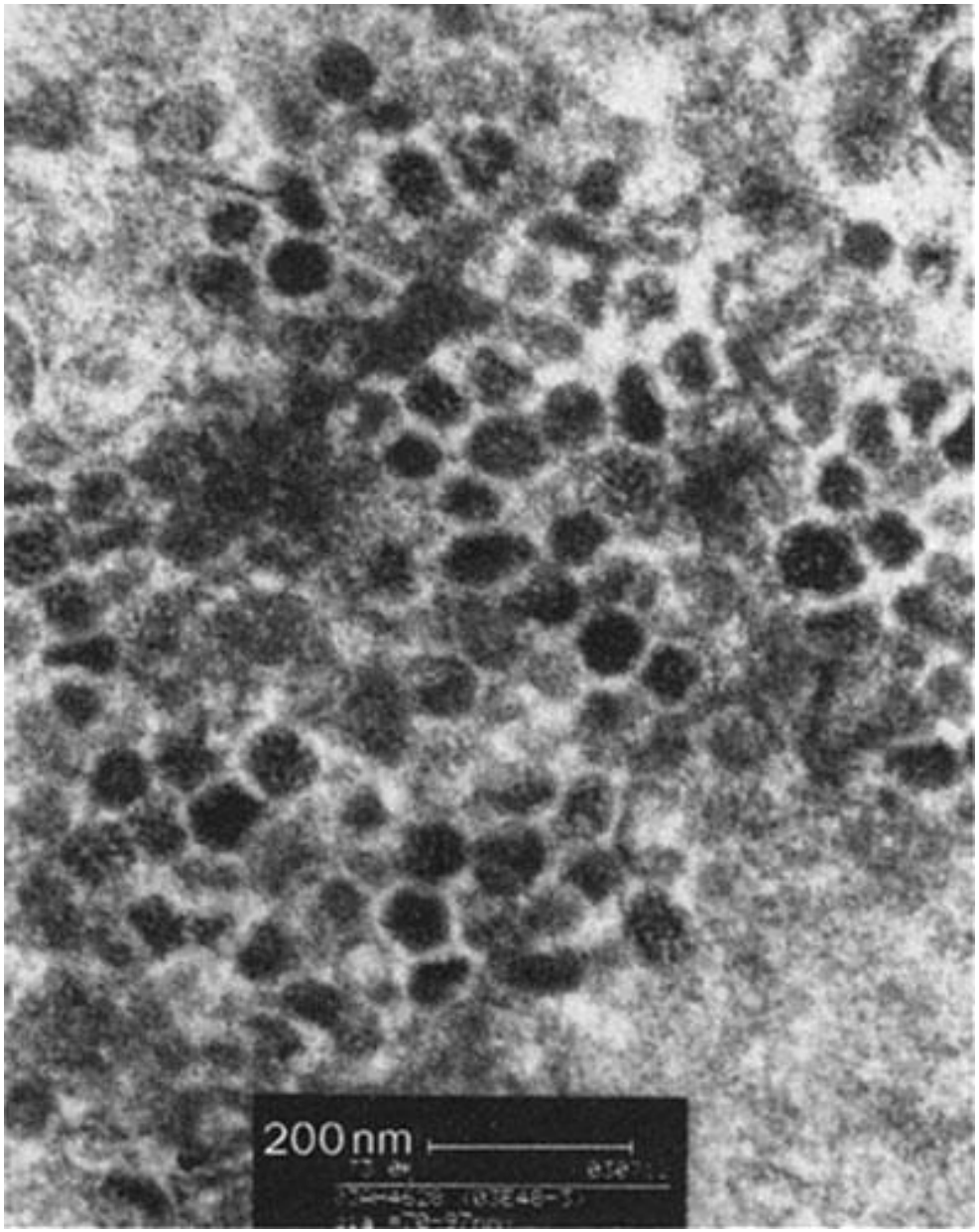
Infecciones por coronavirus, en particular síndrome respiratorio agudo grave (SARS)

Agente etiológico

Los coronavirus son virus pleomórficos de una sola banda RNA que miden 100 a 150 nm de diámetro. Su nombre se deriva del aspecto de corona que les imparten las proyecciones en forma de maza que tachonan a la cubierta viral. Los coronavirus infectan a una gran variedad de especies animales y se han clasificado en tres grupos antigénicos. Los coronavirus previamente reconocidos que infectaban al ser humano pertenecían a dos de estos grupos (I y II), que están representados por los aislamientos prototípicos HCoV-229E y HCoV-OC43, respectivamente. El coronavirus relacionado con el SARS (SARS-CoV) parece ser de un grupo novedoso y diferente (fig. 170-1). Hasta la fecha, las cepas de SARS-CoV cuya secuencia se ha identificado sólo han demostrado variaciones mínimas.

FIGURA 170-1.





Micrografía electrónica del coronavirus relacionado con el SARS (SARS-CoV) aislado en cultivo de tejido renal de mono rhesus fetal en una muestra de biopsia pulmonar de un paciente que experimentaba esta enfermedad. Las partículas virales miden de 55 a 90 nm de diámetro. [Reimpreso con autorización de *Elsevier (JSM Peiris et al, Lancet 361:1319, 2003)*].

En general, los coronavirus humanos han sido difíciles de cultivar *in vitro* y algunas cepas crecen sólo en cultivos

de órgano traqueal humano en lugar de en cultivo hístico. El SARS-CoV es una excepción y su fácil crecimiento en células de riñón de mono verde africano (Vero E6) facilita su estudio en gran medida.

Epidemiología

Las infecciones por coronavirus humanos ocurren en todo el mundo. Los estudios de seroprevalencia de las cepas HCoV-229E y HCoV-OC43 han demostrado que los anticuerpos séricos se adquieren al principio de la vida y que su prevalencia aumenta con el paso del tiempo, de modo que más de 80% de las poblaciones adultas tiene anticuerpos según las mediciones de la prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA). De manera global, los coronavirus producen 10 a 35% de los resfriados comunes, según la estación del año. Las infecciones por estos virus parecen particularmente preponderantes a finales del otoño, durante el invierno y al principio de la primavera, que son las temporadas en que son menos frecuentes las infecciones por rinovirus.

La epidemia de la enfermedad relacionada con coronavirus que se ha designado con las siglas SARS se inició en la provincia de Guandong en China en noviembre de 2002 y posiblemente se originó ante el contacto con animales semidomesticados, como el felino arborícola llamado civeta y una especie de mapache. Estos animales son muy apreciados como manjares delicados en esa región y albergan infecciones por coronavirus relacionados con el SARS-CoV. Entre el 16 de noviembre de 2002 y el 28 de febrero de 2003 se registraron en Guandong 792 casos y se reconoció que los prestadores de asistencia de la salud y sus contactos constituían muchos de esos casos. Un médico de Guandong que viajó a Hong Kong a visitar a su familia cinco días después de iniciada su enfermedad podría ser el caso índice que introdujo el SARS en esta última provincia. En marzo de 2003 se notificaron a la Organización Mundial de la Salud (OMS) numerosos casos de enfermedad respiratoria grave ocurridos en Hong Kong. Muchos de los pacientes habían tenido contacto con el caso índice supuesto, se habían hospedado en el hotel en que se encontraba éste o habían entrado en contacto con casos secundarios. Casi al mismo tiempo ocurrieron casos semejantes en Singapur, Tailandia, Vietnam, Taiwán y Toronto (Canadá), inicialmente en viajeros provenientes de Hong Kong o Guandong. En última instancia, la OMS identificó 8 422 casos en 28 países de Asia, Europa y Norteamérica, aunque cerca de 90% de los casos se produjeron en China y Hong Kong. Las tasas de mortalidad variaron entre los brotes, con una proporción global aproximada

de 11%. La enfermedad pareció un poco más leve en los casos que se produjeron en Estados Unidos e indudablemente fue menos grave entre los niños (véase más adelante en este capítulo).

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16195424]

No se han podido aclarar por completo los mecanismos de transmisión del SARS. La ocurrencia de casos en grupos sugiere que la diseminación puede ocurrir por medio de aerosoles tanto pequeños como grandes y quizá también por la vía fecal-oral. El brote de la enfermedad en un gran edificio de departamentos de Hong Kong sugirió que las fuentes ambientales también pueden desempeñar una función en la transmisión, como las aguas negras y la municipal para consumo humano. Algunos de los enfermos parecían superinfecciosos ("superdiseminadores") y capaces de transmitir la enfermedad a proporciones de 10 a 40 contactos, aunque la mayor parte de las infecciones parecieron no transmitirse a otras personas o hacerlo hasta a tres de ellas.

Patogénesis

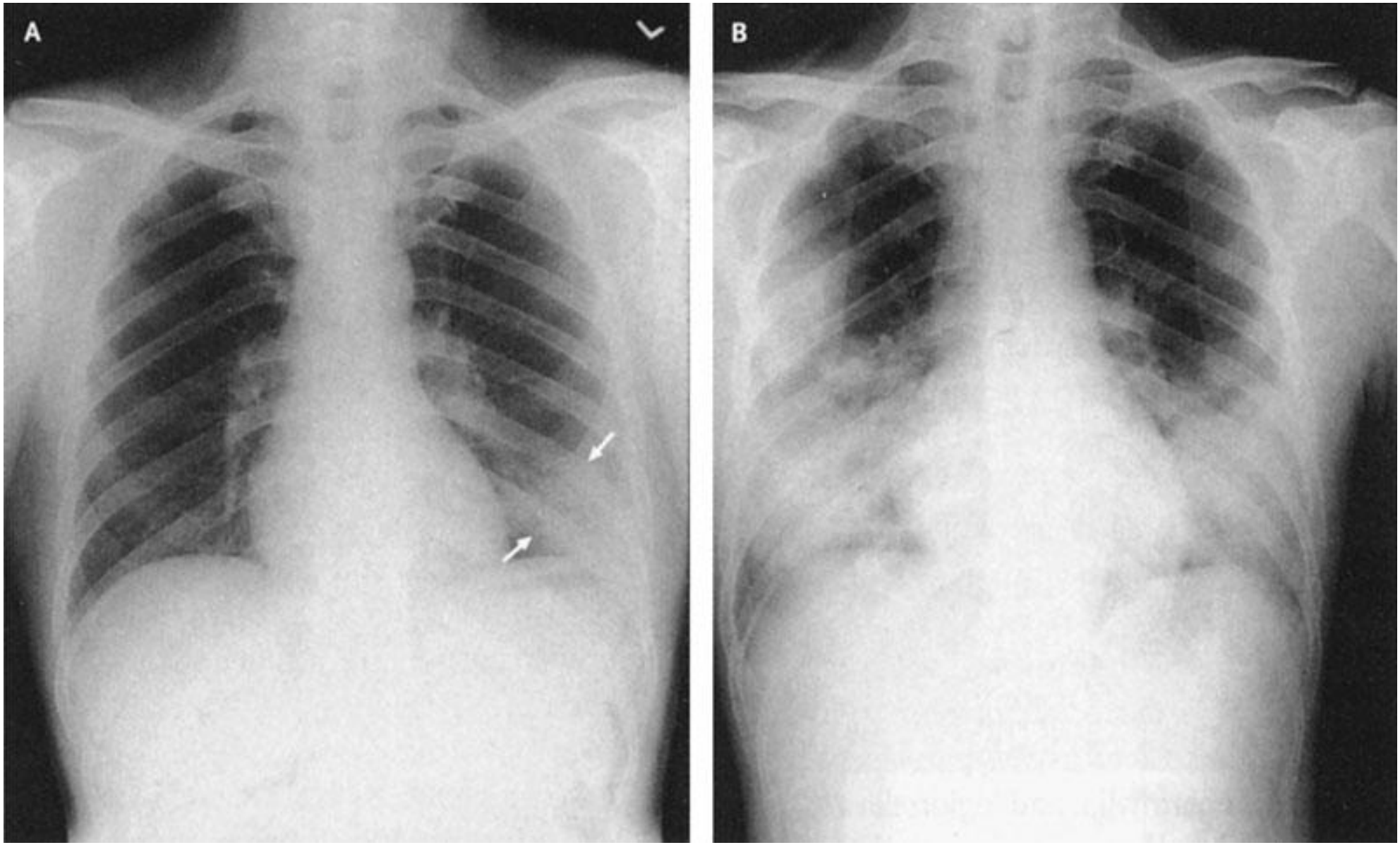
Los coronavirus que producen el resfriado común (p. ej., HCoV-229E y HCoV-OC43) infectan las células epiteliales ciliadas de la nasofaringe. La replicación viral conduce al daño de dichas células e induce la producción y descarga de quimiocinas e interleucinas, que son las que producen los síntomas del resfriado común semejantes a los producidos por los rinovirus.

La patogénesis del SARS es la de una enfermedad sistémica en la que los virus probablemente entran en las células de las vías respiratorias y las infectan, pero también se encuentra en la sangre, la orina y en las heces fecales (hasta durante dos meses). El virus persiste en las vías respiratorias durante dos a tres semanas y sus títulos se vuelven máximos unos 10 días después de iniciada la enfermedad generalizada. Los aspectos patológicos pulmonares consisten en la formación de una membrana hialina, la descamación de los neumocitos en los espacios alveolares y la producción de un infiltrado intersticial constituido por linfocitos y células mononucleares. Con frecuencia se observan células gigantes y se han identificado partículas de coronavirus en los neumocitos del tipo II.

Manifestaciones clínicas

Después de un período de incubación que suele durar de dos a siete días (límites de uno a 10 días), el SARS por lo general se inicia como una enfermedad generalizada que se caracteriza por fiebre, a menudo acompañada por malestar general, cefalea y mialgias, seguidos uno a dos días después por tos no productiva y disnea. Cerca de 25% de los pacientes experimenta diarrea. Las radiografías de tórax ponen de manifiesto una diversidad de infiltrados, entre ellos zonas de consolidación en manchas, más frecuentes en los campos pulmonares periféricos y basales, o infiltrados intersticiales, que pueden progresar hasta la afección difusa (fig. 170-2).

FIGURA 170-2.



Radiografías de tórax de un varón de 46 años de edad que experimentaba SARS. El infiltrado en la parte baja del pulmón izquierdo observado inicialmente (A) progresó hasta convertirse en opacidades bilaterales múltiples (B). (Reimpresa con autorización de *L Lee et al. © 2003 Massachusetts Medical Society*.)

En los casos graves, la función respiratoria puede empeorar durante la segunda semana de la enfermedad y progresar hasta el síndrome disneico agudo del adulto (*adult respiratory distress syndrome*, ARDS)

franco acompañado por disfunción multiorgánica. Los factores de riesgo de gravedad de la enfermedad son edad mayor de 50 años y trastornos comórbidos, como enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus y hepatitis. La enfermedad puede ser particularmente grave en la mujer embarazada, pero la infección por SARS-CoV parece ser más leve en los niños que en los adultos.

Los aspectos clínicos de los resfriados comunes causados por los coronavirus que afectan al hombre son semejantes a los de la enfermedad causada por rinovirus. En estudios con voluntarios, el período medio de incubación de los resfriados inducidos por coronavirus (tres días) es un poco más prolongado que el de la enfermedad causada por rinovirus y la duración del padecimiento es un poco más breve (media de seis a siete días). En algunos estudios, la cantidad de la descarga nasal fue un poco mayor en los resfriados inducidos por coronavirus que en los causados por rinovirus. En ocasiones se han recuperado coronavirus distintos al SARS-CoV de lactantes con neumonía y de reclutas con infección de la porción inferior de las vías respiratorias y se han relacionado con el empeoramiento de la bronquitis crónica.

Datos de laboratorio y diagnóstico

Las anormalidades de laboratorio en caso de SARS incluyen a la linfopenia, que se encuentra en cerca de 50% de los casos y afecta principalmente a las células CD4+, pero que también afecta a las células CD8+ y a los linfocitos citolíticos naturales (*natural killers*, NK). Los recuentos totales de leucocitos son normales o ligeramente bajos y puede desarrollarse trombocitopenia conforme progresa la enfermedad. Se han informado elevaciones de las concentraciones séricas de aminotransferasas, creatincinasa y deshidrogenasa de lactato.

La OMS y los Centers for Disease Control and Prevention han desarrollado definiciones de casos para el diagnóstico del SARS. Estas definiciones incluyen aspectos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio que se están refinando conforme se obtiene información adicional sobre esta enfermedad. El SARS-CoV puede hacerse crecer a partir de muestras de las vías respiratorias mediante inoculación en células de cultivo hístico Vero E6, en las que suele verse el efecto citopático en un plazo de días. Asimismo, es posible establecer un diagnóstico rápido mediante PCR de transcriptasa inversa (*reverse-transcriptase PCR*, RT-PCR) de muestras

de epitelio de las vías respiratorias y del plasma al principio de la enfermedad, y de orina y excremento más tarde. La RT-PCR parece más sensible que el cultivo hístico, pero sólo cerca de una tercera parte de los casos son positivos a la PCR durante la presentación inicial. Asimismo, pueden identificarse anticuerpos séricos por las pruebas de ELISA o de inmunofluorescencia y casi todos los pacientes desarrollan anticuerpos séricos perceptibles en un plazo de 28 días después de iniciarse la enfermedad.

Rara vez se requiere el diagnóstico de laboratorio de los resfriados inducidos por coronavirus. Los que producen estas enfermedades suelen ser difíciles de cultivar *in vitro*, pero se pueden identificar en muestras clínicas mediante las pruebas de ELISA o de inmunofluorescencia o por la RT-PCR para el RNA viral. Estos procedimientos de investigación se pueden emplear para identificar coronavirus en situaciones clínicas extraordinarias.

Tratamiento

No se cuenta con un tratamiento específico de eficacia establecida para el SARS. Aunque se ha empleado con frecuencia ribavirina, en el mejor de los casos tiene poca actividad contra el SARS-CoV *in vitro* y no se ha demostrado que tenga efecto beneficioso alguno sobre la evolución de la enfermedad. A raíz de las sugerencias de que la inmunopatología puede contribuir a la producción de la enfermedad, también se han administrado glucocorticoides con amplitud, pero no han podido definirse sus beneficios, si es que los produce. La piedra angular del tratamiento de esta enfermedad sigue siendo la asistencia de mantenimiento para conservar las funciones pulmonares y de otros sistemas orgánicos.

Las medidas terapéuticas para los resfriados comunes causados por coronavirus son similares a las citadas para los rinovirus.

Prevención

El reconocimiento del SARS produjo una movilización mundial de los recursos de salud pública para aplicar prácticas de control de la infección y, de este modo, frenar la difusión de la enfermedad. Se establecieron definiciones de casos, se pusieron en práctica consideraciones de consejo para los viajes y se impusieron cuarentenas en ciertos sitios. En concordancia con los criterios basados en la falta de nuevos casos durante 30 días (tres veces lo que dura el período de incubación de 10 días para que se manifieste la enfermedad), en

el momento de redactar este artículo (febrero de 2004) se interrumpió la función de todos los consejeros de viajes. No se sabe aún si la falta de nuevos casos es resultado de las medidas de control mencionadas, si es parte de un patrón epidemiológico estacional o de otro tipo no identificado del SARS, ni en qué momento podría reaparecer esta enfermedad. La transmisión frecuente de ésta a los prestadores de asistencia de la salud ha vuelto obligatorio el empleo de medidas estrictas de control de la infección en las instalaciones de asistencia de la salud para prevenir la transmisión futura por aire, gotillas y contacto a partir de casos sospechosos de síndrome respiratorio agudo grave.

Se han desarrollado vacunas contra diversos coronavirus de los animales, pero no contra los coronavirus identificados que afectan al hombre. La aparición del SARS-CoV ha puesto de relieve la importancia que tiene desarrollar vacunas contra los agentes de esta clase.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Infecciones por virus sincitial respiratorio

Etiología

El virus sincitial respiratorio (*respiratory syncytial virus*, RSV) pertenece a la familia Paramyxoviridae (género *Pneumovirus*). El RSV es un virus con envoltura de unos 150 a 300 nm de diámetro, así denominado porque su replicación *in vitro* provoca la fusión de las células vecinas, formándose grandes sincitios multinucleados. Un genoma de RNA monocatenario codifica 11 proteínas específicas del virus. El RNA viral está alojado en una nucleocápside helicoidal rodeada de una envoltura lipídica que lleva dos glucoproteínas: la proteína G, mediante la cual el virus se adhiere a las células, y la proteína F (de fusión), que facilita la penetración del virus en la célula al fusionar las membranas del virus y el hospedador. Se considera que los RSV son de un solo tipo antigénico, pero se han descubierto ya dos grupos distintos (A y B) y múltiples subtipos dentro de cada grupo. La diversidad antigénica se refleja en las diferencias de la proteína G, en tanto que la proteína F queda altamente conservada. Ambos grupos antigénicos pueden circular de manera simultánea en los brotes, aunque las proporciones relativas de cada uno varían. Las infecciones por virus del grupo B pueden ser un poco más leves que las producidas por los del grupo A.

Epidemiología

El RSV es el principal patógeno respiratorio en los niños pequeños y la primera causa de enfermedad de la porción inferior de las vías respiratorias en los lactantes. La infección por el RSV se observa en todo el mundo en epidemias anuales que aparecen al final del otoño, invierno y primavera, pudiendo durar hasta cinco meses. Este virus se encuentra pocas veces durante el verano. El mayor número de enfermos se encuentra entre los lactantes de uno a seis meses de edad, con un máximo hacia los dos a tres meses. El número de afectados entre lactantes y niños predispuestos es sumamente alto, acercándose al 100% en ciertos entornos, como las guarderías, donde hay un gran número de lactantes predispuestos. A la edad de dos años, virtualmente todos los niños habrán sido infectados por el RSV. El RSV es la causa del 20 al 25% de las hospitalizaciones por neumonía de lactantes y niños pequeños y de hasta un 75% de los casos de bronquiolitis en este grupo de edad. Se ha calculado que más de la mitad de los lactantes en riesgo se infectarán durante una epidemia de virus sincitial respiratorio.

En los niños mayores y los adultos, la reinfección por el RSV es frecuente, pero la enfermedad es más leve que en los lactantes. En los adultos, la enfermedad asociada más frecuentemente con la

infección por el RSV es un síndrome similar al resfriado común. En los ancianos (a menudo en los ingresados en establecimientos sanitarios) y en los pacientes con procesos o tratamientos inmunodepresores, incluidos los receptores de trasplantes de médula ósea o de órganos sólidos, pueden aparecer infecciones graves de la porción inferior de las vías respiratorias con neumonitis. El RSV es también un importante patógeno nosocomial; durante un brote puede infectar a pacientes pediátricos y hasta a un 25 a 50% del personal de los servicios pediátricos. La propagación del virus es eficaz en el medio familiar: cuando el virus se introduce en el ambiente familiar, hasta un 40% de los hermanos resulta infectado.

El RSV se transmite principalmente por contactos íntimos con dedos o vectores pasivos contaminados o por autoinoculación de la conjuntiva o las ventanas nasales. También puede propagarse por aerosoles gruesos producidos con la tos o el estornudo, pero la diseminación por aerosoles de partículas finas es poco eficiente. El período de incubación de la enfermedad es de unos cuatro a seis días y la eliminación del virus puede durar dos semanas o más en los niños y menos tiempo en los adultos. En los pacientes con supresión de las defensas, la excreción del virus puede persistir durante muchas semanas.

Patogenia

Es poco lo que se sabe acerca de la histopatología de las infecciones leves por el RSV. En la bronquiolitis o en la neumonía grave se producen necrosis del epitelio bronquiolar y un infiltrado peribronquial de linfocitos y células mononucleares. También puede observarse un engrosamiento interalveolar y ocupación por líquido de los espacios alveolares. Las características de la respuesta inmunitaria al RSV no están aclaradas. Como la reinfección es frecuente y a menudo se acompaña de enfermedad, es evidente que la inmunidad que aparece después de cada episodio aislado de infección no es completa ni duradera. Sin embargo, el efecto acumulativo de las numerosas reinfecciones amortigua la enfermedad posterior y confiere cierta protección temporal contra la infección. Los estudios sobre la enfermedad inducida experimentalmente en voluntarios normales indican que la presencia de anticuerpos neutralizantes IgA nasales guarda una relación más estrecha con la protección que la presencia de anticuerpos séricos. Sin embargo, los estudios en lactantes sugieren que los anticuerpos maternos confieren cierta protección contra las infecciones de la porción inferior de las vías respiratorias, aunque la enfermedad puede ser grave incluso en los lactantes que tienen niveles moderados de anticuerpos séricos de la madre. La gravedad relativa de la enfermedad en los pacientes inmunodeprimidos y en modelos de animales de experimentación indica que la inmunidad mediada por células es un mecanismo importante en la defensa contra el RSV. Los datos obtenidos indican que los linfocitos T citotóxicos restringidos para el complejo principal de histocompatibilidad de clase I pueden ser especialmente importantes en este sentido.

Manifestaciones clínicas

La infección por el RSV origina un amplio espectro de enfermedades respiratorias. En los lactantes, el 25 al 40% de las infecciones afecta a la porción inferior de las vías respiratorias y consiste en

neumonía, bronquiolitis y traqueobronquitis. En este grupo de edad, la enfermedad generalmente se inicia con rinorrea, fiebre ligera y síntomas generales leves, acompañados con frecuencia de tos y sibilancias. La mayoría de los enfermos se recupera paulatinamente en una a dos semanas. En casos más graves aparecen taquipnea y disnea, que pueden ir seguidas de hipoxia manifiesta, cianosis y apnea. La exploración física puede revelar sibilancias, roncus y estertores difusos. El examen radiológico del tórax muestra insuflación, engrosamiento peribronquial e infiltrados variables que van desde infiltrados intersticiales difusos a una consolidación segmentaria o lobular. La enfermedad puede ser especialmente grave en los niños con cardiopatías congénitas, displasia broncopulmonar, síndrome nefrótico o inmunodepresión. En un estudio sobre lactantes con cardiopatías congénitas y neumonía por el RSV se registró un 37% de mortalidad.

En el adulto, los síntomas más habituales de la infección por el RSV son los del resfriado común: rinorrea, dolor faríngeo y tos. A veces, la infección se acompaña de síntomas generales moderados: malestar, cefalea y fiebre. Se ha informado también que el RSV produce enfermedad de la porción inferior de las vías respiratorias con fiebre en adultos e incluso neumonía grave en ancianos, de manera particular en los recluidos en casas de asistencia y asilos, entre los que su impacto puede rivalizar con el del virus de la influenza. La neumonía por RSV puede ser una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes que se someten a trasplante de médula ósea y órganos sólidos, entre los que se han informado tasas de mortalidad de 20 a 80%. La infección por el RSV también se ha relacionado con trastornos como sinusitis y otitis media, así como con el empeoramiento de la enfermedad obstructiva crónica y reactiva de las vías respiratorias.

Datos de laboratorio y diagnóstico

El diagnóstico de la infección por el RSV puede sospecharse por los datos epidemiológicos, es decir, existencia de una enfermedad grave en lactantes durante un brote de RSV en la comunidad. Las infecciones de los niños mayores y los adultos no pueden diferenciarse con seguridad de las causadas por otros virus respiratorios. El diagnóstico específico se establece por aislamiento del RSV en las secreciones respiratorias, como el esputo, los frotis faríngeos tomados con hisopo o los lavados nasofaríngeos. El virus se detecta en cultivos de tejidos y se identifica específicamente mediante técnicas de inmunofluorescencia, por ELISA u otras técnicas inmunológicas. Se dispone del diagnóstico viral rápido mediante técnicas de inmunofluorescencia o ELISA de lavados y aspirados nasofaríngeos y (aunque menos satisfactorios) de exudados con hisopos obtenidos de esta región. En niños, estas técnicas tienen sensibilidades y especificidades de 80 a 95%; son un poco menos sensibles en las muestras obtenidas de adultos. El diagnóstico serológico puede establecerse al comparar muestras de sueros de fase aguda y de convalecencia por las pruebas de ELISA, neutralización o fijación de complemento. Estas pruebas llegan a ser de utilidad en niños mayores y adultos, pero son menos sensibles en los que tienen menos de cuatro meses de edad.

Tratamiento

El tratamiento de la infección por el RSV de la porción superior de las vías respiratorias consiste principalmente en medidas sintomáticas similares a las de otras infecciones virales de estas vías. En

las infecciones de la porción inferior de las vías respiratorias, el tratamiento comprende terapéutica respiratoria, como hidratación, aspiración de secreciones, administración de oxígeno humidificado y antibroncoespásticos, administrados según necesidades. Si hay hipoxia intensa, pueden ser necesarias la intubación y la ventilación asistida. Los estudios con lactantes que presentan infección por el RSV tratados con aerosoles de ribavirina, un análogo nucleosídico activo *in vitro* contra el RSV, han demostrado un efecto favorable en la resolución de las enfermedades de la porción inferior de las vías respiratorias, con mejoría de los valores gasométricos. Se recomienda el tratamiento con ribavirina aerosolizada en los lactantes con una enfermedad grave o en los que exista un alto de riesgo de que aparezcan complicaciones de la infección por el RSV. En este grupo se incluyen los lactantes prematuros y los que tienen displasia broncopulmonar, cardiopatía congénita o inmunodepresión. No se ha establecido la eficacia de la ribavirina en niños mayores y adultos con RSV, entre ellos los que experimentan supresión de las defensas. Tampoco se ha encontrado beneficiosa la administración de inmunoglobulina ordinaria, inmunoglobulina con títulos elevados de anticuerpo contra el RSV (RSVIg) o IgG monoclonal quimérica murina y humana contra este virus (palivizumab) para el tratamiento de la neumonía por RSV. Se está valorando el tratamiento combinado con ribavirina y palivizumab en aerosoles para tratar a los pacientes inmunodeprimidos que experimentan esta clase de neumonía.

Prevención

La administración mensual de RSVIg o palivizumab ha sido aprobada como profilaxis para la infección por RSV en niños menores de dos años de edad que experimentan displasia broncopulmonar o nacieron de manera prematura. Existe un considerable interés por el desarrollo de vacunas contra este virus, si bien las vacunas de virus enteros inactivados han sido ineficaces; en un estudio incluso potenciaron la enfermedad en lactantes. Otros criterios consisten en inmunización con proteínas F y G de superficie del RSV purificadas, así como generación de vacunas de virus vivos atenuados estables. En los sitios como las salas de pediatría en los que las tasas de transmisión son elevadas, pueden ser de utilidad los métodos de barrera para la protección de las manos y las conjuntivas con la finalidad de reducir la diseminación del virus.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Infecciones por metaneumovirus

El metaneumovirus humano (*human metapneumovirus*, HMPV) es un agente patógeno respiratorio viral recién descrito que se asignó a la familia Paramyxoviridae (género *Metapneumovirus*). Su morfología y su organización genómica son semejantes a las de los metaneumovirus aviarios, que son agentes patógenos respiratorios reconocidos para el pavo. Las partículas de HMPV pueden ser esféricas, filamentosas o pleomórficas y miden 60 a 280 mm de diámetro. Contienen proyecciones de 15 nm desde su superficie que son de aspecto semejante a las de otros miembros de la familia Paramyxoviridae. Los estudios del genoma de RNA indican que existen por lo menos dos subgrupos genéticos o genotipos del metaneumovirus humano.

El HMPV se identificó inicialmente en Holanda durante un período de 20 años (1981 a 2001) en los exudados nasales aspirados de 28 niños que se hospitalizaron por enfermedades de la porción inferior de las vías respiratorias. Desde esa época se han informado infecciones por el HMPV en una amplia variedad de grupos de edad, lo que incluye adultos ancianos y hospedadores tanto inmunodeficientes como inmunodeprimidos. Los estudios seroepidemiológicos iniciales sugieren que las infecciones por el HMPV tienen distribución mundial, son más frecuentes durante el invierno y ocurren al principio de la vida, de modo que existen anticuerpos séricos contra el virus en la mayor parte de los niños que han cumplido cinco años de edad. El espectro de las enfermedades clínicas producidas por este virus es semejante al relacionado con el RSV y abarca trastornos de las porciones superiores e inferiores de las vías respiratorias, como bronquiolitis, crup y neumonía.

El HMPV se puede identificar en los exudados nasales aspirados y las secreciones respiratorias mediante PCR o crecimiento en cultivos de tejido renal de mono *rhesus* (LLC-MK2). El diagnóstico serológico se puede efectuar con la prueba de ELISA, para la cual se utilizan como fuentes de antígenos los lisados de cultivo hístico infectados por el metaneumovirus humano.

Los estudios preliminares indican que las infecciones por este virus producen 4% de las infecciones de las vías respiratorias que requieren hospitalización en los niños y de 2 a 4% de las enfermedades respiratorias agudas en adultos y ancianos ambulatorios. Se ha identificado también al HMPV en unos pocos casos de SARS, pero aún no se ha podido definir su función (si es que la tiene) en estas enfermedades. La valoración de la importancia global de las infecciones por HMPV espera la ejecución de estudios epidemiológicos en gran escala.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Infecciones por el virus de la parainfluenza

Agente etiológico

Los virus de la parainfluenza pertenecen a la familia Paramyxoviridae (géneros *Respirovirus* y *Rubulavirus*). Tienen un diámetro de 150 a 200 nm, están cubiertos y contienen un genoma de RNA de una sola banda. La cubierta está tachonada por dos glucoproteínas: una posee actividad tanto de hemaglutinina como de neuraminidasa y la otra posee actividad de fusión. El genoma de RNA viral está encerrado en una nucleocápside helicoidal y codifica seis proteínas estructurales y varias accesorias. Los cuatro serotipos definidos de virus de la parainfluenza comparten ciertos antígenos con otros miembros de la familia Paramyxoviridae, entre ellos los de la parotiditis y la enfermedad de Newcastle.

Epidemiología

Los virus de la parainfluenza se encuentran en todo el mundo, aunque la infección por el tipo 4 (subtipos 4A y 4B) se describe con menos frecuencia, debido probablemente a que éste crece con más dificultad en los cultivos de tejido. La infección se adquiere en las primeras etapas de la infancia, de forma que a los cinco años la mayoría de los niños tiene anticuerpos para los serotipos 1, 2 y 3. Los tipos 1 y 2 producen epidemias en otoño, con frecuencia en años alternados. La infección por el tipo 3 puede observarse en todas las estaciones del año, pero las epidemias por este virus han aparecido todos los años en primavera.

La contribución de las infecciones por virus de la parainfluenza a las enfermedades respiratorias varía según el lugar y el año. En estudios realizados en Estados Unidos, las infecciones por virus de la parainfluenza constituyeron el 4.3 al 22% de las enfermedades respiratorias en los niños. En los adultos, las infecciones por este virus son generalmente leves y representan menos del 10% de las enfermedades respiratorias. La importancia principal de los virus de la parainfluenza es su capacidad para producir neumopatías en niños pequeños, en quienes ocupan el segundo lugar, después del RSV, como agentes causantes de enfermedad de la porción inferior de las vías respiratorias. El virus de la parainfluenza de tipo 1 es la causa más frecuente de crup (laringotraqueobronquitis) en los niños, mientras que el serotipo 2 produce una enfermedad similar, pero generalmente menos grave. El virus de la parainfluenza de tipo 3 es una causa importante de bronquiolitis y neumonía en el lactante, mientras que la enfermedad producida por el tipo 4 suele ser leve. A diferencia de lo que sucede con los tipos 1 y 2, el tipo 3 con frecuencia causa

enfermedad durante los primeros meses de vida, cuando aún circulan anticuerpos adquiridos pasivamente de la madre. Los virus de la parainfluenza se propagan por las secreciones respiratorias infectadas, principalmente por contacto persona a persona, por gotitas gruesas o de ambas maneras. En estudios experimentales, el período de incubación ha variado entre tres a seis días, pero puede ser algo menor en la enfermedad espontánea de los niños.

Patogenia

No se conocen bien los mecanismos de la inmunidad contra los virus de la parainfluenza, pero hay pruebas que indican que la inmunidad contra las infecciones debidas a los serotipos 1 y 2 está mediada por anticuerpos IgA locales de las vías respiratorias. Los anticuerpos neutralizantes séricos adquiridos de forma pasiva también confieren cierta protección contra las infecciones por virus de la parainfluenza de los tipos 1, 2 y, en menor grado, 3. Los estudios realizados en modelos animales y con pacientes inmunodeprimidos sugieren que la inmunidad celular puede tener también importancia en las infecciones por virus de la parainfluenza.

Manifestaciones clínicas

Las infecciones por virus de la parainfluenza se producen más a menudo en niños, en quienes en el 50 al 80% de los casos, la infección inicial por los serotipos 1, 2 y 3 se acompaña de un proceso febril agudo. Los niños pueden presentar coriza, dolor faríngeo, ronquera y tos, que puede o no ser de tipo crup. En el crup grave, la fiebre persiste y empeoran la coriza y el dolor de garganta. Puede advertirse una tos metálica o perruna que evoluciona hasta un franco estridor. La mayoría de los niños se recupera en uno o dos días, pero en ocasiones aparece obstrucción progresiva de las vías respiratorias con hipoxia. Si se desarrolla bronquiolitis o neumonía puede haber tos progresiva acompañada de sibilancias, taquipnea y retracción intercostal. En tal caso, se observa un aumento moderado de la expectoración. La exploración física revela una secreción nasofaríngea e inyección bucofaríngea, junto con roncus, sibilancias o ruidos respiratorios ásperos. El examen radiológico del tórax puede mostrar atrapamiento aéreo y, a veces, infiltrados intersticiales.

En los niños mayores y en los adultos, las infecciones por virus de la parainfluenza tienden a ser más leves, presentándose con frecuencia como un resfriado común o una ronquera, con o sin tos. La afección de la porción inferior de las vías respiratorias es poco frecuente en niños mayores y en adultos, aunque se ha descrito traqueobronquitis en adultos. En los niños y los adultos con inmunodepresión intensa, como en los receptores de trasplantes de médula ósea o de órganos sólidos, se han descrito infecciones más graves, prolongadas e incluso letales debidas a este virus.

Datos de laboratorio y diagnóstico

Los síndromes clínicos causados por el virus de la parainfluenza no son lo suficientemente característicos como para permitir establecer el diagnóstico apoyándose únicamente en el cuadro clínico, con la posible excepción del crup en los niños pequeños. El diagnóstico específico se consigue por identificación del virus en las secreciones respiratorias, frotis faríngeos con hisopo o lavados nasofaríngeos. El crecimiento viral en el cultivo hístico se identifica mediante

hemaglutinación o identificación de un efecto citopático. El diagnóstico viral puede establecerse con rapidez mediante la identificación de los antígenos de la parainfluenza en células exfoliadas de las vías respiratorias con estudios de inmunofluorescencia o ELISA, aunque estas técnicas parecen menos sensibles que el cultivo hístico. Se han descrito también pruebas de PCR altamente específicas y sensibles. El diagnóstico serológico se puede establecer mediante pruebas de inhibición de la hemaglutinación, fijación de complemento o neutralización de muestras de sueros de fases aguda y de convalecencia. Sin embargo, como ocurren reacciones heterotípicas entre los serotipos de la parainfluenza, a menudo no puede identificarse el serotipo causante de la enfermedad mediante técnicas serológicas nada más.

Es preciso diferenciar la epiglotitis aguda causada por *Haemophilus influenzae* tipo b (crup bacteriano) del crup viral. El virus de la gripe A también es una causa frecuente de crup durante las epidemias.

Tratamiento

En las infecciones de la porción superior de las vías respiratorias puede aplicarse el tratamiento sintomático ya citado para otras enfermedades virales del aparato respiratorio. Si aparecen complicaciones como sinusitis, otitis o una bronquitis bacteriana sobreañadida, deben administrarse los antibióticos apropiados. Los casos leves de crup deben tratarse con reposo en cama y humidificación del aire mediante vaporizadores. Los casos más graves requieren hospitalización y vigilancia cercana de la posible aparición de un síndrome disneico. Si se desarrolla un síndrome disneico agudo, suelen administrarse oxígeno humidificado y adrenalina racémica intermitente. Los glucocorticoides en aerosol o por vía general son beneficiosos; su administración por esta segunda vía puede tener un profundo efecto sobre el proceso. No se dispone de un tratamiento antiviral específico, aunque la ribavirina posee actividad *in vitro* contra los virus de la parainfluenza y existen algunos informes aislados que describen su uso clínico, en particular en pacientes inmunodeprimidos. No se han elaborado vacunas eficaces contra este virus.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Infecciones por adenovirus

Etiología

Los adenovirus son virus DNA complejos de 70 a 80 nm de diámetro. Los adenovirus humanos pertenecen al género *Mastadenovirus*, del que se conocen 51 serotipos. Los adenovirus tienen una forma característica que consta de una cubierta icosaédrica, formada por 20 triángulos equiláteros y 12 vértices. La cubierta proteínica ("cápside") consta de subunidades hexónicas con determinantes antigénicos específicos de grupo y de tipo, así como subunidades pentónicas en cada vértice, que principalmente contienen antígenos específicos de grupo. De cada pentona se proyecta una fibra con un botón en su extremo; esta fibra contiene antígenos específicos de tipo y algunos antígenos específicos de grupo. Los adenovirus humanos se dividen en seis subgéneros, de la A a la F, según la homología de los genomas de DNA y otras propiedades. El genoma del adenovirus es un DNA lineal bicatenario que codifica los polipéptidos estructurales y no estructurales. El ciclo de replicación del adenovirus puede provocar la infección lítica de las células o una infección latente (afectando principalmente a las células linfoides). Algunos tipos de adenovirus pueden estimular la transformación oncógena y en roedores se ha observado la formación de tumores pero, a pesar de una investigación intensiva, en el ser humano no se ha podido establecer una relación entre los adenovirus y los tumores.

Epidemiología

Las infecciones por adenovirus se observan más a menudo en los lactantes y los niños. Se producen infecciones durante todo el año, pero son más frecuentes desde el otoño a la primavera. Los adenovirus constituyen casi 10% de las infecciones respiratorias agudas en los niños, pero representan menos del 2% de las enfermedades respiratorias de la población civil adulta. Casi un 100% de los adultos tiene anticuerpos séricos contra muchos serotipos, lo que indica que esta infección es frecuente en la infancia. En los niños se aíslan con más frecuencia los tipos 1, 2, 3 y 5. Algunos serotipos de adenovirus, sobre todo el 4 y el 7, pero también los tipos 3, 14 y 21, están relacionados con brotes de enfermedad respiratoria aguda que aparecen en invierno y primavera entre los reclutas. La transmisión de la infección por adenovirus puede producirse por inhalación de los virus aerosolizados, por inoculación del virus en el saco conjuntival y probablemente también por la vía fecal-oral. Los anticuerpos específicos de tipo aparecen generalmente después de la infección y confieren protección contra la infección por virus del mismo serotipo.

Manifestaciones clínicas

En los niños, los adenovirus ocasionan varios síndromes clínicos. El más frecuente es una infección de la porción superior de las vías respiratorias con rinitis intensa. En algunos casos también puede apreciarse una infección de la porción inferior de las vías respiratorias, con bronquiolitis y neumonía. Los adenovirus, especialmente los tipos 3 y 7, originan la fiebre faringoconjuntival, una enfermedad febril aguda característica de los niños que aparece en brotes epidémicos, habitualmente en campamentos de verano. Este síndrome se caracteriza por una conjuntivitis bilateral, en la que las conjuntivas bulbar y palpebral tienen un aspecto granuloso. Con frecuencia hay febrícula durante los primeros tres a cinco días, junto con rinitis, dolor faríngeo y adenopatía cervical. La enfermedad dura generalmente una a dos semanas y se resuelve de manera espontánea. Los adenovirus también se han relacionado con una faringitis febril sin conjuntivitis. Se han aislado adenovirus en casos de tos ferina con o sin *Bordetella pertussis*; el significado de los adenovirus en esta enfermedad se desconoce.

En el adulto, la enfermedad que se describe con mayor frecuencia es la enfermedad respiratoria aguda de los reclutas, causada por los adenovirus tipos 4 y 7. Este padecimiento se caracteriza por una intensa faringitis y fiebre de comienzo gradual que llega con frecuencia a 39°C al segundo o tercer día de su inicio. Prácticamente siempre hay tos y la coriza y la adenopatía regional son frecuentes. La exploración física muestra edema laríngeo, inyección y aumento del tamaño de las amígdalas, con exudado escaso o nulo. Si aparece neumonía, la auscultación del tórax y el estudio radiológico pueden indicar la presencia de infiltrados dispersos.

Los adenovirus se asocian también con varias enfermedades no respiratorias, como las diarreas agudas de niños pequeños causadas por los tipos 40 y 41 y la cistitis hemorrágica debida a los adenovirus 11 y 21. La queratoconjuntivitis epidémica, causada más frecuentemente por los adenovirus tipos 8, 19 y 37, procede de fuentes contaminadas comunes, como soluciones oftálmicas y toallas de rodillo. Los adenovirus también se han implicado en la enfermedad diseminada y la neumonía de pacientes que sufren supresión de las defensas, entre ellos los receptores de trasplantes de órganos sólidos o de médula ósea. En los receptores de esta última, las infecciones por adenovirus se han manifestado como neumonía, hepatitis, nefritis, colitis, encefalitis y cistitis hemorrágica. En los receptores de trasplantes de órganos sólidos, la infección por adenovirus puede abarcar al órgano trasplantado (p. ej., hepatitis en los trasplantes de hígado, nefritis en los trasplantes de riñón), pero también puede diseminarse hacia otros órganos. En los enfermos de SIDA se han aislado serotipos de números elevados e intermedios, habitualmente en el contexto de recuentos CD4+ bajos, pero a menudo no ha sido posible relacionar claramente su aislamiento con las manifestaciones de la enfermedad. Se han detectado los ácidos nucleicos de los adenovirus en células miocárdicas de pacientes con miocardiopatías "idiopáticas" y en algunos casos se ha propuesto a los adenovirus como agentes causales.

Datos de laboratorio y diagnóstico

La infección por adenovirus debe sospecharse en un contexto epidemiológico de infección respiratoria aguda en reclutas y en algunos de los síndromes clínicos, como la fiebre faringoconjuntival o la queratoconjuntivitis epidémica, en los que se producen brotes de enfermedades características. Con todo, en la mayor parte de los casos, las enfermedades por adenovirus no pueden diferenciarse de las causadas por otros virus respiratorios ni por *Mycoplasma pneumoniae.* Se establece el diagnóstico definitivo de infección por adenovirus al identificar a éste en un cultivo hístico (a juzgar por los cambios citopáticos) y mediante la identificación específica de inmunofluorescencia u otras técnicas inmunológicas. El diagnóstico viral puede establecerse con rapidez mediante pruebas de inmunofluorescencia o de ELISA de materiales como exudados nasofaríngeos aspirados, secreciones conjuntivales o respiratorias, orina o excremento. También se dispone de pruebas de PCR altamente sensibles y específicas y de hibridación del ácido nucleico. El aislamiento de los adenovirus tipos 40 y 41, que se asocian con diarreas infantiles, requiere cultivos celulares especiales y estos serotipos se detectan más a menudo por ELISA directo en heces. La elevación de los anticuerpos séricos puede demostrarse por fijación del complemento; neutralización; ELISA; radioinmunoanálisis o, para los adenovirus que hemaglutinan los eritrocitos, pruebas de inhibición de la hemaglutinación.

Tratamiento

Para las infecciones por adenovirus sólo se dispone de tratamiento sintomático y de mantenimiento, ya que no hay ningún compuesto antiviral clínicamente eficaz. La ribavirina y el cidofovir tienen actividad *in vitro* contra los adenovirus y se han publicado recuentos anecdóticos sobre su empleo en caso de infección diseminada.

Prevención

Se han preparado vacunas vivas contra los adenovirus 4 y 7 y se han utilizado en reclutas para controlar esta enfermedad. Estas vacunas contienen virus vivos no atenuados, que se administran en cápsulas con cubierta entérica. La infección del tubo digestivo por los tipos 4 y 7 no provoca enfermedad, sino que estimula la producción de anticuerpos locales y generales, que protegen contra infecciones respiratorias posteriores por estos serotipos. Esta vacuna no se ha producido desde 1999 y entre reclutas han surgido nuevamente brotes de enfermedades respiratorias agudas causadas por los tipos 4 y 7 del adenovirus. Actualmente están investigándose vacunas preparadas con subunidades purificadas de adenovirus. También se están estudiando los adenovirus como vectores virales vivos para el aporte de antígenos para vacuna y para terapéutica génica.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Anderson LJ et al: Multicenter study of strains of respiratory syncytial virus. J Infect Dis 163:687, 1991 [PMID: 2010623]

Baum SG: Adenoviruses, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed, GF Mandell et al (eds). New York, Saunders, 2000, pp 1624–1629

Cane PA et al: Molecular epidemiology of human respiratory syncytial virus. Semin Virol 6:371, 1995

Chanock RM et al: Serious respiratory tract disease caused by respiratory syncytial virus: Prospects for improved therapy and effective immunization. Pediatrics 90:137, 1992 [PMID: 1603639]

Committee on Infectious Diseases: Use of ribavirin in the treatment of respiratory syncytial virus infection. Pediatrics 92:501, 1993

Crawford-Mikszu XX et al: Seroepidemiology of new AIDS-associated adenoviruses among the San Francisco Men's Health Study. J Med Virol 50:230, 1996

Denny FW et al: Croup: An 11 year study in a pediatric practice. Pediatrics 71:871, 1983 [PMID: 6304611]

Englund JA et al: Respiratory syncytial virus infection in immunocompromised adults. Ann Intern Med 109:203, 1988 [PMID: 3389604]

Glezen WP et al: Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. JAMA 283:499, 2000 [PMID: 10659876]

Graham BS et al: Respiratory syncytial virus immunobiology and pathogenesis. Virology 297:1, 2002 [PMID: 12083830]

Gwaltney JM: Rhinoviruses, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed, GF Mandell et al (eds). New York, Saunders, 2000, pp 1940–1948

Hierholzer JC: Adenoviruses in the immunocompromised host. Clin Microbiol Rev 5:262, 1992 [PMID: 1323383]

Holmes KH: Coronaviruses, in *Virology*, 4th ed, DN Knipe, PM Howley (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 1187–1204

Lee N et al: A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. N Engl J Med 348:1986, 2003 [PMID: 12682352]

Makela MJ et al: Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. J Clin Microbiol 36:539, 1998 [PMID: 9466772]

Peiris JSM et al: Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. Lancet 361:1319, 2003 [PMID: 12711465]

Peret T et al: Characterization of human metapneumoviruses isolated from patients in North America. J Infect Dis 185:1660, 2002 [PMID: 12023774]

Reed G et al: Epidemiology and clinical impact of parainfluenza virus infections in otherwise healthy infants and young children <5 years old. J Infect Dis 175:807, 1997 [PMID: 9086134]

Rose HM et al: Adenoviral infection in military recruits. Arch Environ Health 21:356, 1970 [PMID: 4323369]

Rossman MG et al: Structure of a human common cold virus and functional relationships to other picornaviruses. Nature 317:145, 1985

Stockton J et al: Human metapneumovirus as a cause of community-acquired respiratory illness. Emerg Infect Dis 8:897, 2002 [PMID: 12194763]

Turner RB: The treatment of rhinovirus infections: Progress and potential. Antiviral Rec 49:1, 2001 [PMID: 11166856]

Van Den Hoogen BG et al: A newly discovered human *pneumovirus* isolated from young children with respiratory tract disease. Nat Med 7:719, 2001

Wright PF: Parainfluenza viruses, in *Viral Infections of the Respiratory Tract*, R Dolin, PF Wright (eds). New York, Marcel Dekker, 1999

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Definición

La gripe es una enfermedad respiratoria aguda causada por una infección provocada por los virus de la gripe que afecta a la porción superior, inferior, o a ambas, de las vías respiratorias, y que con frecuencia se acompaña de síntomas generales, como fiebre, cefalea, mialgias y debilidad. Casi todos los inviernos surgen brotes de este padecimiento, de extensión y gravedad variables, que producen una morbilidad considerable en la población general, así como una mortalidad elevada en ciertos enfermos de alto riesgo, como consecuencia principalmente de complicaciones pulmonares.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

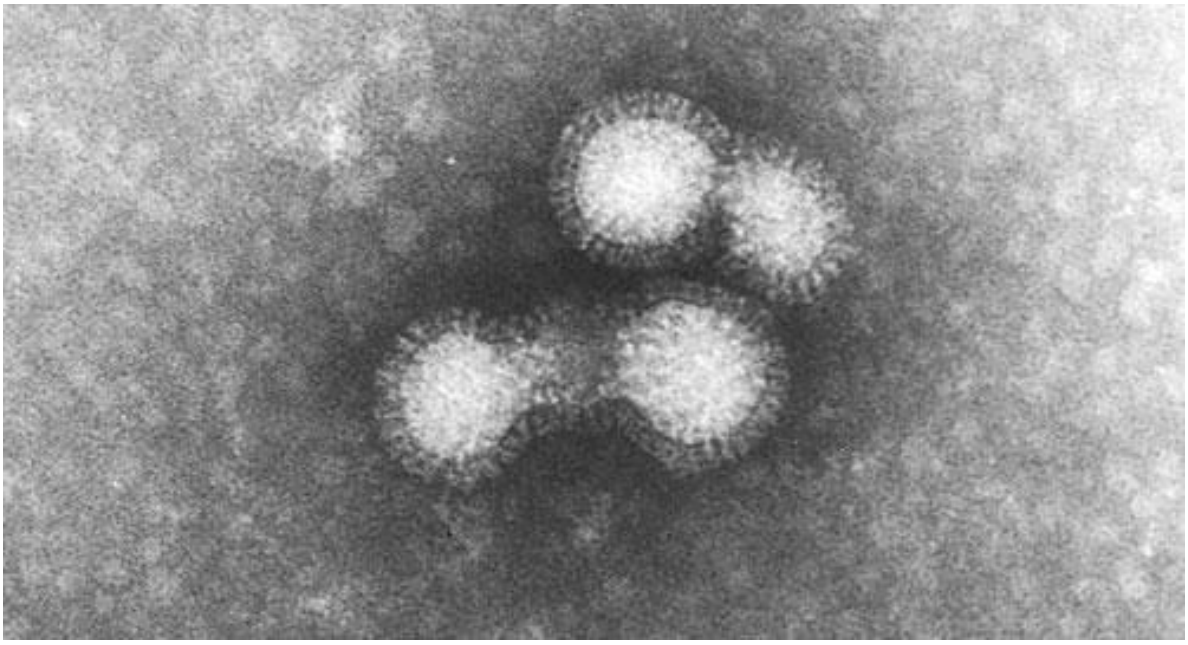
Agente etiológico

Los virus de la gripe son miembros de la familia Orthomyxoviridae, de los que los virus A, B y C constituyen tres géneros separados. La designación de los virus de la gripe como tipos A, B o C se basa en características antigénicas de la nucleoproteína (NP) y los antígenos proteínicos de la matriz (M). Los virus de la gripe A se subclasifican en mayor grado aún (subtipifican) con base en los antígenos de hemaglutinina (H) y de neuraminidasa (N) (véase más adelante en este capítulo); las cepas individuales se designan de conformidad con el sitio de origen, el número del aislamiento, el año del aislamiento y el subtipo: por ejemplo, grupo A/Moscú/10/99 (H3N2). El virus de la gripe A tiene 15 subtipos H y 9 subtipos N distintos, de los que sólo se han relacionado los subtipos H1, H2, H3, N1 y N2 con brotes extensos de enfermedad en seres humanos. Los virus B y C de la gripe se designan de manera semejante, pero los antígenos H y N de estos virus no han recibido designaciones de subtipo porque las variaciones intratípicas en los antígenos de la gripe B son menos extensas que los de los virus de la gripe A y quizá no los haya en el virus de la gripe C.

Los virus de la gripe A y B son agentes patógenos humanos de primera importancia y los más extensamente estudiados de los Orthomyxoviridae. Los virus de los tipos A y B son semejantes desde el punto de vista morfológico. Los viriones son partículas esféricas irregulares de 80 a 120 nm de diámetro y cuentan con una cubierta lípida desde cuya superficie se proyectan las glucoproteínas H y N (fig. 171-1). La hemaglutinina es el sitio por medio del cual el virus se fija a las células receptoras, en tanto que la neuraminidasa degrada al receptor y desempeña una función en la descarga del virus desde las células infectadas después de haberse replicado en su interior. Los virus de la gripe ingresan en las células por endocitosis mediada por receptores, con formación de un endosoma que contiene a los virus. La hemaglutinina vírica media la fusión de la membrana endosómica con la cubierta del virus, tras lo que se descargan las nucleocápsides víricas en el interior del citoplasma. Los anticuerpos contra el antígeno H son los factores determinantes principales de la inmunidad contra el virus de la gripe, en tanto que los dirigidos contra el antígeno N limitan la diseminación vírica y contribuyen a reducir la infección. La superficie interior de la cubierta lípida contiene las proteínas M1 y M2, que participan en la estabilización de dicha cubierta y en el ensamblaje del virus. El virión contiene también al antígeno NP, que está relacionado con el genoma vírico, así como con tres proteínas de polimerasa (P) que son esenciales para la transcripción y la síntesis del RNA vírico. Hay dos proteínas no estructurales que funcionan como antagonista del interferón y reguladora postranscripcional (NS1) una y como factor nuclear de

exportación (NS2 o NEP) la otra.

FIGURA 171-1.



Microfotografía electrónica del virus de la gripe tipo A (x 140 000).

El genoma de los virus de la gripe A y B consta de ocho segmentos de RNA vírico monocatenario que codifican las proteínas estructurales y no estructurales. Como el genoma está segmentado, la posibilidad de un reordenamiento de los genes durante la infección es elevada y este fenómeno ha podido observarse con frecuencia en células infectadas con más de un virus de la gripe A.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Epidemiología

Los brotes de gripe se producen casi todos los años, aunque su extensión y gravedad son muy variables. También aparecen brotes localizados con distintos intervalos, generalmente uno cada tres años. Excepto en los últimos 25 años, las epidemias mundiales o pandemias se han producido aproximadamente cada 10 a 15 años desde la pandemia de 1918 a 1919 (cuadro 171-1).

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16210530]

Cuadro 171-1. Aparición de subtipos antigénicos del virus de la gripe A según las pandemias o epidemias

Año	Subtipo	Amplitud del brote
1889-1990	H2N8[a]	Pandemia intensa
1900-1903	H3N8[a]	¿Epidemia moderada?
1918-1919	H1N1[b] (anteriormente HswN1)	Pandemia intensa
1933-1935	H1N1[b] (anteriormente H0N1)	Epidemia ligera
1946-1947	H1N1	Epidemia ligera
1957-1958	H2N2	Pandemia intensa
1968-1969	H3N2	Pandemia moderada
1977-1978[c]	H1N1	Pandemia ligera

[a] Determinado por estudio serológico de personas que vivían durante esos años ("seroarqueología").

[b] Las hemaglutininas denominadas anteriormente Hsw y H0 se clasifican actualmente como variantes de H1.

[c] Desde entonces hasta ahora (2002 a 2003) han circulado virus de los subtipos H1N1 o H3N2, bien simultáneamente o bien en años alternos.

Los brotes más extensos y graves han sido causados por los virus de la gripe A, en parte como consecuencia de la tendencia notable de los antígenos H y N de estos virus a experimentar una variación antigénica periódica. Las variaciones antigénicas mayores, denominadas *cambios*

antigénicos, pueden guardar relación con las pandemias y se restringen a los virus de la gripe A. Las variaciones menores se denominan *mareas antigénicas.* Estos tipos de variación antigénica pueden abarcar nada más a la hemaglutinina o también incluir a la neuraminidasa. Un ejemplo de un cambio antigénico que afectó tanto a la hemaglutinina como a la neuraminidasa se produjo en 1957, cuando el subtipo del virus de la gripe A cambió predominantemente de H1N1 a H2N2 y provocó una grave pandemia en la que sólo en Estados Unidos se calcula que murieron más de 70 000 personas (muertes muy por arriba de la cifra prevista sin una epidemia de gripe). En 1968 se produjo un cambio antigénico que afectó solamente a la hemaglutinina (de H2N2 a H3N2) y la pandemia subsiguiente fue menos grave que la de 1957. En 1977 apareció un virus H1N1 que provocó una pandemia que afectó principalmente a personas más jóvenes, es decir, a los nacidos después de 1957. Como puede verse en el cuadro 171-1, los virus H1N1 circularon desde 1918 a 1956; de esta forma, cabía esperar que las personas nacidas antes de 1957 tuvieran cierto grado de inmunidad frente a los virus H1N1. En la mayor parte de los brotes de gripe A sólo ha circulado un subtipo al mismo tiempo. Sin embargo, desde 1977 han circulado simultáneamente los virus H1N1 y H3N2, provocando epidemias de distinta gravedad. En algunas epidemias también han circulado simultáneamente los virus de la gripe B y los virus de la gripe A.

Se desconoce el origen de las cepas causantes de las pandemias. Debido a las notables diferencias existentes en las estructuras primarias de las hemaglutininas de distintos subtipos de virus de la gripe A (H1, H2 y H3), es poco probable que los cambios antigénicos procedan de mutaciones espontáneas en el gen que codifica la hemaglutinina. Como el genoma segmentado de los virus de la gripe puede originar un gran número de reordenamientos, se ha sugerido que las cepas causantes de las pandemias pueden surgir por un reordenamiento de genes entre los virus de la gripe humanos y de los animales, que se sabe tienen una amplia gama de hospedadores. Se propuso esta posibilidad para los casos de gripe observados en 1997 en Hong Kong, donde se detectaron casos de gripe por el virus de la gripe A/H5N1 en los seres humanos durante un brote extenso de gripe aviaria A/H5N1 en aves de corral. No obstante, sólo se detectaron unos pocos casos de gripe A/H5N1 en los seres humanos y la infección no se diseminó en la comunidad. Hace poco se relacionó también a los virus H9N2, que circulan en las aves y los cerdos, con enfermedades del ser humano. Los virus de la gripe B tienen límites de hospedadores mucho más restringidos y no experimentan cambios antigénicos, aunque sí marea antigénica.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16543414]

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16409141]

Aunque las pandemias constituyen la expresión más espectacular del azote de la gripe, los casos que suceden entre las pandemias arrojan un total todavía mayor de morbilidad y mortalidad, si bien en un plazo más prolongado. Desde 1972 hasta el momento, los casos interpandémicos han producido 20 000 o más muertes en exceso durante más de la mitad de las epidemias interpandémicas ocurridas en Estados Unidos; tres de esas epidemias causaron, cada una, más de 40 000 muertes. Los virus de la gripe A que circulan entre las pandemias presentan desviaciones

antigénicas del antígeno H que, al parecer, provienen de mutaciones puntuales que afectan al segmento del RNA que codifica la hemaglutinina, lo cual ocurre más a menudo en cinco regiones hipervariables. Las cepas importantes desde el punto de vista epidemiológico, es decir, las que pueden provocar epidemias extensas, muestran sustituciones de aminoácidos al menos en dos de los lugares antigénicos principales de la molécula de hemaglutinina. Como es improbable que las mutaciones en dos puntos se produzcan simultáneamente, se cree que las desviaciones antigénicas resultan de mutaciones puntuales que se producen de forma secuencial durante la propagación del virus de persona a persona. Las desviaciones antigénicas se han producido casi cada año desde 1977 en los virus H1N1, y desde 1968 en los virus H3N2.

Las epidemias de gripe A comienzan bruscamente, alcanzan su máximo en un plazo de dos a tres semanas, duran por lo regular dos a tres meses y a menudo ceden casi con la misma rapidez con la que empezaron. El primer indicio de actividad gripal en una comunidad es el mayor número de niños con un proceso respiratorio febril que acuden al médico. Este hecho va seguido de un aumento en los procesos de tipo gripal en los adultos y, finalmente, de un mayor número de hospitalizaciones de pacientes con neumonía, agravamientos de insuficiencias cardíacas congestivas y exacerbaciones de enfermedades pulmonares crónicas. En este momento también se eleva el absentismo escolar y laboral. El aumento de la cantidad de muertes por neumonía y gripe suele ser una observación tardía dentro del brote. Las tasas de ataque son muy diversas de una epidemia a otra, pero habitualmente corresponden al 10 a 20% de la población general. Se calcula que durante la pandemia de 1957, la tasa de ataque de gripe clínica superó el 50% en las ciudades y que otro 25% de esta población pudo haber sufrido una infección subclínica por el virus de la gripe A. Se han descrito tasas de ataque incluso más elevadas en residentes de instituciones y en entornos semicerrados donde existen numerosos individuos predispuestos.

Las epidemias gripales ocurren casi exclusivamente en los meses de invierno en las zonas templadas de ambos hemisferios. Es muy raro encontrar un virus de la gripe A en otras temporadas, aunque en casos excepcionales se han advertido elevaciones serológicas e incluso brotes durante los meses cálidos. En cambio, en el trópico, las infecciones por virus de la gripe se producen durante todo el año. Se desconoce dónde y cómo persiste el virus de la gripe A entre los brotes en las zonas templadas. Una posible explicación es que este virus se mantenga en toda la población mundial por transmisión de persona a persona y que haya grandes grupos de poblaciones capaces de mantener una transmisión interepidémica de bajo nivel. Otra posibilidad es que las cepas humanas puedan persistir en reservorios animales, pero no hay pruebas convincentes que apoyen ninguna de estas dos explicaciones. En la época moderna, los transportes rápidos pueden contribuir a la transmisión de los virus entre lugares geográficos muy distantes.

Tampoco se conocen por completo los factores que provocan el comienzo y la terminación de los brotes gripales. Un factor importante en la extensión y la gravedad de una epidemia es el grado de inmunidad existente en la población de riesgo. Cuando un virus de la gripe antigénicamente nuevo surge en una comunidad con un nivel de anticuerpos bajo o nulo, pueden aparecer brotes extensos

y, si la ausencia de anticuerpos es mundial, la epidemia puede extenderse a todo el planeta, provocando una pandemia. Estas ondas pandémicas pueden continuar durante varios años, hasta que el nivel de inmunidad en la población se eleve considerablemente. En los años siguientes a una pandemia gripal, las desviaciones antigénicas en los virus de la gripe dan lugar a brotes de intensidad variable en grupos de población con niveles de inmunidad altos para la cepa pandémica que circuló inicialmente. Esta situación persiste hasta que surge otra cepa pandémica antigénicamente nueva. Por otro lado, los brotes también pueden desaparecer, a pesar de la persistencia de una gran cantidad de personas predispuestas en la población.

En ocasiones, la aparición de una variante antigénica significativamente diferente sólo provoca un brote localizado. La epidemia de gripe porcina de 1976 en Estados Unidos, causada por un virus A/H1N1 antigénicamente similar al virus de la epidemia de 1918 a 1919, puede ser un ejemplo de ello, aunque este brote tal vez represente simplemente la introducción de un virus de la gripe porcina en una población humana hacinada, sin diseminación más allá de ese entorno. El grupo de infecciones humanas causado por el virus de la gripe A/H5N1 en Hong Kong en 1997 es también un ejemplo de este fenómeno. Se ha sugerido que ciertos virus, como las cepas A/H1N1 que circularon en fechas recientes, pueden ser menos virulentos en sí mismos, causando una enfermedad menos grave, incluso en sujetos inmunológicamente vírgenes. Si esto es cierto, además del nivel de inmunidad preexistente tienen que haber otros factores no precisados que intervengan en la epidemiología de la gripe.

El virus de la gripe B generalmente causa brotes menos extensos y asociados con una enfermedad menos grave que los provocados por el virus de la gripe A. La hemaglutinina y la neuraminidasa del virus de la gripe B sufren una variación menos frecuente y menos extensa que aquélla de los virus de la gripe A, lo cual puede explicar en parte la menor extensión de la enfermedad. Los brotes de gripe B se observan más a menudo en colegios y campamentos militares, aunque también se han visto en ocasiones en centros geriátricos. La complicación más grave de la infección por el virus de la gripe B es el síndrome de Reye (cap. 290). En contraste con los virus de la gripe A y B, el virus C parece ser una causa relativamente menor de enfermedad en el hombre. Se le ha relacionado con síntomas parecidos a los del resfriado común y, en ocasiones, con enfermedad de la porción inferior de las vías respiratorias. La amplia prevalencia de anticuerpo sérico contra este virus indica que la infección asintomática puede ser frecuente.

La morbimortalidad de las epidemias gripales continúa siendo importante. Los casos letales se producen principalmente en sujetos con enfermedades subyacentes, calificadas como de alto riesgo para desarrollar complicaciones de la gripe. Durante los brotes recientes de gripe, el incremento de las hospitalizaciones de adultos y niños con procesos médicos de alto riesgo ha llegado a ser de 56 a 1 900 por 100 000 habitantes. Los principales procesos de alto riesgo son las enfermedades cardíacas y pulmonares crónicas, así como la edad avanzada. También se han observado tasas elevadas de mortalidad en sujetos con procesos renales o metabólicos crónicos y con ciertos procesos de inmunodepresión, aunque en menor grado que en las enfermedades cardiopulmonares

crónicas. La morbilidad de la gripe en la población general es considerable. Se estima que, en la actualidad, los brotes interpandémicos de gripe alcanzan costes anuales en Estados Unidos de 12 000 millones de dólares. Si ocurre una pandemia, se estima que su coste anual oscilaría entre unos 71 000 y 167 000 millones de dólares para probabilidades de ataque de 15 a 35 por ciento.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16354892]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patogenia e inmunidad

En la gripe, el primer acontecimiento es la infección del epitelio respiratorio por el virus, que se adquiere a través de las secreciones respiratorias de los sujetos con infección aguda. Con toda seguridad, esto se produce a través de aerosoles originados por la tos y el estornudo, aunque también puede ocurrir por contacto mano a mano y por otros contactos personales e, incluso, por vectores pasivos. Los datos experimentales sugieren la transmisión por aerosoles de partículas pequeñas (menos de 10 µm de diámetro), que es más eficaz que la producida por gotitas mayores. Al principio, la infección afecta a las células epiteliales cilíndricas ciliadas, pero también puede afectar a otras células del aparato respiratorio, como las células alveolares, las células de las glándulas mucosas y los macrófagos. En las células infectadas, la replicación vírica tiene lugar en 4 a 6 h, transcurridas las cuales los virus son liberados e invaden las células adyacentes o próximas. Esto lleva consigo la propagación de la infección en cuestión de unas horas desde unos pocos focos a un gran número de células respiratorias. En la infección provocada experimentalmente, el período de incubación de la enfermedad varía entre 18 y 72 h, dependiendo del tamaño del inóculo vírico. El estudio histopatológico revela cambios degenerativos en las células ciliadas infectadas, entre ellos granulación, vacuolización, hinchazón y núcleos picnóticos. Finalmente, las células presentan necrosis y descamación y, en algunas zonas, el epitelio cilíndrico inicial es sustituido por células epiteliales aplanadas y metaplásicas. La gravedad de la enfermedad guarda relación con la cantidad de virus eliminada en las secreciones, lo que indica que por sí misma, la intensidad de la replicación vírica puede ser un mecanismo importante en la patogenia de la enfermedad. A pesar de la frecuencia con que se producen los síntomas y signos generales, como fiebre, cefalea y mialgias, los virus de la gripe rara vez se descubren fuera del pulmón, ni siquiera en el torrente sanguíneo. Las pruebas con que se cuenta sugieren que los síntomas generales de la gripe pueden estar relacionados con la inducción de ciertas citocinas, en particular el factor de necrosis tumoral alfa, el interferón alfa y la interleucina-6, en las secreciones respiratorias y en la sangre.

La respuesta del hospedador a las infecciones gripales comprende una interacción compleja de anticuerpo humoral, anticuerpo local, reacciones de inmunidad celular, interferón y otras defensas del hospedador. La respuesta de los anticuerpos séricos puede medirse con diversas técnicas y se detecta en la segunda semana de la infección primaria por el virus de la gripe. Esta respuesta puede medirse por inhibición de la hemaglutinación (*hemagglutination inhibition*, HI), fijación del complemento (*complement fixation*, CF), neutralización, prueba de inmunoadsorbente ligado a

enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay,* ELISA) y análisis de anticuerpos contra la neuraminidasa. Los anticuerpos dirigidos contra la hemaglutinina son al parecer los más importantes como mediadores de la inmunidad y, en varios estudios, los títulos de HI de 40 o más se asocian con una protección frente a la infección. Los anticuerpos secretores producidos en las vías respiratorias son sobre todo de la clase IgA y también participan de manera importante en la protección contra la infección. Los títulos de neutralización de anticuerpos secretores iguales o superiores a cuatro se han asociado con protección. Poco después del comienzo de la infección, y dependiendo de la inmunidad previa del hospedador, pueden detectarse diversas respuestas de inmunidad celular, tanto específicas como inespecíficas para el antígeno, en las que intervienen células T proliferativas, células T citotóxicas y linfocitos citolíticos naturales. En el ser humano, las células CD8+, que son células T citotóxicas (*cytotoxic T cells*, CTL) restringidas en el antígeno leucocitario humano (*human leukocyte antigen*, HLA) de la clase I, están dirigidas hacia regiones conservadas de proteínas internas (NP, M y polimerasas), así como contra las proteínas de superficie (H y N). Poco después de haberse iniciado la excreción del virus es posible identificar interferones en las secreciones respiratorias y los títulos crecientes de estos interferones coinciden con las disminuciones de dicha excreción.

No se han precisado con exactitud los factores de defensa del hospedador que están a cargo del cese de la eliminación del virus y de la resolución de la enfermedad. La eliminación del virus generalmente se interrumpe dos a cinco días después del comienzo de los síntomas, a menudo cuando las respuestas de anticuerpos locales y séricos aún no se detectan con las técnicas convencionales, aunque la elevación de los anticuerpos puede identificarse antes con técnicas muy sensibles, especialmente en sujetos con inmunidad previa al virus. Se ha sugerido que el interferón, las respuestas de inmunidad celular o las reacciones inflamatorias inespecíficas pueden tener importancia en la resolución de la enfermedad. Las reacciones de las CTL pueden ser particularmente importantes a este respecto.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

La gripe se ha descrito casi siempre como una enfermedad caracterizada por el comienzo brusco de síntomas generales, como cefalea, fiebre, escalofríos, mialgias o malestar, acompañados de manifestaciones respiratorias, especialmente tos y dolor faríngeo. En muchos casos, el comienzo es tan repentino que los pacientes recuerdan el momento preciso en que comenzó la enfermedad. Sin embargo, la presentación clínica puede ser muy variada, pudiendo manifestarse como una enfermedad respiratoria leve y sin fiebre, similar al resfriado común, de comienzo gradual o brusco, o pasar por todo el espectro hasta un proceso con postración intensa y signos y síntomas respiratorios relativamente escasos. En la mayor parte de los casos que llegan al médico, la temperatura oscila entre 38 y 41°C. La temperatura se eleva rápidamente en las primeras 24 h de la enfermedad y suele ir seguida de un descenso paulatino en un plazo de dos o tres días, aunque a veces la fiebre puede durar incluso una semana. Los pacientes se quejan de sensación de fiebre y una cierta sensibilidad de frío, pero los verdaderos escalofríos son raros. La cefalea, generalizada o frontal, es con frecuencia un síntoma especialmente molesto. Las mialgias pueden afectar cualquier parte del cuerpo, pero son más frecuentes en las piernas y la región lumbosacra. También puede haber artralgias.

Las molestias respiratorias suelen acentuarse a medida que ceden los síntomas generales. Muchos enfermos se quejan de dolor faríngeo o tos persistente que puede durar una semana o más y que, muchas veces, se acompaña de una molestia retroesternal. Los síntomas y los signos oculares incluyen dolor al mover los ojos, fotofobia y ardor ocular.

Los signos físicos suelen ser mínimos en la gripe no complicada. Al comienzo de la enfermedad, el paciente presenta rubefacción con piel seca y caliente, aunque en ocasiones hay sudación y piel moteada en las extremidades, sobre todo en los ancianos. La inspección de la faringe puede ser sorprendentemente inespecífica, a pesar del intenso dolor faríngeo, si bien puede haber inyección congestiva en las mucosas y secreción posnasal. Se llegan a palpar pequeñas adenopatías cervicales, sobre todo en enfermos jóvenes. La exploración física del tórax es básicamente negativa en la gripe no complicada, aunque con frecuencia se han descrito roncus, sibilancias y estertores dispersos variables en los distintos brotes. Las complicaciones pulmonares se manifiestan por disnea manifiesta, hiperpnea, cianosis, estertores difusos y signos de consolidación. Se ha señalado que los enfermos con gripe aparentemente no complicada tienen diversos déficit ligeros de ventilación y elevación de los gradientes de difusión alveolocapilar, lo que indica que la afección

pulmonar subclínica es más frecuente de lo que se piensa.

En la gripe no complicada, la enfermedad aguda por lo general se resuelve en un plazo de dos a cinco días y la mayoría de los pacientes se ha recuperado prácticamente en una semana, aunque la tos puede persistir durante una a dos semanas más. Sin embargo, en una minoría importante, especialmente en los ancianos, pueden persistir síntomas de debilidad o lasitud (astenia posgripal) durante varias semanas; estos síntomas resultan molestos para quienes desean reintegrarse plenamente a su actividad. Se desconoce la base patogenética de esta astenia, aunque después de una gripe no complicada las anomalías de la función pulmonar en ocasiones persisten durante varias semanas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Complicaciones

Las complicaciones de la gripe ocurren más a menudo en pacientes mayores de 64 años de edad, así como en los que experimentan ciertos trastornos crónicos, como enfermedades cardíacas y pulmonares, diabetes mellitus, hemoglobinopatías, disfunción renal e inmunodepresión. La complicación más frecuente es la neumonía, que puede presentarse como neumonía gripal "primaria", neumonía bacteriana secundaria o neumonía mixta, vírica y bacteriana. La neumonía gripal primaria es la menos frecuente, pero la más grave de las complicaciones neumónicas. Se presenta como una gripe aguda que no se resuelve, sino que se agrava inexorablemente con fiebre persistente, disnea y, finalmente, cianosis. La expectoración suele ser escasa, pero puede contener sangre; al comienzo del proceso, los signos físicos pueden ser escasos. En una fase más avanzada es posible percibir estertores difusos y encontrar signos radiológicos compatibles con infiltrados intersticiales difusos, con un síndrome disneico agudo o con ambos patrones radiológicos. En tales casos, la gasometría arterial indica hipoxia intensa. Los cultivos del virus de las secreciones respiratorias y el parénquima pulmonar, especialmente si se toman al principio de la enfermedad, muestran títulos altos del virus. En la histopatología de los casos letales de neumonía vírica primaria se observa una acusada reacción inflamatoria en los tabiques alveolares, con edema e infiltración por linfocitos, macrófagos y alguna célula plasmática, con neutrófilos en cantidad variable. También se encuentran trombos de fibrina en los capilares alveolares, junto con necrosis y hemorragias. Puede haber membranas hialinas eosinófilas revistiendo los alvéolos y los conductos alveolares.

La neumonía vírica primaria tiene predilección por los pacientes con cardiopatías, especialmente los enfermos con estenosis mitral, pero también se ha descrito en adultos jóvenes por lo demás sanos, así como en personas de más edad con neumopatías crónicas. En algunas epidemias de gripe (sobre todo las de 1918 y 1957), el embarazo supuso un mayor riesgo de desarrollo de neumonía gripal primaria. Las epidemias subsecuentes de gripe se han acompañado de un aumento en las tasas de hospitalización entre las mujeres embarazadas.

La neumonía bacteriana secundaria aparece después de una gripe aguda. En este proceso, los enfermos experimentan una mejoría que dura dos o tres días después de la gripe, seguida de la reaparición de la fiebre junto con los síntomas y signos clínicos de la neumonía bacteriana. Éstos consisten en tos, expectoración purulenta y signos físicos y radiológicos de consolidación. En estos casos, las bacterias patógenas más frecuentes son *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus*

aureus o *Haemophilus influenzae*, microorganismos que pueden colonizar la faringe y que causan la infección tras alterar las defensas broncopulmonares. Muchas veces, la etiología puede precisarse mediante tinciones de Gram y cultivo de muestras del esputo tomadas adecuadamente. La neumonía bacteriana secundaria aparece con más frecuencia en sujetos de alto riesgo con neumopatías crónicas, cardiopatías y en ancianos. Los enfermos con neumonía bacteriana secundaria por lo general mejoran con un tratamiento antibiótico, si éste se aplica sin dilación.

Quizá la más frecuente de las complicaciones neumónicas que aparecen en los brotes de gripe es la neumonía mixta, es decir, vírica y bacteriana. Los enfermos pueden sufrir un empeoramiento progresivo del padecimiento en la fase aguda o bien experimentar una mejoría transitoria seguida de un empeoramiento clínico para, finalmente, presentar las manifestaciones clínicas de la neumonía bacteriana. En los cultivos de esputo es posible aislar el virus de la gripe A y una de las bacterias antes citadas. En la exploración física y radiológica del tórax se aprecian infiltrados dispersos o zonas de consolidación. Es frecuente que los enfermos con neumonía mixta tengan una afección pulmonar menos extensa que los que padecen una neumonía vírica primaria, y la sobreinfección bacteriana puede responder a los antibióticos apropiados. Las neumonías mixtas, víricas y bacterianas, aparecen principalmente en pacientes con enfermedades pulmonares y cardiovasculares crónicas.

Otras complicaciones pulmonares de la gripe son el empeoramiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la exacerbación de la bronquitis crónica y el asma. En los niños, la infección por virus de la gripe puede aparecer en forma de crup. La gripe también puede verse acompañada de trastornos como sinusitis y otitis media (estas últimas son particularmente frecuentes en niños).

Además de las complicaciones pulmonares, en la gripe pueden surgir varias complicaciones extrapulmonares: el *síndrome de Reye* (cap. 290) es una complicación grave de la gripe B y, con menos frecuencia, de la infección por el virus de la gripe A, así como de la infección por el virus de la varicela-zoster. Se ha observado una relación epidemiológica entre el síndrome de Reye y el consumo de ácido acetilsalicílico para el tratamiento de la infección vírica precedente; al divulgarse los riesgos del uso del ácido acetilsalicílico en niños que presentan infecciones respiratorias víricas agudas ha disminuido considerablemente la incidencia de este síndrome.

Se han descrito miositis, rabdomiólisis y mioglobinuria como complicaciones ocasionales de la infección gripal. Aunque las mialgias son sumamente frecuentes en la gripe, la verdadera miositis es rara. Los enfermos con miositis aguda tienen gran sensibilidad en los músculos afectados, sobre todo en las piernas, y pueden llegar al punto de no tolerar la más ligera presión, como el roce o el peso de las sábanas. En casos más graves hay hinchazón franca y pesadez de los músculos. Las cifras séricas de fosfocinasa de creatina y aldolasa están muy elevadas y algunos enfermos presentan insuficiencia renal por mioglobinuria. La patogenia de esta miositis asociada con la gripe no se conoce, aunque se ha descrito la presencia del virus de la gripe en los músculos afectados.

La miocarditis y la pericarditis asociadas con la infección del virus de la gripe se describieron en la

pandemia de 1918 a 1919, basándose sobre todo en los hallazgos histopatológicos; desde entonces se han registrado muy pocas veces. A menudo se han observado alteraciones electrocardiográficas durante la fase aguda de la gripe en enfermos con cardiopatías, pero estas alteraciones se han considerado casi siempre exacerbaciones de la cardiopatía subyacente y no una afección directa del miocardio por el virus de la gripe.

Se ha descrito la afección del sistema nervioso central (SNC) durante la gripe, con cuadros de encefalitis, mielitis transversal y síndrome de Guillain-Barré, pero sigue sin establecerse una relación etiológica del virus de la gripe con estos procesos del SNC. Se ha informado también el síndrome de choque tóxico que acompaña a la infección por *S. aureus* o por estreptococos del grupo A (caps. 120 y 121).

Además de las complicaciones que afectan a los órganos y sistemas ya citados, cada epidemia de gripe afecta a un conjunto de ancianos y otros sujetos de alto riesgo que, al sufrir la gripe, experimentan en forma subsiguiente un deterioro gradual de la función renal, respiratoria o cardiopulmonar que, en ocasiones, conduce a cambios irreversibles y a la muerte. Estos fallecimientos forman parte del total de muertes que corresponden a la mortalidad excesiva atribuida a los brotes de gripe A.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Datos de laboratorio y diagnóstico

El virus de la gripe se puede aislar durante la fase aguda de esta enfermedad a partir de hisopos del exudado faríngeo, enjuagues nasofaríngeos o esputo. El virus suele identificarse mediante cultivo hístico o, con menor frecuencia, cultivo en embriones de pollo dentro de las 48 a 72 h siguientes a la inoculación. El diagnóstico se establece más a menudo a través de pruebas rápidas que identifican a la nucleoproteína o la neuraminidasa víricas con sensibilidad elevada y especificidad de 60 a 90% en comparación con lo que ocurre en el caso del cultivo hístico. Se han detectado ácidos nucleicos víricos en muestras clínicas mediante análisis de transcriptasa inversa/reacción en cadena de la polimerasa. El tipo de virus de la gripe (A o B) puede identificarse por técnicas de inmunofluorescencia o de inhibición de la hemaglutinación, mientras que el subtipo de hemaglutinina del virus de la gripe A (H1, H2 o H3) se determina por inhibición de la hemaglutinación, con antisueros específicos del subtipo. Los métodos de diagnóstico serológico requieren la comparación de los títulos de anticuerpos en sueros obtenidos durante la fase aguda de la enfermedad y los tomados 10 a 14 días después del comienzo de la misma; son útiles, principalmente, como dato retrospectivo. La elevación al cuádruplo o mayor de los títulos determinados por inhibición de hemaglutinación o fijación del complemento tiene valor diagnóstico de infección aguda, así como también la elevación importante de los títulos mediante la técnica ELISA. Las pruebas de fijación del complemento son generalmente menos sensibles que otras técnicas serológicas, pero como detectan antígenos específicos de tipo, pueden ser especialmente valiosas si no se dispone de reactivos específicos de subtipo.

Las demás pruebas de laboratorio no suelen ser útiles para establecer el diagnóstico específico de infección por virus de la gripe. Los recuentos leucocitarios son variables, a menudo bajos, al comienzo de la enfermedad y normales o algo altos después. Se ha descrito una intensa leucopenia en infecciones fulminantes víricas o bacterianas, mientras que la leucocitosis con cifras superiores a 15 000 células/μl debe hacer sospechar una infección bacteriana secundaria.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico diferencial

Durante un brote de gripe que afecta a toda una comunidad se puede establecer el diagnóstico clínico de esta enfermedad con un grado elevado de certidumbre en pacientes que llegan al consultorio del médico con la enfermedad respiratoria febril típica que se ha descrito. En ausencia de un brote (es decir, en los casos esporádicos o aislados) y sólo a partir de bases clínicas, la gripe puede ser difícil de distinguir de una enfermedad respiratoria aguda causada por cualquiera de diversos virus o por *Mycoplasma pneumoniae.* La faringitis estreptocócica grave y la neumonía bacteriana pueden dar la impresión de gripe aguda, aunque las neumonías bacterianas no suelen tener una evolución que se resuelve de manera espontánea. Un aspecto diagnóstico importante de la neumonía bacteriana es el esputo purulento a partir del que puede identificarse el microorganismo causante mediante la tinción de Gram.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

En casos de gripe no complicada puede recurrirse al tratamiento sintomático de la cefalea, las mialgias y la fiebre utilizando paracetamol, pero deben evitarse los salicilatos en niños menores de 18 años por su posible asociación con el síndrome de Reye. Como la tos suele desaparecer por sí sola, en general no está indicado el tratamiento con antitusivos, pero pueden emplearse compuestos con codeína si la tos es especialmente molesta. Se aconsejan el reposo y la hidratación durante la fase aguda de la enfermedad, así como la reincorporación gradual a la actividad normal una vez resuelto el proceso, especialmente si ha sido grave.

El tratamiento antivírico específico disponible para la gripe consiste en amantadina y rimantadina para la gripe A y en zanamivir y oseltamivir (inhibidores de la neuraminidasa) para la gripe tanto A como B. Si se empiezan a tomar en las primeras 48 h del comienzo de la enfermedad, la amantadina o la rimantadina reducen aproximadamente en un 50% la duración de los síntomas generales y respiratorios de la gripe. Un 5 a 10% de los individuos que toman amantadina sufre efectos secundarios leves del SNC, principalmente nerviosismo, ansiedad, insomnio o dificultad para concentrarse, efectos que desaparecen con rapidez al interrumpir el fármaco. La rimantadina parece igual de eficaz y se acompaña de menos efectos secundarios en el SNC que la amantadina. La dosis de amantadina o de rimantadina en los adultos es de 200 mg/día durante tres a siete días. Como ambos fármacos se eliminan por el riñón, en las personas con insuficiencia renal debe reducirse la dosis a 100 mg/día o menos. El zanamivir, inhalado por vía oral en dosis de 10 mg dos veces al día durante cinco días, o el oseltamivir, administrado por vía oral en una dosis de 75 mg dos veces al día durante cinco días, reducen la duración de los signos y los síntomas de la gripe en uno a 1.5 días si el tratamiento se inicia en los primeros dos días de la enfermedad. El zanamivir puede exacerbar el broncoespasmo en pacientes asmáticos y el oseltamivir se ha asociado con náuseas y vómitos, cuya frecuencia puede reducirse administrando los fármacos con alimentos. Con frecuencia aparecen virus resistentes durante el tratamiento con amantadina o rimantadina y pueden transmitirse entre los miembros de la familia. El desarrollo de resistencia al zanamivir y al oseltamivir parece poco frecuente. Se ha aprobado el tratamiento en niños con amantadina y oseltamivir (de un año de edad o menores) y con zanamivir (de siete años de edad o menores). La ribavirina es un análogo de los nucleósidos que tiene actividad *in vitro* contra los virus A y B de la gripe. Se ha informado que tiene actividad variable contra la gripe cuando se administra en aerosol, pero que carece de ella cuando se administra por vía oral. No se ha establecido su eficacia para

tratar las gripes A y B.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16456087]

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16493107]

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16371632]

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16198766]

Los estudios efectuados para demostrar la eficacia terapéutica de los compuestos antivíricos contra la gripe han abarcado primordialmente a adultos jóvenes con esta enfermedad no complicada; no se sabe si dichos compuestos la tienen para tratar la neumonía u otros trastornos causados por estos virus. El tratamiento de la neumonía gripal primaria se basa en mantener la oxigenación y si deben utilizarse medidas enérgicas de apoyo respiratorio y hemodinámico, es preferible realizarlo en una unidad de cuidados intensivos. En estos casos se han utilizado los oxigenadores con derivación de membrana con resultados variables. Si aparece un síndrome disneico agudo, hay que administrar los líquidos con prudencia, vigilando estrictamente la gasometría y la función hemodinámica.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16443037]

Los antibacterianos deben reservarse para tratar las complicaciones bacterianas de la gripe aguda, como la neumonía bacteriana secundaria. Los antibióticos deben elegirse guiándose por la tinción de Gram y los cultivos de muestras adecuadas de las secreciones respiratorias, como el esputo o el material aspirado transtraqueal. Si el examen de las secreciones respiratorias no resuelve la etiología de una neumonía bacteriana, deben elegirse empíricamente los antibióticos que sean eficaces contra las bacterias más comunes en estos casos, en especial *S. pneumoniae, S. aureus* y *H. influenzae* (caps. 119, 120 y 130).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Profilaxis

La principal medida de salud pública en la prevención de la gripe ha sido el empleo de vacunas antigripales inactivadas derivadas de los virus de la gripe A y B que circularon en la temporada gripal anterior. Si la vacuna y los virus que circulan entonces son muy afines, cabe esperar que la vacuna confiera una protección del 50 al 80% contra la gripe. Las vacunas actuales están muy purificadas y se acompañan de pocas reacciones. Hasta un 5% de los individuos presenta fiebre ligera y molestias generales leves 8 a 24 h después de la vacunación y hasta una tercera parte puede tener enrojecimiento o hipersensibilidad en el sitio de la vacunación. Como la vacuna se prepara en huevos, los individuos con auténtica hipersensibilidad a los productos del huevo deben ser desensibilizados o no recibir la vacuna. Aunque la vacuna contra la gripe porcina de 1976 se acompañó, al parecer, de una mayor frecuencia del síndrome de Guillain-Barré, esto no ha ocurrido con las vacunas antigripales administradas desde 1976. Se observaron posibles excepciones durante las temporadas gripales de 1992 a 1993 y de 1993 a 1994, durante las cuales bien pudo existir un exceso de riesgo de síndrome de Guillain-Barré, de algo más de un caso por millón, entre los receptores de la vacuna. Sin embargo, el riesgo de este síndrome después de la gripe supera el posible riesgo relacionado con la vacunación.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16571878]

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16571885]

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16714186]

El U.S. Public Health Service aconseja la vacunación antigripal de cualquier persona de más de seis meses de edad con riesgo elevado de padecer complicaciones gripales, como ya se mencionó (cuadro 171-2). Puesto que las vacunas disponibles en el comercio están inactivadas ("muertas"), pueden administrarse sin peligro a enfermos inmunodeprimidos. La vacunación antigripal no provoca una exacerbación de las enfermedades crónicas del SNC, como la esclerosis múltiple. La vacuna debe administrarse a comienzos del otoño, antes de que aparezcan los brotes de gripe y repetirse cada año para mantener la inmunidad contra las cepas de los virus de la gripe más recientes.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16264160]

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16198765]

Cuadro 171-2. Recomendaciones para la vacunación contra la gripe[a]

Personas con riesgo elevado de sufrir complicaciones
Personas ≥65 años de edad
Residentes de casas de asistencia y asilos y otros centros de cuidados crónicos que albergan a personas de cualquier edad que experimentan trastornos médicos crónicos
Adultos y niños (de seis o más meses de edad) que sufren trastornos crónicos de los sistemas respiratorio o cardiovascular, entre ellos asma
Adultos y niños (seis o más meses de edad) que han requerido vigilancia médica con regularidad u hospitalización durante el año precedente a causa de enfermedades metabólicas crónicas (entre ellas diabetes mellitus), disfunción renal, hemoglobinopatías o inmunodepresión (incluso la causada por medicaciones y por el VIH)
Niños y adolescentes (de seis meses a 18 años de edad) que están recibiendo tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico y que, por este motivo, se encuentran en riesgo de desarrollar síndrome de Reye después de haber contraído gripe
Mujeres que se encontrarán en el segundo y el tercer trimestres del embarazo durante la temporada de gripe
Personas de 50 a 64 años de edad
Se incluyen por su prevalencia elevada de trastornos de alto riesgo
Personas que pueden transmitir la gripe a otras de alto riesgo
Médicos, enfermeras y otros miembros del personal de asistencia a la salud tanto en el hospital como en las unidades de pacientes externos, lo que incluye a los trabajadores de los departamentos de urgencias (p. ej., paramédicos y técnicos médicos de urgencias)
Empleados de casas de asistencia y asilos y de unidades de cuidados crónicos que tienen contacto con pacientes o residentes
Empleados de los centros de vivienda y otras residencias para personas de grupos de alto riesgo
Personas que ofrecen cuidados a domicilio a individuos de grupos de alto riesgo
Personas que viven en la misma casa (incluso niños) que quienes pertenecen a grupos de alto riesgo

[a] Se recomienda la vacunación de niños sanos de seis a 23 meses de edad.

Fuente: Centers for Disease Control and Prevention.

Hace poco, un comité consejero de la U.S. Food and Drug Administration recomendó la aprobación de una vacuna de virus vivos atenuados de la gripe que se administra en nebulización intranasal. Esta vacuna se genera mediante la mezcla de las cepas actualmente circulantes de los virus A y B de la gripe con una cepa maestra atenuada y adaptada al frío. La vacuna adaptada al frío se tolera bien y tiene gran eficacia en niños pequeños (es protectora en 92%); en un estudio ofreció protección contra un virus de la gripe circulante que se había apartado por deriva antigénica de la cepa de la vacuna. El comité recomendó aprobar la administración de la vacuna adaptada al frío a niños y adultos sanos de cinco a 49 años de edad.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16473124]

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16333007]

La quimioprofilaxis con amantadina y rimantadina a dosis de 100 a 200 mg/día tiene tasas de eficacia de 70 a 100% contra la enfermedad causada por el virus de la gripe A. La quimioprofilaxis con oseltamivir (75 mg al día por vía oral) o zanamivir (10 mg al día en inhalación) ha dado por resultado tasas de eficacia de 84 a 89% contra las gripes A y B. Es más probable que se recurra a la quimioprofilaxis para los sujetos de alto riesgo que no han recibido la vacuna contra la gripe o que se encuentran en situaciones en las que las administradas con anterioridad han sido relativamente ineficaces a causa de cambios antigénicos en el virus circulante. Durante un brote puede administrarse quimioprofilaxis antivírica de manera simultánea con la vacuna inactivada, puesto que los fármacos no interfieren con la reacción inmunológica a esta última. De hecho, existen pruebas de que los efectos protectores de la quimioprofilaxis y la vacuna pueden ser aditivos. Sin embargo, la administración concurrente de quimioprofilaxis y vacuna de virus vivos atenuados puede interferir con la reacción inmunitaria a estos últimos. La quimioprofilaxis puede emplearse también para controlar los brotes nosocomiales de gripe. Para lograr la profilaxis debe iniciarse la administración tan pronto como se identifique la actividad de la gripe y seguir con ella todo el tiempo que dure el brote. La amantadina y rimantadina se han aprobado para la profilaxis en adultos y niños de un año de edad y mayores y el oseltamivir se aprobó para la profilaxis en adultos y niños de 13 años de edad y mayores.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and control of influenza. MMWR 51(RR-3):1, 2002

Belshe RB et al: The efficacy of live attenuated, cold adapted trivalent, intranasal influenza vaccine in children. N Engl J Med 38:1405, 1998

Dolin R et al: A controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection. N Engl J Med 307:580, 1982 [PMID: 7050702]

Gross PA et al: Association of influenza immunization with reduction in mortality in an elderly population: A prospective study. Arch Intern Med 148:562, 1988 [PMID: 3341857]

Hayden FG et al: Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. N Engl J Med 341:1336, 1999 [PMID: 10536125]

MIST [Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists] Study Group: Randomized trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B infections. Lancet 352:1871, 1998

Meltzer MI et al: The economic impact of pandemic influenza in the United States: Priorities for intervention. Emerg Infect Dis 5:659, 1999 [PMID: 10511522]

Neuzil KM et al: Influenza-associated morbidity and mortality in young and middle-aged women. JAMA 281:901, 1999 [PMID: 10078486]

Nichol KL et al: Effectiveness of live, attenuated intranasal influenza virus vaccine in healthy, working adults. JAMA 282:137, 1999 [PMID: 10411194]

Simonsen L et al: Pandemic vs epidemic mortality: A pattern of changing age distribution. J Infect Dis 178:53, 1998 [PMID: 9652423]

Subbarao K et al: Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. Science 279:324, 1998

Wright DF, Webster RG: Orthomyxoviruses, in *Virology*, 4th ed, DM Knipe, PM Howley (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 1533–1580

Younkin SW et al: Reduction in fever and symptoms in young adults with influenza A/Brazil/78 H1N1 infection after treatment with aspirin or amantadine. Antimicrob Agents Chemother 23:577, 1983 [PMID: 6859836]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Retrovirus humanos: introducción

Los retrovirus, que constituyen una gran familia (Retroviridae), infectan fundamentalmente a los vertebrados. Poseen un ciclo exclusivo de replicación mediante el cual la información genética se codifica en el RNA en vez de en el DNA. Los retrovirus contienen una polimerasa de DNA dependiente de RNA (una transcriptasa inversa) que dirige la síntesis, en forma de DNA, del genoma del virus después de infectar una célula hospedadora. La designación *retrovirus* denota que la información en forma de RNA se transcribe a DNA en la célula hospedadora, una secuencia que ha echado por tierra un dogma central de la biología molecular: que la información se transmite unidireccionalmente desde el DNA al RNA y de éste a la proteína. La observación de que era el RNA la fuente de la información genética en los agentes causantes de algunos tumores animales llevó a ciertos cambios de modelos en biología, no sólo respecto a la dirección del flujo de la información genética, sino también en cuanto al origen vírico de determinados cánceres y el concepto de los oncogenes como genes normales del hospedador, depurados y alterados por un vector vírico.

La familia Retroviridae comprende tres subfamilias (cuadro 172-1): Oncovirinae, de los cuales el más importante en los seres humanos es el virus linfotrópico de células T humanas (*human T-cell lymphotropic virus*, HTLV) de tipo I; Lentivirinae, cuyo miembro más importante para los seres humanos es el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); y Spumavirinae, los virus "espumosos", denominados así por el aspecto anatomopatológico de las células infectadas. Se ha aislado cierto número de espumavirus a partir de seres humanos; sin embargo, no se asocian con ninguna enfermedad conocida y por lo tanto no se tratarán más en este capítulo.

Cuadro 172-1. Clasificación de los retrovirus: familia Retroviridae

Subfamilia, grupo[a]	Ejemplo	Característica
Oncovirinae (virus oncógenos)		
Leucemia de las aves	Virus del sarcoma de Rous	Contiene el oncogén *scr*
Tipo C de los mamíferos	Virus de la leucemia de Abelson	Contiene el oncogén *abl*
Tipo B	Virus del tumor mamario murino	Puede ser endógeno o exógeno
Tipo D	Virus de Mason-Pfizer de los simios	—
HTLV-BLV	HTLV-I	Causa linfoma de células T y enfermedad neurológica
Lentivirinae (virus lentos)	VIH-1, VIH-2	Causa SIDA
	Virus Visna	Causa enfermedades pulmonares y cerebrales en las ovejas

	Virus de la inmunodeficiencia felina	Causa inmunodeficiencia en los gatos
Spumavirinae (virus espumosos)	Virus espumosos de los simios, virus espumoso humano	No causa enfermedad conocida

[a] La subfamilia Oncovirinae se agrupaba originalmente en los tipos A a D basándose en las características morfológicas con el microscopio electrónico (tamaño, localización del núcleo, gemación); sin embargo, este sistema ha sido reemplazado por grupos basados en las relaciones de la estructura y la secuencia del genoma.

Abreviaturas: HTLV, virus linfotrópico de células T humanas; BLV, virus de la leucemia bovina (*bovine leukemia virus*); VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

La extensa gama de interacciones entre un retrovirus y su hospedador va desde sucesos totalmente benignos (p. ej., estado de portador asintomático de secuencias retrovíricas endógenas en el genoma de la línea germinal de numerosas especies animales) hasta infecciones rápidamente letales (p. ej., la infección exógena por un virus oncógeno como el virus del sarcoma de Rous en los pollos). La capacidad de los retrovirus de adquirir y alterar la estructura y la función de las secuencias de la célula hospedadora han revolucionado los conocimientos que existen acerca de la carcinogenia molecular. Los virus pueden insertarse en el genoma de la línea germinal de la célula hospedadora y comportarse como un elemento genético transponible o móvil. Son capaces de activar o inactivar genes situados cerca del lugar de integración en el genoma. Cuando son sometidos a una estimulación ambiental selectiva pueden modificar rápidamente su propio genoma por recombinación y mutación.

La mayor parte de las enfermedades víricas de los seres humanos es consecuencia de la destrucción hística por el propio virus o de la respuesta del hospedador al mismo. Aunque dichos mecanismos intervienen en las infecciones por retrovirus, éstos poseen otros mecanismos inductores de enfermedad, como la transformación maligna de una célula infectada y la inducción de un estado de inmunodeficiencia que da lugar a enfermedades oportunistas (infecciones y neoplasias; cap. 173).

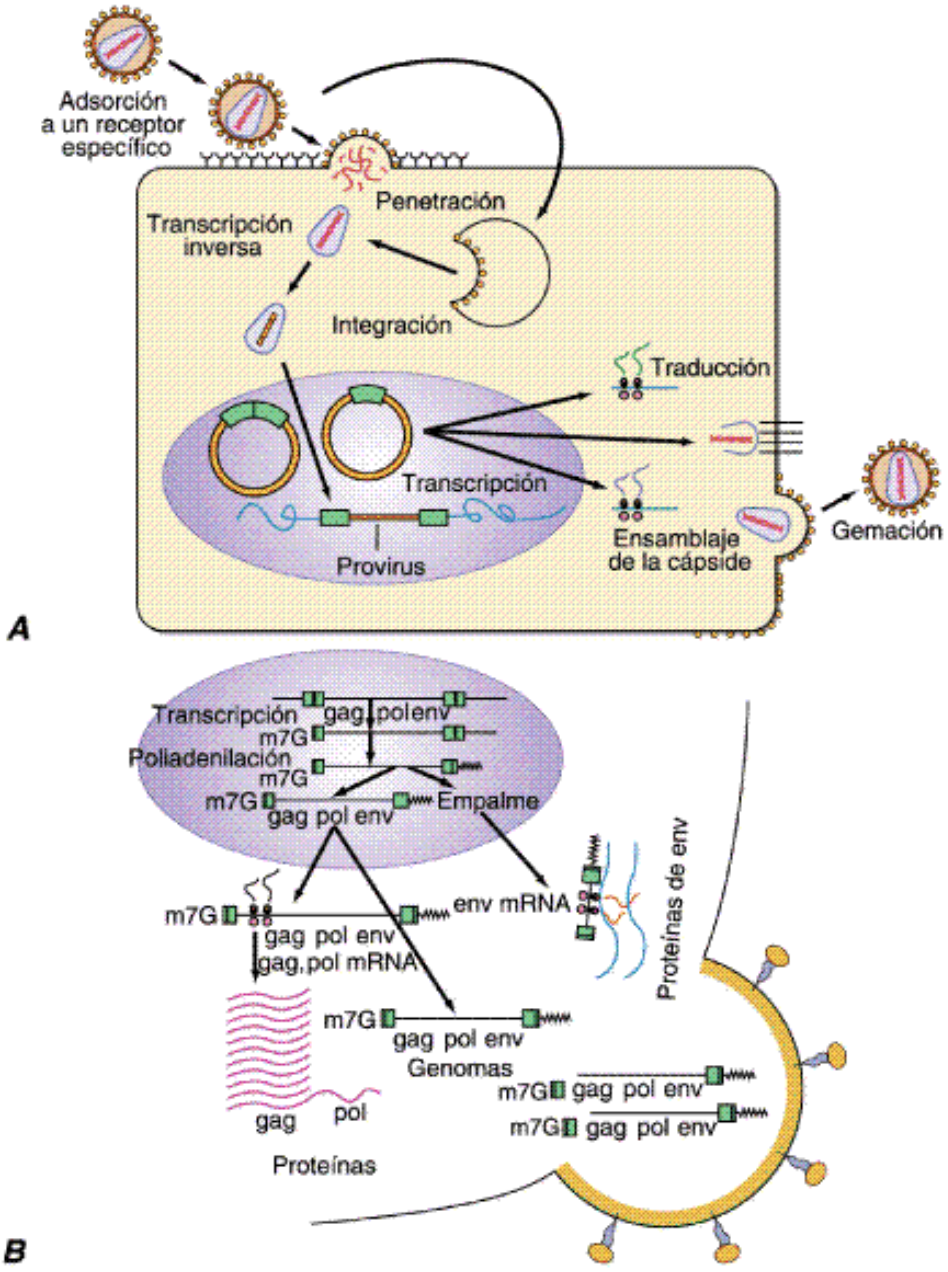
Estructura y ciclo vital

A pesar de la amplia gama de consecuencias biológicas de la infección por retrovirus, todos los retrovirus poseen una estructura, organización del genoma y modo de replicación similares. Los retrovirus tienen entre 70 y 130 nm de diámetro y poseen una cubierta que contiene lípido rodeando una cápside icosaédrica con un núcleo interno denso. El núcleo contiene dos copias idénticas de un genoma RNA monocatenario (lo que hace que los retrovirus sean diploides). Las moléculas de RNA tienen una longitud de 8 a 10 kb y forman complejos con la transcriptasa inversa y el tRNA. Otras proteínas víricas, como la integrasa, también forman parte de la molécula del virión. El RNA posee características que habitualmente se encuentran en el mRNA: un lugar cap en el extremo 5' de la molécula, de importancia en la iniciación de la traducción del mRNA, y un lugar poliadenilato en el extremo 3', una característica que parece influir en la tasa de recambio del mRNA (es decir, los mensajes con extremos de poli-A más cortos tienen una tasa de recambio más rápida que aquéllos con extremos de poli-A más largos). Sin embargo, el RNA del retrovirus no se traduce; en lugar de ello es transcrito a DNA. La forma de DNA del genoma retrovírico se conoce como *provirus.*

El ciclo de replicación de los retrovirus tiene lugar en dos fases (fig. 172-1). En la primera, el virus penetra en el citoplasma después de unirse a un receptor específico de la superficie celular (en el caso del VIH se emplea también un correceptor para la unión y la penetración); el RNA del virus y la transcriptasa inversa sintetizan una versión de DNA bicatenario partiendo del molde de RNA; y el provirus se traslada al núcleo y se integra en el genoma de la célula hospedadora. Esta integración del provirus es permanente. Aunque

algunos retrovirus animales se integran en un único lugar específico del genoma del hospedador en todas las células a las que infectan, los cuatro retrovirus humanos conocidos (HTLV-I, HTLV-II, VIH-1 y VIH-2) se integran al azar. Esta primera fase de la replicación depende totalmente de los productos génicos existentes en el virus. La segunda fase comprende la síntesis y el procesamiento de los genomas víricos, de los mRNA y de las proteínas utilizando la maquinaria de la célula hospedadora, con frecuencia bajo la influencia de productos génicos del virus. Los viriones se ensamblan y se liberan de la célula por gemación en la membrana; es frecuente que a la cubierta del virus se incorporen proteínas de membrana de la célula hospedadora. La integración de los provirus se produce durante la fase S del ciclo celular; por lo tanto, las células que no se encuentran en fase de división suelen ser resistentes a la infección por retrovirus. Sólo los lentivirus son capaces de infectar las células que no se encuentran en fase de división. Una vez infectado un hospedador, éste queda en la situación mencionada durante toda la vida de la célula.

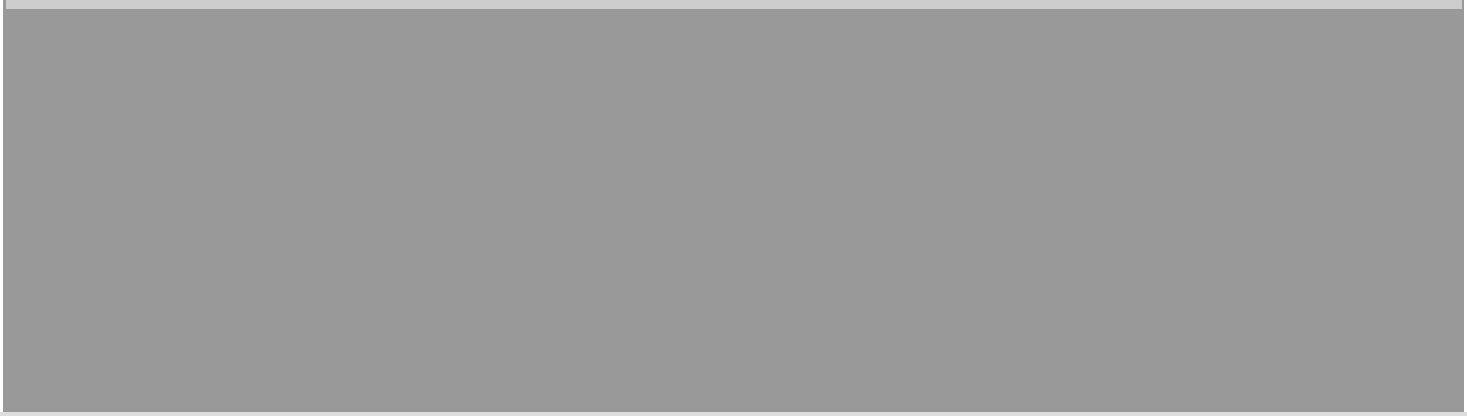
FIGURA 172-1.

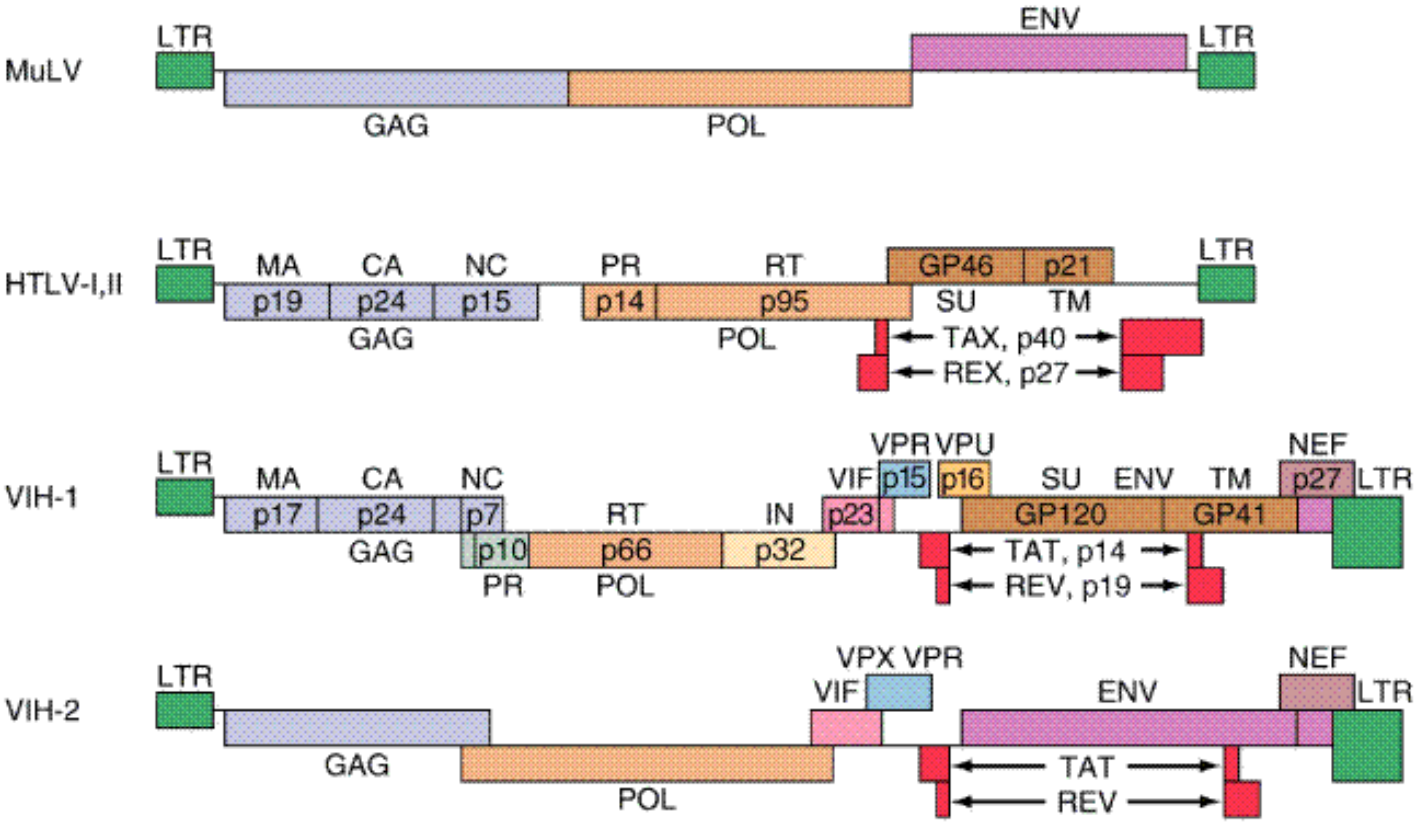


Ciclo vital de los retrovirus. *A.* Resumen de la replicación del virus. El retrovirus penetra en una célula blanco uniéndose a un receptor específico de la superficie celular; una vez que ha penetrado, se libera su RNA de la nucleocápside y experimenta una transcripción inversa a un provirus DNA. El provirus se inserta en el genoma y después se transcribe a RNA; el RNA es traducido y los viriones se ensamblan y salen de la membrana celular por gemación. *B.* Resumen de la expresión de genes retrovíricos. El provirus es transcrito, recibe un lugar cap y es sometido a una poliadenilación. Las moléculas de RNA vírico pueden tener entonces tres destinos: ser exportadas al citoplasma, donde son empaquetadas como RNA del virus en partículas víricas infecciosas, ser sometidas a empalme para formar el mensaje de la poliproteína de la cubierta, o ser traducidas a proteínas Gag y Pol. La mayor parte de los mensajes de la proteína Pol no logra iniciar la traducción por la presencia de un codón finalizador antes de su iniciación; sin embargo, en una fracción de los mensajes se salta el codón finalizador y las proteínas Pol se traducen. (Modificada de *JM Coffin, en BN Fields, DM Knipe [eds]: Fields Virology, New York, Raven, 1990, con autorización*.)

Los genomas de los retrovirus comprenden secuencias codificadoras y no codificadoras (fig. 172-2). En general, las secuencias no codificadoras son importantes señales de reconocimiento para la síntesis o el procesamiento del DNA o el RNA y están localizadas en las regiones terminales 5' y 3' del genoma. Todos los genomas de los retrovirus son redundantes en los extremos, de forma que contienen secuencias idénticas que reciben el nombre de repeticiones terminales largas (*long terminal repeats*, LTR). Los extremos del RNA del genoma del retrovirus difieren ligeramente en su secuencia del DNA integrado del retrovirus. En este último, las secuencias LTR se repiten tanto en el extremo 5' como en el 3' del virus. Las LTR contienen secuencias implicadas en la iniciación de la expresión de las proteínas del virus, la integración del provirus y la poliadenilación de los RNA del virus. El primer lugar de unión, crucial para la iniciación de la transcripción inversa, y las secuencias de ensamblaje del virus están localizados por fuera de las secuencias LTR. Las regiones codificadoras comprenden los genes *gag* (antígeno específico de grupo, proteína del núcleo), *pol* (polimerasa de DNA dependiente de RNA) y *env* (envoltura o cubierta). El gen *gag* codifica una poliproteína precursora que es escindida para formar de tres a cinco proteínas de la cápside; una fracción de las proteínas precursoras Gag contiene también una proteasa encargada de escindir las poliproteínas Gag y Pol. La poliproteína Gag-Pol da lugar a la proteasa encargada de escindir dicha poliproteína. El gen *pol* codifica tres proteínas: la transcriptasa inversa, la integrasa y la proteasa. La transcriptasa inversa funciona copiando el RNA del virus en DNA provírico bicatenario, que se une al DNA de la célula hospedadora por la acción de la integrasa. La proteasa funciona escindiendo la poliproteína Gag-Pol en productos proteínicos de menor tamaño. El gen *env* codifica las glucoproteínas de la cubierta: una proteína que se une a los receptores específicos de la superficie y determina qué tipos de célula pueden infectarse y una proteína transmembranosa de menor tamaño que ancla el complejo a la cubierta. El esquema de la figura 172-3 muestra de qué forma los productos génicos del retrovirus constituyen la estructura viral.

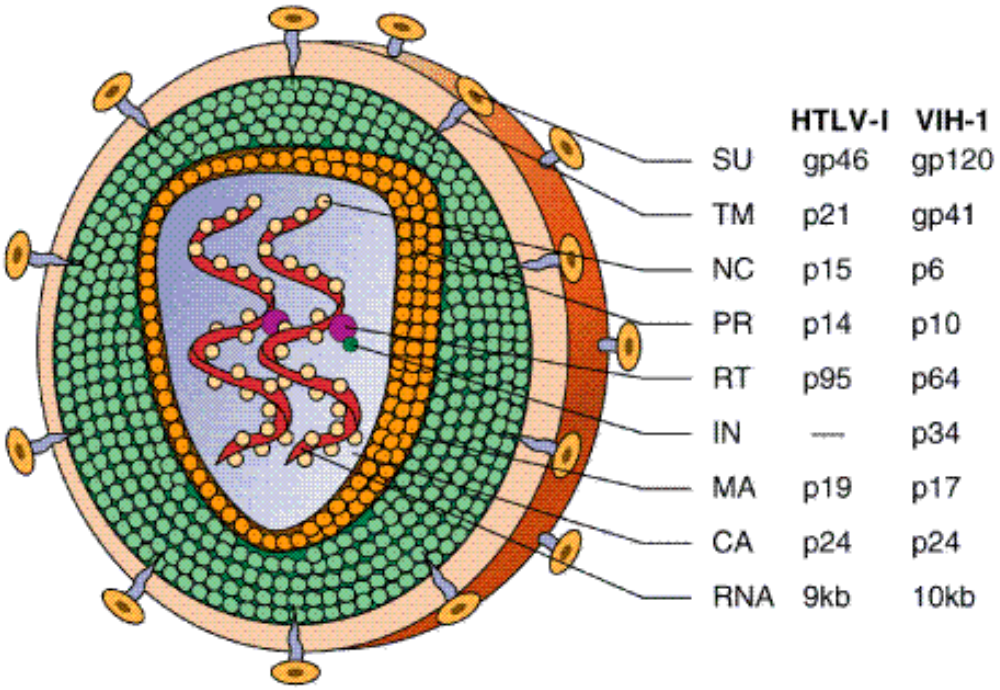
FIGURA 172-2.





Estructura del genoma de los retrovirus. El virus de la leucemia murina (*murine leukemia virus*, MuLv) posee los tres genes estructurales típicos: *gag, pol* y *env*. La región *gag* da lugar a tres proteínas: proteína de la matriz (MA), de la cápside (CA) y proteínas de unión a ácidos nucleicos (NC). La región *pol* codifica una proteasa (PR) encargada de escindir las poliproteínas del virus y una transcriptasa inversa (*reverse transcriptase*, RT). Además, la *pol* del VIH codifica una integrasa (IN). La región *env* codifica una proteína de superficie (SU) y una proteína transmembranosa (TM). Los retrovirus humanos poseen además productos génicos que se traducen en cada uno de los tres posibles marcos de lectura. HTLV-I y HTLV-II poseen los genes *tax* y *rex* con exones situados a ambos lados del gen *env*. VIH-1 y VIH-2 poseen otros seis productos génicos accesorios: *tat, rev, vif, nef, vpr* y *vpu* (en el caso del VIH-1) o *vpx* (en el VIH-2). Los genes de estas proteínas se sitúan principalmente entre los genes *pol* y *env*.

FIGURA 172-3.



Representación esquemática de los retrovirus humanos. La glucoproteína de superficie (SU) está encargada de la unión a los receptores de las células hospedadoras. La proteína transmembrana (TM) ancla la SU al virus. La NC es una proteína de unión al ácido nucleico que se encuentra asociada con el RNA del virus. Una proteasa (PR) escinde las poliproteínas codificadas por los genes gag, pol y env y genera sus componentes funcionales. RT es la transcriptasa inversa e IN es una integrasa presente en algunos retrovirus (p. ej., VIH-1) que facilita la inserción del provirus en el genoma del hospedador. MA es una proteína Gag en estrecha relación con el lípido de la cubierta. La proteína de la cápside (CA) forma la principal estructura interna del virus, la cubierta del núcleo.

Los HTLV poseen una región situada entre *env* y la LTR 3' que codifica al menos dos proteínas cuyo marco de lectura se superpone; la proteína Tax, una proteína de 40 kD que no se une al DNA pero que induce la expresión de factores de transcripción de la célula hospedadora que modifican la expresión de sus genes, y Rex, una proteína de 27 kD que regula la expresión de los mRNA del virus. Estas dos proteínas se producen a partir de mensajes similares que se cortan y empalman de forma diferente a partir de exones superpuestos pero distintos.

Los lentivirus en general, y los VIH-1 y 2 en particular, contienen un genoma de mayor tamaño que el de los restantes retrovirus patógenos; comprenden una región no traducida entre *pol* y *env* que codifica porciones de varias proteínas, variando según el marco de lectura en el que se corta y empalma el mRNA. Tat es una proteína de 14 RDa que aumenta la expresión del virus a partir de la LTR. La proteína Rev regula el empalme del RNA, el transporte del RNA, o ambos a la vez, en el VIH-1, y puede funcionar de una forma similar a la proteína Rex de HTLV. La proteína Nef parece ejercer una regulación negativa sobre el CD4, el receptor celular del VIH, alterar las vías de activación de la célula T del hospedador y potenciar la infecciosidad del virus. La proteína Vif es necesaria para el ensamblaje adecuado del núcleo de nucleoproteína del VIH en muchos tipos de células; sin Vif, el DNA del provirus no se produce de forma eficiente en estas células infectadas. Vpr, Vpu (sólo en VIH-1) y Vpx (sólo en VIH-2) son proteínas víricas codificadas por traducción del mismo mensaje en distintos marcos de lectura. Como se ha señalado anteriormente, los retrovirus oncógenos dependen de la proliferación celular para replicarse; los lentivirus son capaces de infectar células que no se dividen, en gran medida debido a los efectos mediados por Vpr. Vpr facilita el transporte del provirus al interior del núcleo y puede inducir otras alteraciones celulares, como la detención en la fase de crecimiento G_2 y la diferenciación de algunas células diana. Vpx está estructuralmente relacionada con Vpr, pero sus funciones no están claramente definidas. Vpu promueve la degradación de CD4 en el retículo endoplásmico y estimula la liberación de los viriones desde la célula infectada.

Los retrovirus pueden adquirirse por vía exógena, a través de la infección por un virión capaz de replicarse o transmitirse en la línea germinal como virus endógenos. Los retrovirus endógenos con frecuencia tienen defectos de replicación. El genoma humano contiene secuencias retrovíricas endógenas, pero no se conocen retrovirus endógenos capaces de replicarse en los seres humanos.

En general, los virus que contienen sólo a los genes *gag, pol* y *env* no son patógenos o, en todo caso, requieren mucho tiempo para producir la enfermedad; estas observaciones indican la importancia de los otros genes reguladores para la patogénesis de las enfermedades víricas. La patogénesis de la transformación neoplásica producida por los retrovirus se basa en la integración casual del provirus en un punto del genoma, que resulta en la expresión de un gen celular (protooncogén) que se vuelve transformador en virtud de su expresión no regulada. Por ejemplo, los virus de la leucemia aviar causan leucemia de células B induciendo la expresión de *myc*. Algunos retrovirus poseen genes celulares capturados

y alterados cerca de su lugar de integración y estos oncogenes víricos son capaces de transformar las células del hospedador infectadas. Los virus que poseen oncogenes a menudo han perdido una parte de su genoma que es necesaria para la replicación. Para reproducirse, estos virus requieren virus auxiliares, un hecho que puede explicar la rareza de los retrovirus transformadores agudos en la naturaleza. Todos los retrovirus humanos identificados hasta la fecha son exógenos y no provocan una transformación aguda, es decir, carecen de un oncogén transformador.

Estas notables propiedades de los retrovirus han llevado a la realización de esfuerzos experimentales para utilizarlos como vectores e insertar genes específicos en determinados tipos celulares, un proceso conocido corno *terapéutica génica* o *transferencia génica.* Este proceso podría utilizarse para reparar un defecto genético o para introducir una nueva propiedad que podría emplearse con fines terapéuticos; por ejemplo, sería posible insertar un gen (p. ej., timidincinasa) que hiciera a una célula tumoral más vulnerable a la destrucción por un fármaco (p. ej., ganciclovir). Una de las causas de preocupación respecto a la utilización de los vectores retrovíricos en los seres humanos es que los virus competentes para la replicación podrían rescatar la replicación de retrovirus endógenos, con resultados impredecibles. Esta preocupación no es meramente hipotética: la detección de proteínas codificadas por secuencias retrovíricas endógenas sobre la superficie de células cancerosas implica que los fenómenos genéticos que condujeron al cáncer fueron capaces de activar la síntesis de estos genes habitualmente silenciosos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Virus linfotrópico de células T humanas

El HTLV-I fue aislado en 1980 a partir de una línea celular de linfoma de células T procedente de un paciente del cual se pensaba inicialmente que sufría un linfoma cutáneo de células T. Más adelante quedó claro que el paciente era portador de una forma peculiar de linfoma (descrita originalmente en Japón) denominada *leucemia/linfoma de células T del adulto* (*adult T-cell leukemia/lymphoma*, ATL). Los datos serológicos han determinado que el HTLV-I es la causa de al menos dos enfermedades importantes: la ATL y la paraparesia espástica tropical, denominada también *mielopatía asociada al HTLV-I* (*HTLV-I-associated myelopathy*, HAM). El HTLV-I también puede desempeñar un papel en los síndromes de dermatitis infecciosa y uveítis.

Dos años después del aislamiento del HTLV-I, se aisló el HTLV-II en un paciente con una forma rara de leucemia de tricoleucocitos que afectaba a las células T. Aunque los primeros estudios epidemiológicos sobre el HTLV-II no revelaron una asociación sistemática con la enfermedad, estudios más recientes sugieren la existencia de una asociación entre el HTLV-II y la enfermedad humana (véanse "Enfermedades asociadas" en "Características de la infección por el HTLV-II", más adelante en este capítulo), en especial en consumidores de drogas inyectadas.

Biología y biología molecular

Debido a que la biología de los HTLV-I y HTLV-II es similar, la exposición siguiente se centrará en el virus linfotrópico de células T humanas tipo I.

Todavía no se ha identificado al receptor celular del HTLV-I, pero está situado en el cromosoma 17. En general, sólo se infectan de forma productiva las células T, pero en ocasiones se detecta infección de células B y de otros tipos celulares. El desenlace más frecuente de la infección por el HTLV-I es un estado de portador latente de provirus integrados de forma aleatoria en las células T CD4+. El HTLV-I no contiene un oncogén y no se inserta en un lugar específico del genoma. De hecho, la mayor parte de las células infectadas no expresa productos de genes del virus. El único producto génico del virus que se expresa de forma sistemática en las células tumorales transformadas por el HTLV-I *in vivo* es *tax* e incluso las células tumorales de muchos pacientes con ATL ni siquiera expresan *tax*. Por el contrario, las células transformadas *in vitro* transcriben de forma activa el RNA del HTLV-I y producen viriones infecciosos. La mayor parte de las líneas celulares transformadas por el HTLV-I son el resultado de la infección de una célula T normal in *vitro.* Es difícil establecer líneas celulares derivadas de células de ATL auténticas.

Aunque el propio *tax* no se une al DNA, sí induce la expresión de una amplia gama de productos génicos de la célula hospedadora, como factores de transcripción (especialmente c-*rel, ets*-1 y -2 y miembros de la familia *fos/jun*), citocinas [p. ej., interleucina (IL) 2, factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos y factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF)], así como proteínas de membrana y receptores [moléculas del complejo de histocompatibilidad mayor (*major histocompatibility complex*, MHC) y receptor alfa de IL-2]. Los genes activados por *tax* generalmente son controlados por factores de transcripción de las familias de proteínas de c-*rel* y de unión al elemento de respuesta del AMP cíclico (*cyclic AMP response element binding*, CREB). No está clara la manera en que esta inducción de la expresión génica resulta en la transformación neoplásica; *tax* puede interferir con G_1 y con los puntos de control del ciclo celular mitótico, bloquear la apoptosis y promover la proliferación de la célula T independiente de antígeno. Se ha propuesto la inducción de un circuito autocrino-citocina; sin embargo, la IL-2 no es la citocina esencial. Se ha planteado la hipótesis de la participación de IL-4 e IL-7, así como de la citocina interleucina 15.

A la luz de la expresión irregular de *tax* en las células de ATL, se ha sugerido que *tax* es importante en las primeras fases de la transformación, pero que no resulta esencial en el mantenimiento del estado transformado. Gracias a la epidemiología de la infección por el HTLV-I está claro que la transformación de una célula infectada constituye un suceso raro y puede depender de segundos, terceros o cuartos cambios genéticos heterogéneos. En la ATL no se han descrito alteraciones cromosómicas sistemáticas; sin embargo, sí se han publicado casos aislados con mutaciones de p53 y translocaciones que afectan a los genes del receptor de la célula T situados en el cromosoma 14. *Tax* puede reprimir ciertas enzimas de reparación del DNA, permitiendo que se acumulen alteraciones genéticas que en condiciones normales serían reparadas. No obstante, todavía no se dispone de una descripción detallada de la patogenia molecular de la neoplasia inducida por el virus linfotrópico de células T humanas tipo I.

Características de la infección por el HTLV-I

Epidemiología

La infección por el HTLV-I se transmite al menos de tres formas: de la madre al niño, en especial por la leche materna; por medio de la actividad sexual, siendo más frecuente la transmisión de varones a mujeres; y por la sangre, es decir, por transfusiones o agujas contaminadas. La forma más frecuente de transmisión es perinatal. En comparación con el VIH, que se puede propagar en forma libre de células, el HTLV-I es menos infeccioso y su transmisión suele requerir el contacto directo de unas células con otras.

El HTLV-I es endémico en el sudoeste del Japón y en Okinawa, donde están infectadas más de un millón de personas. En el suero de hasta el 35% de los habitantes de Okinawa, en el 10% de los residentes de la isla japonesa de Kyushu y en menos del 1% de las personas procedentes de regiones no endémicas de Japón existen anticuerpos contra el HTLV-I. A pesar de esta elevada

prevalencia de la infección, sólo se diagnostican unos 500 casos de ATL en esa zona cada año. Se han observado otros grupos de infección en diversas zonas de Oriente, como por ejemplo en Taiwán; en la cuenca del Caribe, incluido el nordeste de Sudamérica; en África central; Italia; Israel; el Ártico y en la parte sudeste de Estados Unidos.

El desarrollo de una mielopatía espástica o atáxica progresiva en una persona positiva para el HTLV-I (es decir, que es portadora de anticuerpos contra el HTLV-I en el suero) probablemente se deba a una infección directa del sistema nervioso por el virus; se puede producir un trastorno similar por la infección del VIH o por el HTLV-II. En casos poco frecuentes, los pacientes con HAM son seronegativos, pero en su líquido cefalorraquídeo (LCR) existen anticuerpos detectables contra el virus linfotrópico de células T humanas tipo I.

El riesgo acumulativo a lo largo de toda la vida de desarrollar ATL es de 3% entre los pacientes infectados por el HTLV-1 (el riesgo es tres veces más elevado en los varones que en las mujeres); se proyecta un riesgo acumulativo semejante para los casos de HAM. La distribución de ambas enfermedades se superpone a la del HTLV-1 y más del 95% de los pacientes afectados presenta datos serológicos de infección por el HTLV-I. El período de latencia entre la infección y la aparición de la enfermedad es de 20 a 30 años en el caso de la ATL. En la HAM, la mediana del período de latencia es aproximadamente de 3.3 años (amplitud de cuatro meses hasta 30 años). En las personas infectadas por hemoderivados, el desarrollo de ATL es raro; sin embargo, aproximadamente el 20% de los pacientes con mielopatía asociada al HTLV-I se contagia por sangre contaminada.

Enfermedades asociadas

ATL

Se han descrito cuatro tipos clínicos de neoplasia inducida por el HTLV-I: aguda, linfomatosa, crónica y latente. Todos estos tumores son proliferaciones monoclonales de células T CD4+ postímicas con integraciones clonales del provirus y reordenamientos clonales del gen del receptor de células T.

Aproximadamente el 60% de los pacientes que presentan tumores malignos presenta una ATL clásica aguda, que se caracteriza por un pródromo clínico de corta duración (aproximadamente dos semanas entre los primeros síntomas y el diagnóstico) y una evolución agresiva (mediana de supervivencia de seis meses). El cuadro clínico está dominado por las lesiones cutáneas de progresión rápida, la afección pulmonar, la hipercalcemia y la linfocitosis con células que contienen núcleos lobulados o hendidos (véase fig. 97-10). Las células malignas tienen integraciones monoclonales del provirus y expresan en su superficie CD4, CD3 y CD25 (receptores de IL-2 de baja afinidad). Los niveles séricos de CD25 se pueden utilizar como marcador tumoral. La anemia y la trombocitopenia son raras. Puede ser difícil diferenciar las lesiones cutáneas de las de la micosis fungoide. Las lesiones osteolíticas, que son frecuentes, no contienen células tumorales, sino que se componen de células osteolíticas, habitualmente sin actividad osteoblástica. A pesar del cuadro

leucémico, en la mayor parte de los casos la afección de la médula ósea no es generalizada.

La hipercalcemia de la ATL es multifactorial; las células tumorales producen factores activadores de los osteoclastos (TNF-α, IL-1, linfotoxina) y también pueden generar una molécula análoga a la hormona paratiroidea. Los individuos afectados sufren una inmunodeficiencia de base que les predispone a las infecciones oportunistas similares a las observadas en los pacientes con SIDA (cap. 173). No está clara la patogenia de la inmunodeficiencia. Los infiltrados pulmonares de los enfermos con ATL reflejan infiltrados leucémicos en la mitad de las ocasiones e infecciones oportunistas por microorganismos como *Pneumocystis* y otros hongos en la otra mitad. Los síntomas digestivos casi siempre guardan relación con una infección oportunista. *Strongyloides stercoralis* es un parásito intestinal que tiene un patrón de distribución endémica semejante al del HTLV-1. Las personas infectadas por este virus y que lo están también por el parásito mencionado pueden desarrollar ATL con más frecuencia o mayor rapidez que quienes no presentan una infección por *Strongyloides.* A menudo, las concentraciones séricas de deshidrogenasa láctica (*lactate dehydrogenase*, LDH) y de fosfatasa alcalina están elevadas. Aproximadamente el 10% de los pacientes presenta afección leptomeníngea que causa debilidad, alteraciones del estado mental, parestesias, cefalea o todas ellas. A diferencia de lo que sucede en otras formas de linfoma del sistema nervioso central (SNC), la ATL puede ir acompañada de niveles normales de proteínas en el LCR. El diagnóstico depende del hallazgo de células de ATL en dicho líquido (cap. 97).

El tipo linfomatoso de la ATL se presenta en casi 20% de los pacientes y es similar en su evolución y en su curso clínico a la forma aguda, excepto en que son raras las células anormales circulantes y en que existe adenopatía evidente. La histología del linfoma es variable, pero no influye en la evolución. En general, el diagnóstico se sospecha basándose en el lugar de nacimiento del paciente y la presencia de lesiones cutáneas e hipercalcemia. El diagnóstico se confirma por la detección de anticuerpos contra el HTLV-I en el suero.

Los individuos con la forma crónica de ATL por lo general presentan niveles séricos normales de calcio y LDH y no muestran afección del SNC, huesos o vías gastrointestinales. La mediana de supervivencia en estas personas es de dos años. En algunos casos, la ATL crónica progresa a la forma aguda.

La totalidad de enfermos con la forma latente de ATL no supera el 5%. En esta forma, las células malignas tienen una integración monoclonal del provirus; menos del 5% de las células de sangre periférica muestra las alteraciones morfológicas típicas; no aparecen hipercalcemia, adenopatía ni hepatoesplenomegalia; el SNC, los huesos y las vías gastrointestinales están indemnes; y puede haber lesiones cutáneas y pulmonares. La mediana de supervivencia de este pequeño subgrupo de pacientes parece ser de cinco años o más.

HAM (paraparesia espástica tropical)

A diferencia de la ATL, en la cual existe un ligero predominio de varones, la HAM afecta a un número desproporcionadamente elevado de mujeres. En ciertos aspectos, la HAM se parece a la

esclerosis múltiple (cap. 359). El comienzo es insidioso. Los síntomas comprenden debilidad o rigidez de una o ambas extremidades inferiores, dolor de espalda e incontinencia urinaria. Las alteraciones sensitivas suelen ser ligeras, pero puede desarrollarse neuropatía periférica. En general, la enfermedad adopta la forma de una mielopatía torácica de progresión lenta que no remite; un tercio de los afectados acaba confinado a la cama en el transcurso de los 10 primeros años a partir del diagnóstico; para este momento, la mitad de los enfermos son incapaces de caminar sin ayuda. Los pacientes presentan una paraparesia o paraplejía espástica con hiperreflexia, clono aquíleo y respuestas de extensión plantar. La función cognitiva habitualmente está preservada; las alteraciones de los pares craneales son infrecuentes.

Las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) muestran lesiones tanto en la sustancia blanca como en las regiones paraventriculares del encéfalo, además de en la médula espinal. El estudio anatomopatológico de la médula espinal muestra degeneración simétrica de los cordones laterales, incluidos los haces corticoespinales; algunos casos afectan también a los cordones posteriores. Las meninges espinales y el parénquima medular contienen un infiltrado inflamatorio con destrucción de la mielina.

Por lo general no se encuentra HTLV-I en las células del SNC, pero puede detectarse en una pequeña población de linfocitos presentes en el LCR. En general, la replicación del HTLV-I es mayor en la HAM que en la ATL y los pacientes con HAM presentan una respuesta inmunitaria más enérgica contra el virus. En el suero existen anticuerpos contra el HTLV-I que parecen ser producidos en el LCR de los pacientes con HAM, en la que los títulos son a menudo más elevados que en el suero. Se ha propuesto que la fisiopatología de la HAM implica la inducción de una destrucción autoinmunitaria de neuronas por las células T con especificidad contra componentes del virus, como las proteínas Tax o Env. Una teoría propone que la predisposición a padecer HAM puede guardar relación con la presencia de alelos de antígeno leucocitario humano (*human leukocyte antigen*, HLA) capaces de presentar antígenos víricos de una forma que conduce a la autoinmunidad. En la actualidad no existen datos suficientes para confirmar esta asociación a los antígenos leucocitarios humanos.

No han podido aclararse los factores que determinan si la infección por HTLV-1 producirá la enfermedad y, en caso de hacerlo, si inducirá una neoplasia (ATL) o un trastorno autoinmunitario (HAM). Las diferencias en las cepas víricas, en la susceptibilidad a los haplotipos MHC particulares, en la vía de infección por el HTLV-1 y en la naturaleza de la reacción inmunológica a este virus son posibles factores, pero se dispone de pocos datos definitivos.

Otras enfermedades supuestamente relacionadas con el HTLV-I

En zonas en las que el HTLV-I es endémico se le han atribuido diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, como uveítis, dermatitis, neumonitis, artritis reumatoide y polimiositis. Sin embargo, no se ha determinado de forma rigurosa una relación causal entre el HTLV-I y estas enfermedades.

Prevención

Los principios de la prevención de las enfermedades inducidas por el HTLV-I están claros. Las mujeres de las zonas endémicas no deben alimentar al pecho a sus hijos y se deben realizar pruebas de detección de anticuerpos contra el HTLV-I en el suero de los donantes de sangre. Al igual que en la prevención de la infección por el VIH, son importantes las prácticas sexuales seguras y no compartir jeringas.

Tratamiento

El tratamiento en el reducido número de pacientes con una enfermedad relacionada con el HTLV-1 no es curativo. En los pacientes con ATL aguda y linfomatosa, la enfermedad progresa rápidamente. La hipercalcemia generalmente se controla mediante la administración de glucocorticoides y el tratamiento citotóxico contra la neoplasia. El tumor responde bien a la quimioterapia combinada que se utiliza contra otras formas de linfoma; sin embargo, los individuos son vulnerables a padecer infecciones bacterianas y oportunistas fulminantes y en la mayor parte de los casos la ATL recidiva de cuatro a 10 meses después de la remisión. La combinación de interferón alfa y zidovudina puede alargar la supervivencia. Como no está claro que la replicación del virus esté relacionada con la progresión de la ATL, la eficacia de la zidovudina probablemente radica en sus efectos citotóxicos (como análogo de la timidina finalizadora de cadena) más que en sus efectos antivíricos. Resulta prometedor un enfoque experimental que utiliza un anticuerpo contra el receptor de IL-2 marcado con itrio-90, pero no está disponible de forma generalizada. Los pacientes con la forma crónica o latente de ATL pueden tratarse con un planteamiento expectante: combatir cualquier infección y vigilar y esperar la aparición de signos de progresión hacia una enfermedad aguda.

Los sujetos con HAM pueden beneficiarse del uso de los glucocorticoides con el fin de reducir la inflamación. Los tratamientos antirretrovíricos no han resultado eficaces. En un estudio, la administración de danazol (200 mg tres veces al día) produjo una mejoría neurológica significativa en cinco de los seis pacientes tratados, con resolución de la incontinencia urinaria en dos casos, disminución de la espasticidad en tres y recuperación de la capacidad para caminar después de haber estado confinados a la silla de ruedas en dos de ellos. La fisioterapia y la rehabilitación son componentes importantes del tratamiento.

Características de la infección por el HTLV-II

Epidemiología

El HTLV-II es endémico en ciertas tribus de nativos americanos y en África. En general, se considera que es un virus del Nuevo Mundo que fue traído desde Asia hace 10 000 a 40 000 años, en el transcurso de una migración de las poblaciones infectadas a través del estrecho de Bering.

Probablemente la forma de transmisión del HTLV-II es igual que la del HTLV-I (véase antes en este capítulo). Es posible que la transmisión sexual del HTLV-II sea menor que en el caso del virus linfotrópico de células T humanas tipo I.

Los estudios de grandes cohortes de adictos mediante pruebas serológicas que diferencian con facilidad el HTLV-I del HTLV-II indican que la inmensa mayoría de los sujetos positivos para el HTLV presenta una infección por HTLV-II. La seroprevalencia del HTLV en una cohorte de 7 841 adictos procedentes de centros de tratamiento de farmacodependencia de Baltimore, Chicago, Los Ángeles, Nueva Jersey (Asbury Park y Trenton), la ciudad de Nueva York (Brooklyn y Harlem), Filadelfia y San Antonio fue del 20.9% y más del 97% de los casos se debía al HTLV-II. La seroprevalencia del HTLV-II era superior en el sudoeste y el medio oeste que en el noreste. Por el contrario, la seroprevalencia del VIH-1 era más elevada en el noreste que en el sudoeste o en el medio oeste. Aproximadamente el 3% de los miembros de la cohorte estaban infectados tanto por el HTLV-II como por el VIH-1. La seroprevalencia del HTLV-II se incrementaba de forma lineal con la edad. La probabilidad de infección por el HTLV-II era significativamente superior en las mujeres; se cree que la transmisión del virus es más eficiente de varón a mujer que en sentido inverso.

Enfermedades asociadas

Aunque el HTLV-II se aisló a partir de un paciente con una variante T de la leucemia de tricoleucocitos, este virus no se asocia de forma sistemática con ninguna enfermedad concreta y de hecho ha sido conceptuado como "un virus en busca de enfermedad". Sin embargo, cada vez son más los datos que indican que el HTLV-II puede desempeñar un papel importante en ciertas enfermedades neurológicas, hematológicas y dermatológicas. Estos datos requieren confirmación, en especial a la luz de la confusión que existía anteriormente respecto a las prevalencias relativas de los HTLV-I y II entre consumidores de drogas inyectadas.

Prevención

Son principios importantes de la prevención de la extensión del HTLV-II: el no compartir jeringas, las prácticas sexuales seguras, la realización de pruebas de detección en sangre (mediante pruebas del HTLV-I, que también detectan HTLV-II) y el evitar la lactancia materna en mujeres infectadas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Virus de la inmunodeficiencia humana

El VIH-1 y el VIH-2 pertenecen a la familia Retroviridae, subfamilia lentivirus, y son los únicos lentivirus de los que se sabe infectan a los seres humanos. Los lentivirus son de acción lenta en comparación con los virus que provocan una infección aguda (p. ej., virus de la gripe) pero no en relación con otros retrovirus. Las características de la primoinfección aguda por el VIH son similares a las de las infecciones agudas más clásicas. La cronicidad característica de la infección por el VIH es congruente con la designación lentivirus. → ***El VIH se trata con considerable detalle en el capítulo 173*** .

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Barnak K et al: Human T cell leukemia virus type I–induced disease: Pathways to cancer and neurodegeneration. Virology 308:1, 2003

Blattner WA: Human retroviruses: Their role in cancer. Proc Assoc Am Physicians 111:563, 1999 [PMID: 10591085]

Briggs NC et al: Seroprevalence of human T cell lymphotropic virus type II infection, with or without human immunodeficiency virus type I coinfection, among US intravenous drug users. J Infect Dis 172:51, 1995 [PMID: 7797946]

Coffin JM et al: *Retroviruses*. Plainview, NY, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1997

DeCock KM et al: Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: Translating researchinto policy and practice. JAMA 283:1175, 2000

Fauci AS: Multifactorial nature of human immunodeficiency virus disease: Implications for therapy. Science 262:1011, 1993 [PMID: 8235617]

Fauci AS: The AIDS epidemic—considerations for the 21st century. N Engl J Med 341:1046, 1999 [PMID: 10502595]

Gallo RC et al: Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. Science 224:500, 1984 [PMID: 6200936]

Gallo RC: Human retroviruses after 20 years: A perspective from the past and prospects for their future control. Immunol Rev 185:236, 2002 [PMID: 12190935]

Gatza ML et al: Cellular transformation by the HTLV-I Tax protein, a jack-of-all-trades. Oncogene 22:5141, 2003 [PMID: 12910251]

Harrington WJ Jr et al: Tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy (TSP/HAM): Treatment with an anabolic steroid danazol. AIDS Res Hum Retroviruses 7:1031, 1991 [PMID: 1812944]

Hollsberg P, Hafler DA: Pathogenesis of diseases induced by human lymphotropic virus type I infection. N Engl J Med 328:1173, 1993 [PMID: 8455685]

Jacobson S: Immunopathogenesis of human T cell lymphotropic virus type-I–associated neurologic disease. J Infect Dis 186(Suppl 2):S187, 2002

Korber BTM et al: Mutational trends in V3 loop protein sequences observed in different genetic lineages of human immunodeficiency virus type I. J Virol 68:6730, 1994 [PMID: 8084005]

Lowis GW et al: Epidemiologic features of HTLV-II: Serologic and molecular evidence. Ann Epidemiol 12:46, 2001

Manns A et al: Human T-lymphotropic virus type I infection. Lancet 353:1951, 1999 [PMID: 10371587]

Myers G: HIV: Between past and future. AIDS Res Hum Retroviruses 10:1317, 1994 [PMID: 7888185]

Neuveut C, Jeang KT: HTLV-I Tax and cell cycle progression. Prog Cell Cycle Res 4:157, 2000 [PMID: 10740823]

Poiesz BJ et al: Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. Proc Natl Acad Sci USA 77:7415, 1980 [PMID: 6261256]

Poiesz BJ et al: The human T-cell lymphoma/leukemia viruses. Cancer Invest 21:253, 2003 [PMID: 12743991]

Tobinai K: Adult T-cell leukemia, in *Clinical Oncology*, 2d ed, MD Abeloff et al (eds). New York, Churchill-Livingstone, 2000, p 2748

Trono D: HIV accessory proteins: Leading roles for the supporting cast. Cell 82:189, 1995 [PMID: 7628010]

Waldmann TA: The multichain interleukin-2 receptor: A target for immunotherapy. Ann Intern Med 116:148, 1992 [PMID: 1727619]

Yao J, Wigdahl B: Human T-cell lymphotropic virus type I genomic expression and impact on intracellular signaling pathways during neurodegenerative disease and leukemia. Front Biosci 5: D138, 2000

Zehender G et al: High prevalence of human T-cell lymphotropic virus type II infection in patients affected by human immunodeficiency virus type I–associated predominantly sensory polyneuropathy. J Infect Dis 172:1595, 1995 [PMID: 7594724]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies